

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 728 252**

51 Int. Cl.:

A61K 9/50

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.10.2013 PCT/EP2013/003089**

87 Fecha y número de publicación internacional: **15.05.2014 WO14072015**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.10.2013 E 13776968 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.02.2019 EP 2916829**

54 Título: **Uso de material a base de óxido de silicio para la liberación modificada de agentes biológicamente activos**

30 Prioridad:

12.11.2012 EP 12007668

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

23.10.2019

73 Titular/es:

**MERCK PATENT GMBH (100.0%)
Frankfurter Strasse 250
64293 Darmstadt, DE**

72 Inventor/es:

**CABRERA, KARIN;
LANG, ULRICH;
PETERS, BENJAMIN;
SAAL, CHRISTOPH;
SCHULZ, MICHAEL;
LUBDA, DIETER y
KUCERA, SHAWN**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 728 252 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Uso de material a base de óxido de silicio para la liberación modificada de agentes biológicamente activos

En los últimos años, los materiales porosos ordenados se han estudiado cada vez más para su uso como sistemas de administración de fármacos. De dichos materiales, la sílice mesoporosa ha sido de interés específico.

5 Un enfoque principal para usar sílice mesoporosa para la formulación de sistemas de administración de fármacos es aumentar la velocidad de disolución de ingredientes farmacéuticos activos poco solubles en agua o insolubles en agua. Los ingredientes farmacéuticos activos poco solubles en agua o insolubles en agua suelen tener una biodisponibilidad muy baja debido a su escasa solubilidad en los fluidos gastrointestinales, como el fluido gástrico y el fluido intestinal, lo que provoca una absorción incompleta. La justificación del uso de sílice mesoporosa para su uso en sistemas de administración de fármacos es aumentar la velocidad de disolución de ingredientes farmacéuticos activos poco solubles en agua o insolubles en agua y, por lo tanto, mejorar su biodisponibilidad. Además, se puede usar sílice mesoporosa para generar una sobresaturación del ingrediente farmacéutico activo con respecto al ingrediente farmacéutico activo cristalino. Aún más, se puede usar sílice mesoporosa para estabilizar este estado supersaturado frente a la precipitación del ingrediente farmacéutico activo.

15 Los materiales mesoporosos, que han sido ampliamente estudiados, son sílice ordenada como CM-41 y SBA-15. Estos materiales ordenados muestran una estructura en la que se organizan regularmente mesoporos de un tamaño uniforme.

SBA-15 fue descrito por primera vez por Zhao et al. y es el resultado de un procedimiento de plantillas basado en una disposición hexagonal de copolímeros de bloques anfífilos (D.Y. Zhao et al.: Triblock copolymer syntheses of mesoporous silica with periodic 50 to 300 angstrom pores, *Science* 279 (1998) 548-552). MCM-41 se obtiene mediante la acción de la plantilla de moléculas de tensioactivo alquilamonio de cadena larga (J.S. Beck et al.: A new family of mesoporous molecular sieves prepared with liquid-crystal templates, *J. Am. Chem. Soc.* 114 (1992) 10834-10843). Normalmente, el diámetro de poro varía entre 2 y 6 nm para MCM-41 y entre 4 y 13 nm para SBA-15. Además del sistema de mesoporos bien definido, SBA-15 tiene un sistema de poros complementario compuesto de microporos (tamaño de poro < 2 nm). Estos microporos están ubicados en las paredes entre los mesoporos adyacentes y no atraviesan la pared; por lo tanto, constituyen poros sin salida (J.S. Beck et al.: A new family of mesoporous molecular sieves prepared with liquid-crystal templates, *J. Am. Chem. Soc.* 114 (1992) 10834-10843).

Vallet-Regi et al. fue uno de los primeros en explorar las propiedades de liberación de fármacos de estos materiales en un intento por prolongar la liberación de ibuprofeno utilizando MCM-41 como portador (M. Vallet-Regi et al.: A new property of MCM-41 : drug delivery system, *Chem. Mater.* 13 (2001) 308-311). La cinética de liberación de los medicamentos de los portadores de sílice mesoporosa depende de varias características del material, incluido el tamaño de los poros (P. Horcajada et al.: Influence of pore size of MCM-41 matrices on drug delivery rate, *Microporous Mesoporous Mater.* 68 (2004) 105-109), la conectividad de poros (J. Andersson et al.: Influences of material characteristics on ibuprofen drug loading and release profiles from ordered micro- and mesoporous silica matrices, *Chem. Mater.* 16 (2004) 4160-4167) y la composición química de la superficie de sílice (B. Munoz et al.: MCM-41 organic modification as drug delivery rate regulator, *Chem. Mater.* 15 (2003) 500-503).

La sílice mesoporosa ordenada también se ha utilizado para la administración de fármacos después de la funcionalización con grupos hidrófobos.

Doadrio et al. describen la cinética de liberación reducida de la vancomicina a partir de SBA-15 después de la funcionalización con octilmetoxisilano (C8), en comparación con el material no funcionalizado de 0,890 min^{-1/2} a 0,068 min^{-1/2} (A. L. Doadrio et al.: A rational explanation of the vancomycin release from SBA-15 and its derivatives by molecular modeling, *Microporous Mesoporous Mater.* 132 (2010) 559-566). Doadrio et al. describen además la liberación de eritromicina a partir de SBA-15 funcionalizada con C8 y C18 y observó que la tasa de liberación disminuye con el aumento de la población de restos hidrófobos -CH₂- (A. L. Doadrio et al.: functionalized of mesoporous materials with long and can change as strategy for controlling drug delivery pattern, *J. Mater. Chem.* 16 (2006) 462-466). Izquierdo-Barba et al. investigaron la liberación de eritromicina e ibuprofeno del material mesoporoso ordenado MCM-48 y LP-la3d con tamaños de poro de 3,6 y 5,7 nm modificados con cadenas de hidrocarburos C8 y C18 y observaron una disminución de las tasas de administración cuando se modifica la superficie del material (I. Izquierdo-Barba et al.: Release evaluation of drugs from ordered three-dimensional silica structures, *Eur J Pharm Sci* 26 (2006) 365-373). Qu et al. mostraron una disminución de la velocidad de liberación de Captopril al aumentar el grado de sililación C1 de MCM-41 (F. Qu et al.: Effective controlled release of captopril by silylation of mesoporous of MCM- 41, *ChemPhysChem.* 7 (2006) 400-406).

Bögershausen et al. describen un sistema portador de fármacos que consiste en geles híbridos de sílice teniendo grupos orgánicos como un enfoque alternativo a los sistemas poliméricos en los que la molécula del fármaco está embebida en sistemas mesoporosos ordenados. El fármaco persantina se incorporó in situ en los geles híbridos de

5 sílice durante la síntesis de sol-gel a partir de ortosilicato de tetraetilo (TEOS) y un precursor de monómero que proporciona funcionalización con metilo o propilo. Los experimentos de liberación muestran la inhibición de la liberación del fármaco con un número creciente de funcionalización con metilo o propilo (A. Bögershausen et al.: Drug release from self-assembled inorganic-organic hybrid gels and gated porosity detected by positron annihilation lifetime spectroscopy, Chem. Mater. 18 (2006) 664-672). El sistema de sílice bimodal describe una alternativa al gel de sílice ordenado. Sin embargo, la construcción de poros depende en gran medida de las propiedades del fármaco, por lo que la síntesis del material debe adaptarse y optimizarse para cada fármaco por separado, lo que resulta en una baja flexibilidad de dicho sistema.

10 El documento US 6207098 B1 describe un proceso para producir sílice con mesoporos y macroporos y su funcionalización con diferentes grupos incluyendo los grupos hidrófobos alquilo C18, C8, butilo, fenilo y el uso de dicho material en cromatografía. El documento US 7648761 B2 describe un moldeo revestido de sílice con mesoporos y macroporos y su recubrimiento con diferentes polímeros, incluidos los polímeros hidrófobos, que se utiliza en cromatografía. Ninguno de estos, o cualquier patente posterior, enseña el uso de dichos materiales para el suministro de agentes biológicamente activos.

15 Shi et al. describen la síntesis de partículas de sílice mesoporosas, que además de los mesoporos contienen macroporos, y su funcionalización por unión covalente con octadecilo, así como el uso de dicho material para aplicaciones de cromatografía líquida (Z.G. Shi et al.: Synthesis and characterization of hierarchically porous silica microspheres with penetrable macropores and tunable mesopores, iropor. Mesopor. Mater. 116 (2008) 701-704). Para proporcionar macroporosidad en las partículas, se combina una técnica de transición sol-gel y separación de
20 fases con un método de emulsión. Shi et al. no enseña el uso del material funcionalizado con octadecilo para el suministro de agentes biológicamente activos.

25 Se ha encontrado que el material de sílice proporciona una herramienta útil para la liberación modificada de agentes biológicamente activos si contiene mesoporos y macroporos y se funcionaliza mediante el recubrimiento con un polímero para proporcionar propiedades de superficie hidrófobas. Por lo tanto, la presente invención se refiere al uso de material compuesto a base de óxido de silicio para la liberación modificada de agentes biológicamente activos, en el que el material compuesto a base de óxido de silicio es un material de óxido de silicio sustancialmente amorfo que comprende macroporos y mesoporos y que está recubierto con un polímero para proporcionar propiedades
30 superficiales hidrófobas como se define in la reivindicación 1. En el sentido de la presente solicitud, el término "recubierto" significará que el polímero se adhiere al material a base de óxido de silicio, por lo que dicha adherencia al material a base de óxido de silicio se da con o sin formación de enlaces covalentes. El material a base de óxido de silicio se puede "recubrir" utilizando los procesos de recubrimiento que se describen a continuación.

Ventajosamente dicho material

- se proporciona sin usar un agente biológicamente activo en su síntesis y, por lo tanto, es flexible con respecto a su uso para la liberación modificada para diversos agentes biológicamente activos;
- 35 • se puede cargar fácilmente con el agente biológicamente activo mediante técnicas adecuadas conocidas en la materia, como, por ejemplo, por su adsorción de una solución en un disolvente adecuado o por impregnación de humedad;
- proporciona una mejor accesibilidad de los mesoporos para cargar y liberar un agente biológicamente activo debido a la presencia de macroporos;
- 40 • se puede proporcionar en diferentes grados de mesoporosidad y/o microporosidad, diferentes restos de hidrocarburos y sus grados, de modo que se pueda ofrecer una multitud de diferentes materiales con diferentes propiedades de liberación.

45 El término "material compuesto", como se usa en el presente documento, se refiere a un material hecho de dos materiales constituyentes con diferentes propiedades físicas y químicas que se disponen en capas y permanecen separados y distintos en la estructura terminada. En dicho material compuesto, un material constituyente constituye el material básico, que está cubierto en capas por el otro material constituyente teniendo diferentes propiedades químicas y físicas en comparación con el material básico. El término material compuesto abarca material, en el que se cubre toda la superficie del material básico, pero también material, en el que la superficie del material constituyente básico está cubierta solo parcialmente por el otro material constituyente.

50 El término "material compuesto a base de óxido de silicio", como se usa en el presente documento, se refiere a un material compuesto que contiene material de óxido de silicio como material constituyente básico que está provisto de una capa de otro material. En un material compuesto a base de óxido de silicio adecuado, la superficie del material constituyente básico está cubierta por un material diferente en una extensión de 0,1 a 10 $\mu\text{mol}/\text{m}^2$, preferiblemente de 0,1 a 4 $\mu\text{mol}/\text{m}^2$, más preferiblemente de 0,1 a 3 $\mu\text{mol}/\text{m}^2$.

55 El término "agente biológicamente activo", como se usa en el presente documento, se refiere a cualquier agente capaz de provocar una respuesta en un sistema biológico como, por ejemplo, células vivas, tejidos, órganos y seres.

Los agentes biológicamente activos pueden incluir agentes naturales y/o sintéticos. Preferiblemente, el agente biológicamente activo es un agente terapéutico, es decir, un agente utilizado en el tratamiento, cura, prevención o diagnóstico de una enfermedad o utilizado para mejorar el bienestar físico o mental. Los ejemplos preferidos de un agente biológicamente activo son fármacos, vitaminas o minerales. En términos de su actividad, el agente biológicamente activo puede ser, por ejemplo, un agente que actúa para controlar o prevenir la infección o inflamación, mejorar el crecimiento celular y la regeneración de tejido, el control del crecimiento tumoral, actúan como analgésicos, promueven la unión anticelular o potencian el crecimiento óseo, entre otras funciones. Otros agentes biológicamente activos adecuados pueden incluir agentes antivirales, hormonas, anticuerpos o proteínas terapéuticas. Otros agentes biológicamente activos adicionales incluyen profármacos, que son agentes que no son biológicamente activos cuando se administran pero tras la administración a un sujeto se convierten en agentes biológicamente activos a través del metabolismo o algún otro mecanismo.

El término "liberación modificada", como se usa en el presente documento, se refiere a la liberación del agente biológicamente activo del sistema de suministro o una porción del mismo tras el contacto del sistema de suministro o una porción del mismo con un medio líquido que es diferente a la liberación del mismo agente biológicamente activo a partir de una formulación de liberación inmediata convencional, en la que la liberación se controla principalmente por la solubilidad del agente biológicamente activo en el medio líquido. Por consiguiente, la liberación modificada incluye, pero no se limita a, liberación acelerada (es decir, un aumento de la velocidad de disolución), liberación sostenida, liberación prolongada, liberación lenta, liberación retardada y similares.

El término "amorfo", como se usa en el presente documento, se refiere a un material sin orden de largo alcance, aunque casi todos los materiales están estructurados en cierto grado, al menos a escala local. Un término alternativo que se ha utilizado para describir estos materiales es "indiferentes a rayos X". Por ejemplo, la microestructura de los geles de sílice consiste en partículas de 10-25 nm de sílice amorfa densa, con la porosidad resultante de los espacios vacíos entre las partículas. Dado que no hay un orden de largo alcance en estos materiales, los tamaños de los poros tienden a distribuirse en un rango bastante grande. Esta falta de orden también se manifiesta en el patrón de difracción de rayos X, que no muestra picos distintos, sino solo un halo amplio (S. Petit, G. Coquerel: "The amorphous state" 259-286 R. Hilfiker "Polymorphism in the Pharmaceutical Industry", Wiley-VCH 2006).

El término "superficie hidrófoba", como se usa en el presente documento, se refiere a una superficie que no es humectable por el agua, como lo demuestra un ángulo de contacto con agua mayor o igual a 70 °, más normalmente mayor o igual a 90 °, en el que el ángulo de contacto con el agua se mide mediante un método de análisis de imagen convencional, es decir, eliminando una gota de agua sobre el sustrato a 25 °C, fotografiando la gota y midiendo el ángulo de contacto que se muestra en la imagen fotográfica. Como alternativa, también se puede proporcionar evidencia de hidrofobicidad de la superficie mediante mediciones de sorción dinámica de vapor (DVS, S. M. Reutzel-Edens, A.W. Newman: "Physical Characterization of Hygroscopicity in Pharmaceutical Solids", 235-258 R. Hilfiker "Polymorphism in the Pharmaceutical Industry", Wiley-VCH 2006). Para un material hidrófobo recubierto de este tipo, la sorción de vapor de agua a una humedad relativa definida (por ejemplo, en el rango de 10- 90 % a 25 °C o 40 °C) será menor en comparación con la material no recubierto respectivo (por ejemplo, una sorción de vapor de agua del material no recubierto al 40 % de humedad relativa y 25 °C del 1,5 % en comparación con una sorción de vapor de agua del material recubierto al 40 % de humedad relativa y 25 °C del 1,0 % demuestra que el material es más hidrófobo).

La cobertura de la superficie mediante recubrimiento con polímero hidrófobo se calcula según lo descrito por E. Calleri et al. utilizando la ecuación:
Cobertura de la superficie [$\mu\text{mol}/\text{m}^2$] = $1/\text{SBET} \cdot 106 / ((1201, 1 \cdot (a/\text{Pc}-\text{M}))$

en la que

SBET es la superficie específica basada en la medición del área de superficie BET
a es el número de átomos de C en el grupo de silanización
Pc es el contenido de carbono medido por análisis elemental
M es la masa molar del grupo de silanización.

(E. Calleri et al.: Evaluation of a monolithic epoxy silica support for penicillin G acylase immobilization, Journal of Chromatography A, 1031 (2004) 93 a 100)

De acuerdo con la invención, se utiliza material compuesto a base de óxido de silicio, en el que los macroporos tienen un diámetro > 100 nm y los mesoporos tienen el tamaño de poro en el rango de 2 a 100 nm, preferiblemente en el rango de 4 a 100 nm, más preferiblemente en el intervalo de 6 a 50 nm. Por lo tanto, la invención también se refiere al uso de material compuesto a base de óxido de silicio para la liberación modificada de agentes biológicamente activos, en el que los macroporos tienen un diámetro promedio > 100 nm y los mesoporos tienen un tamaño de poro en el rango de 2 a 100 nm, preferiblemente en el rango de 4-100 nm, más preferiblemente en el rango de 6 a 50 nm.

Los macroporos y mesoporos están dispuestos en el material de tal manera que los macroporos constituyen una estructura de marco en todo el material y los mesoporos están ubicados en la superficie de dicho marco. Dicha disposición permite una buena accesibilidad de los mesoporos y proporciona una base particularmente adecuada para la carga y liberación del agente biológicamente activo.

- 5 El material compuesto a base de óxido utilizado para la liberación modificada de agentes biológicamente activos puede estar en forma de monolitos o partículas.

10 El término “monolito”, como se usa en el presente documento, se refiere a un cuerpo formado en una sola unidad, pieza u objeto teniendo un tamaño superior a 1 mm y, a lo sumo, aproximadamente 10 cm. Puede tener varias formas, tales como varillas o películas o piezas de las mismas. Por ejemplo, puede ser una varilla monolítica con un diámetro mayor de 1 mm y una longitud mayor de 1 mm, o rebanadas de la misma. Preferiblemente, el monolito es una varilla con un diámetro de más de 1 mm a 50 mm y una longitud de 1 mm a 200 mm, en particular preferiblemente de 5 mm a 150 mm, o sus rebanadas con un diámetro de 1 mm a 50 mm y una longitud de 1 mm a 50 mm, especialmente de 1 mm a 25 mm. Las rebanadas de varillas se pueden preparar mediante técnicas de corte adecuadas como, por ejemplo, serrado.

15 El término “partículas”, como se usa en el presente documento, se refiere a material sólido particulado teniendo un tamaño de, como máximo, 1 mm. Las partículas pueden tener formas regulares, como esferas o formas irregulares. Dependiendo del propósito de la aplicación, se pueden usar partículas de diferentes tamaños, tal como material nanoparticulado teniendo un tamaño que varía de 10 nm a 100 nm, especialmente de 50 nm a 100 nm, material microparticulado teniendo un tamaño que varía de 100 nm a 100 µm o material macroparticulado teniendo un tamaño que va desde 100 µm hasta 1 mm.

20 De acuerdo con una realización preferida de la invención, el material compuesto a base de óxido de silicio usado para la liberación modificada de agentes biológicamente activos está en forma de partículas con un diámetro promedio de 0,5 µm a 500 µm. Por lo tanto, un objeto adicional de la presente invención se refiere al uso de material compuesto a base de óxido de silicio para la liberación modificada de agentes biológicamente activos, en el que las partículas tienen un diámetro promedio de 0,5 µm a 500 µm.

30 Los diámetros medios de las partículas y las distribuciones de tamaño de partículas se miden utilizando un instrumento de difracción láser “Mastersizer 2000” disponible en Malvern Instruments. Las partículas se suspenden mediante tratamiento ultrasónico en una solución acuosa con algo de etanol y un agente dispersante para una mejor humectación antes de la medición. La medición se realiza en agua a temperatura ambiente a una concentración de partículas en dispersión donde el oscurecimiento de la luz en el instrumento de difracción láser suele ser de aproximadamente el 10-15 %.

35 De acuerdo con una realización apropiada de la invención, el material compuesto a base de óxido de silicio se usa para agentes biológicamente activos poco solubles en agua, por lo que se entiende que el término “poco soluble en agua” abarca cualquier agente biológicamente activo, teniendo una solubilidad en agua por debajo de 10 mg/ml cuando se mide a 25 °C. Preferiblemente, el agente biológicamente activo tiene una solubilidad en el intervalo de aproximadamente 0,0001 mg/ml a aproximadamente 5 mg/ml, en particular preferiblemente una solubilidad < 1 mg/ml. Por lo tanto, la invención también se refiere al uso del material compuesto de óxido de silicio para la liberación modificada de agentes biológicamente activos, en el que el agente biológicamente activo tiene una solubilidad en agua < aproximadamente 10 mg/ml, preferiblemente de aproximadamente 0,0001 mg/ml a aproximadamente 5 mg/ml y más preferiblemente < 1 mg/ml, cada una medida a 25 °C.

40 Un agente biológicamente activo, que se puede usar en la presente invención, puede clasificarse preferiblemente como perteneciente a la Clase II o Clase IV del Sistema de clasificación biofarmacéutica y, preferiblemente, tiene una solubilidad en agua por debajo de aproximadamente 2,5 mg/ml, incluso entre 0,0001 y 1 mg/ml (es decir, “muy ligeramente soluble” como se define en la Farmacopea de los Estados Unidos), incluso por debajo de 0,1 mg/ml (es decir, “prácticamente insoluble” como se define en la Farmacopea de los Estados Unidos), a temperatura ambiente y pH fisiológico. Ejemplos no limitantes de dichos fármacos incluyen, por ejemplo, clorotiazida, hidroclorotiazida, nimodipina, ácido flufenámico, furosemida, ácido mefenámico, bendroflumetiazida, benzotiazida, ácido etacrínico, nitrendipina, itraconazol, saperconazol, troglitazona, prazosina, atovacuona, danazol, glibenclamida, griseofulvina, ketoconazol, carbamazepina, sulfadiazina, floracenicol, acetohexamida, ajamalina, benzbromarona, benzoato de bencilo, betametasona, cloranfenicol, clorpropamida, clortalidona, clorfibrato, diazepam, dicumarol, digitoxina, etotoína, glutetimida, hidrocortisona, hidroflumetiazida, hidroquinina, indometacina, ibuprofeno, ketoprofeno, naproxeno, khelina, nitrazepam, nitrofurantoína, novalgin, oxazepam, papaverina, fenilbutazona, fenitoína, prednisolona, prednisona, reserpina, espirolactona, sulfabenzamida, sulfadimetoxina, sulfamerazina, sulfametazina, sulfametoxipiridazina, succinilsulfatiazol, sulfametizol, sulfametoxazol (también en mezcla con trimetoprim), sulfafenazol, sulfatiazol, sulfisoxazol, sulpirida, testosterona y diaminopirimidinas. Ejemplos adecuados de diaminopirimidinas incluyen, sin limitación, 2,4-diamino-5-(3,4,5-trimetoxibencil) pirimidina (conocida como trimetoprim), 2,4-diamino-5-(3,4-dimetoxibencil) pirimidina (conocida como diaveridina), 2,4-diamino-5-(3,4,6-trimetoxibencil) pirimidina, 2,4-diamino-5-(2-metil-4,5-dimetoxibencil) pirimidina (conocida como ormetoprim), 2,4-

5 diamino-5-(3,4-dimetoxi-5-bromobencil) pirimidina, y 2,4-diamino-5-(4- cloro-fenil)-6-etilpirimidina (conocida como pirimetamina). Los medicamentos mencionados anteriormente se conocen como pertenecientes a la Clase II (poco soluble, altamente permeable) o Clase IV (poco soluble, poco permeable) del Sistema de clasificación biofarmacéutica según G. Amidon et al. en Pharm. Res. (1995) 12: 413-420. Por lo tanto, el objeto de la presente invención también se refiere al uso del material compuesto a base de óxido de silicio para la liberación modificada de agentes biológicamente activos, y en el que el agente biológicamente activo pertenece a la Clase II o Clase IV del Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (SCB).

10 En términos de su actividad, el agente biológicamente activo puede ser, por ejemplo, un agente que actúa para controlar o prevenir la infección o inflamación, potenciar el crecimiento celular y la regeneración de tejidos, controlar el crecimiento tumoral, actuar como un analgésico, promover la unión anticelular o potenciar el crecimiento óseo, entre otras funciones. Otros agentes biológicamente activos adecuados pueden incluir agentes antivirales, hormonas, anticuerpos o proteínas terapéuticas. Todavía otros agentes biológicamente activos incluyen profármacos, que son agentes que no son biológicamente activos cuando se administran, pero tras la administración a un sujeto se convierten en agentes biológicamente activos a través del metabolismo o algún otro mecanismo.

15 El material compuesto adecuado que se puede usar en la presente invención se puede proporcionar recubriendo el material constituyente con polímeros orgánicos que proporcionan las propiedades de la superficie hidrófoba al material basado en óxido de silicio.

20 Los polímeros orgánicos que son adecuados para el recubrimiento de los materiales a base de óxido de silicio son materiales orgánicos que pueden aplicarse al material a base de óxido de silicio como oligómeros y/o polímeros u oligómeros orgánicos y/o monómeros que se aplican al material a base de óxido de silicio por polimerización o policondensación. Los polímeros orgánicos pueden ser quimi- o fisi-sorbidos sobre el material a base de óxido de silicio.

25 Los polímeros orgánicos adecuados que se pueden usar para preparar el material compuesto a base de óxido de silicio son, por ejemplo, poliestirenos, polimetacrilatos, polisiloxanos y derivados de los mismos o copolímeros de dos o más compuestos adecuados, tales como, por ejemplo, un recubrimiento de tetraalcoxilano y metiltrialcoxilano. Se da preferencia a los poliestirenos quimi- o fisi-sorbidos, poli(met)acrilatos fisisorbidos o derivados del ácido poli(met)acrílico, tales como, por ejemplo, poli (metacrilato), poli (2-hidroxietil metacrilato), un copolímero de 2-hidroxietil metacrilato y etil metacrilato o poli (metacrilato de octadecilo) y silanos, que son especialmente preferidos.

30 El proceso de recubrimiento que se puede utilizar para preparar el material compuesto a base de óxido de silicio puede llevarse a cabo por

- polimerización o policondensación de monómeros y/u oligómeros fisisorbidos sin formación de enlaces covalentes al material a base de óxido de silicio.
- polimerización o policondensación de monómeros y/u oligómeros fisisorbidos con formación de enlaces covalentes al material a base de óxido de silicio.
- inmovilización (fisisorción) de prepolímeros sin formación de enlaces al material a base de óxido de silicio o
- quimisorción de prepolímeros en el material a base de óxido de silicio.

40 Una solución que se emplea para el recubrimiento del material a base de óxido de silicio en consecuencia comprende prepolímeros o monómeros y/u oligómeros orgánicos. Además, normalmente comprende un disolvente adecuado y otros constituyentes opcionales, tales como, por ejemplo, iniciadores de radicales libres. Se denomina solución de recubrimiento según la invención.

45 Prepolímeros en el presente documento significa que se hace uso de compuestos ya oligomerizados y/o polimerizados que, después de la introducción en el material a base de óxido de silicio, no se someten a ninguna reacción de polimerización adicional, es decir, no se reticulan entre sí. Dependiendo de la naturaleza de la aplicación, se adsorben sobre el material a base de óxido de silicio (fisisorción) o se unen covalentemente al material a base de óxido de silicio (quimisorción).

50 Por el contrario, los monómeros y/u oligómeros son compuestos que son adecuados para la polimerización o policondensación y que se reticulan o polimerizan adicionalmente mediante polimerización o policondensación después de la introducción en el material a base de óxido de silicio. Los oligómeros en el presente documento son compuestos que ya se han generado de antemano mediante reticulación o polimerización de monómeros.

Los procesos para proporcionar material compuesto a base de óxido de silicio por recubrimiento son conocidos por los expertos en la materia y se describen, por ejemplo, en Handbuch der HPLC [Handbook of HPLC], Ed. K.K. Unger; GIT-Verlag (1989) y Porous Silica, K.K. Unger, Elsevier Scientific Publishing Company (1979).

Un proceso para el recubrimiento de partículas incluye la aplicación de una solución de polímero o una solución de monómero e iniciador de radicales libres. El disolvente se elimina posteriormente.

De acuerdo con una realización preferida, el material compuesto a base de silicio usado para la liberación modificada de agentes biológicamente activos se proporciona por reacción del material de óxido de silicio amorfo con un compuesto de silano capaz de formar un enlace covalente con un grupo silanol del material de óxido de silicio amorfo.

Los ejemplos de compuestos de silano capaces de formar un enlace covalente al reaccionar con un grupo silanol del material de óxido de silicio amorfo incluyen silazano, siloxano o alcoxisilano, e hidrolizados parciales de silazano, siloxano u alcoxisilano u oligómeros tales como un atenuador polimerizado al pentámero de silazano, siloxano o siloxano cíclico, alcoxisilano.

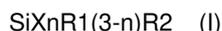
Ejemplos de silazano incluyen hexametildisilazano y hexaetildisilazano.

Ejemplos del siloxano incluyen hexametildisiloxano, 1,3-dibutiltetrametildisiloxano, 1,3-difeniltetrametildisiloxano, 1,3-diviniltetrametildisiloxano, hexaetildisiloxano y 3-glicidoxipropilpentilpentamisol.

Ejemplos del alcoxisilano incluyen, por ejemplo, trimetilmetoxisilano, trimetiletoxisilano, trimetilpropoxisilano, fenildimetilmetoxisilano, cloropropildimetilmetoxisilano, dimetildimetoxisilano, metiltrimetoxisilano, tetrametoxisilano, tetraetoxisilano, tetrapropoxisilano, tetrabutoxisilano, etiltrimetoxisilano, dimetildietoxisilano, propiltriethoxisilano, n-butiltrimetoxisilano, n-hexiltrimetoxisilano, n-octiltrietoxisilano, n-octildimetildietoxisilano, n-octiltrimetoxisilano, n-octiltrimetoxisilano, fenilmetildimetoxisilano, feniltrimetoxisilano, dodeciltrimetoxisilano, n-octadeciltriethoxisilano, feniltrimetoxisilano, difenildimetoxisilano.

Estos compuestos de silano pueden usarse individualmente o en combinación de dos o más tipos de los mismos. Los compuestos de silano teniendo grupos reactivos capaces de unir partículas de sílice coloidal con el polímero mientras curan la composición curable de la presente invención pueden mejorar las propiedades del artículo curado, de modo que se prefieren dichos compuestos de silano.

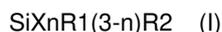
De acuerdo con una realización preferida de la invención, el material compuesto a base de óxido de silicio usado para la liberación modificada del agente biológicamente activo se modifica por reacción con un compuesto con la fórmula (I)



en la que

X es un grupo reactivo,
 R1 es alquilo C1-C5,
 N es 1, 2 o 3; y
 R2 es alquilo o arilo no sustituido o sustituido.

Por lo tanto, un objeto preferido de la presente invención se refiere al uso de material compuesto a base de óxido de silicio para la liberación modificada de agentes biológicamente activos, que se modifica por reacción con un compuesto con la fórmula (I)



en la que

X es un grupo reactivo,
 R1 es alquilo C1-C5,
 N es 1, 2 o 3; y
 R2 es alquilo o arilo no sustituido o sustituido.

X puede ser alcoxi C1-C3, preferiblemente metoxi o etoxi o un halógeno tal como F, Cl, Br o I, preferiblemente Cl.

En R2, el alquilo puede ser alquilo no ramificado o ramificado teniendo de 1 a 20 átomos de C, que opcionalmente puede estar sustituido por 1, 2, 3 o 4 OH, diol, NH2, epoxi y/o CN, por lo que se prefiere el alquilo no ramificado. Ejemplos de alquilo adecuados son metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, n-pentilo, n-hexilo, n-octilo, n-decilo, n-dodecilo o n-octadecilo, entre los que se prefieren n-octilo y n-octadecilo.

Arilo puede ser fenilo o fenilalquilo tal como, por ejemplo, fenilmetilo, feniletilo, fenilpropilo o fenilbutilo, entre los que se prefieren fenilbutilo.

De acuerdo con una realización particularmente preferida en el compuesto de silano de fórmula (I) usado para la modificación independientemente entre sí

- 5 X es metoxi, etoxi o halógeno,
R2 es n-octilo, n-octadecilo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo o fenilbutilo.

Por lo tanto, un objeto particularmente preferido de la invención se refiere al uso de material compuesto a base de óxido de silicio para la liberación modificada de agentes biológicamente activos, que se modifica con un compuesto de silano de fórmula (I)

- 10 en el que independientemente entre sí

X es metoxi, etoxi o halógeno,
R2 es n-octadecilo, n-octilo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo o fenilbutilo.

Un material que es particularmente adecuado para ser usado como material compuesto de acuerdo con la presente invención puede proporcionarse fácilmente mediante un proceso que comprende las siguientes etapas:

- 15 (a) disolver un polímero soluble en agua u otro agente formador de poros y un precursor para un agente de disolución de la matriz en un medio que promueve la hidrólisis del compuesto organometálico (véase etapa b);

(b) mezclar un compuesto organometálico que contiene ligandos hidrolizables para promover la reacción de hidrólisis;

- 20 (c) solidificar la mezcla a través de una transición sol-gel, por lo que se prepara un gel que tiene dominios de fase tridimensionales interconectados, uno rico en disolvente y el otro rico en componentes inorgánicos en los que están contenidos poros de superficie;

(d) desintegrar el gel en partículas;

(e) liberar el agente de disolución de la matriz de su precursor, por lo que el agente de disolución de la matriz modifica la estructura de dicho componente inorgánico;

- 25 (f) eliminar el disolvente;

(g) recubrir el material obtenido en la etapa (f) con un polímero para proporcionar propiedades de superficie hidrófobas.

- 30 Por lo tanto, la presente invención se refiere además a un proceso para producir material compuesto a base de óxido de silicio particulado, en el que el material particulado es un material de óxido de silicio sustancialmente amorfo que comprende macroporos y mesoporos y está recubierto con un polímero para proporcionar propiedades de superficie hidrófobas y en el que el proceso incluye las etapas de:

(a) disolver un polímero soluble en agua u otro agente formador de poros y un precursor para un agente de disolución de la matriz en un medio que promueve la hidrólisis del compuesto organometálico (véase etapa b);

- 35 (b) mezclar un compuesto organometálico o una mezcla de compuestos organometálicos que contiene ligandos hidrolizables para promover la reacción de hidrólisis;

(c) solidificar la mezcla a través de una transición sol-gel, por lo que se prepara un gel que tiene dominios de fase tridimensionales interconectados, uno rico en disolvente y el otro rico en un componente inorgánico en el que están contenidos los poros de superficie;

(d) desintegrar el gel en partículas;

- 40 (e) liberar el agente de disolución de la matriz de su precursor, por lo que el agente de disolución de la matriz modifica la estructura de dicho componente inorgánico,

(f) eliminar el disolvente;

(g) recubrir el material obtenido en la etapa (f) con un polímero para proporcionar propiedades de superficie hidrófobas.

De acuerdo con una realización preferida de la invención, la etapa (g) se realiza por reacción del material obtenido por la etapa (f) con un compuesto de silano. Por lo tanto, la invención también se dirige a un proceso, en el que la etapa (g) se realiza por reacción del material obtenido por la etapa (f) con un compuesto de silano.

La eliminación del disolvente en la etapa (f) se puede realizar por separación física tal como decantación o filtración. Preferiblemente, las partículas separadas se secan adicionalmente a presión atmosférica o presión reducida (secado por evaporación) y/o tratamiento térmico.

Según una realización alternativa del proceso para producir material compuesto a base de óxido de silicio particulado, se omite la etapa de desintegración (d) y se introduce una etapa de molienda entre las etapas (f) y (g).

La etapa de molienda se puede realizar utilizando los procesos de molienda habituales conocidos en la técnica, como, por ejemplo, utilizando un molino de púas o un molino de bolas.

El proceso de la invención da lugar a material particulado con un diámetro promedio de aproximadamente $1\ \mu\text{m}$ a aproximadamente $2000\ \mu\text{m}$, preferiblemente de aproximadamente $1\ \mu\text{m}$ a $1000\ \mu\text{m}$ y más preferiblemente de aproximadamente $1\ \mu\text{m}$ a $500\ \mu\text{m}$.

Ventajosamente, las etapas (a) a (f) del proceso se pueden realizar en el mismo recipiente de reacción (reacción en un solo recipiente), mientras que el proceso descrito en la técnica anterior implica una etapa de emulsificación, que requiere la distribución de la solución que contiene el polímero soluble en agua (óxido de polietileno) y el compuesto organometálico (TEOS) en un recipiente diferente que contiene aceite de parafina. Preferiblemente, el recipiente utilizado para el proceso es cerradizo, lo que permite la formación de una presión saturada en vapor, de modo que la liberación del agente de disolución de la matriz de su precursor puede realizarse de una manera fácil y eficiente en el tiempo como se describe más adelante. Sorprendentemente, el proceso de la invención da lugar a material particulado con una distribución de tamaño de partícula uniforme, que puede ajustarse a los requisitos controlando las condiciones del proceso. De manera ventajosa se pueden evitar etapas de clasificación de tamaño costosas y que requieren mucho tiempo, así como la pérdida de material causada por dichas etapas de clasificación.

El proceso de la invención se basa en el método clásico de sol-gel como se conoce en la técnica, que en principio es una formación en gel de un compuesto organometálico por polimerización en condiciones adecuadas. Cuando un compuesto organometálico con ligandos hidrolizables se hidroliza mezclando con una solución acuosa ácida de polímero soluble en agua o alguna otra fase de formación de poros, la reacción sol-gel subsiguiente da como resultado la formación de un gel solidificado en el que se producen los dominios separados en fases, uno rico en disolvente y el otro rico en sílice (esqueleto de gel, matriz). Después de la solidificación de la solución, el gel se envejece liberando el agente de disolución de la matriz del precursor. El agente de disolución de la matriz da lugar a la disolución y la nueva precipitación de la pared interna, dando como resultado la pérdida de poros más pequeños y un aumento de los poros más grandes, lo que crea mesoporos muy distribuidos.

Antes de la solidificación posterior, el esqueleto de gel se desintegra en partículas. Dicha etapa de desintegración se puede realizar agitando, por ejemplo, con un agitador, un mezclador de alto cizallamiento (por ejemplo, Ultraturrax®) o por sonicación. Los tamaños y la distribución de las partículas se pueden controlar en un amplio rango ajustando el tiempo de inicio de la desintegración y/o la velocidad de agitación. Sorprendentemente, se ha comprobado que se pueden obtener distribuciones de partículas muy uniformes controlando dichos parámetros. Por lo tanto, el proceso de la invención además ofrece un método simple para producir partículas con una distribución de tamaño uniforme, de modo que pueden evitarse sucesivas etapas de clasificación como se describe en la técnica anterior.

Preferiblemente, el esqueleto de gel se transfiere y homogeneiza a un material particulado utilizando un agitador. El tamaño y la distribución de las partículas se pueden controlar seleccionando las condiciones del proceso, especialmente el período de tiempo desde la separación de fases hasta la agitación, así como la velocidad y el tamaño del agitador. En principio, la formación de partículas con un tamaño pequeño y una distribución estrecha de tamaños de partícula se promueve mediante cortos períodos de tiempo desde la separación de fases hasta la agitación y mediante el uso de un agitador con cuchillas más grandes, mientras que el aumento del tamaño de las partículas se promueve aumentando el período de tiempo desde la separación de fases hasta la agitación y usando un agitador con una cuchilla más pequeña.

Los períodos de tiempo típicos desde la separación de fases hasta la agitación están en el rango de 15 a 120 minutos. Por ejemplo, si el período de tiempo desde la separación de fases hasta la agitación es de 15 minutos, y se utiliza un agitador con una cuchilla grande, se obtiene un material con un tamaño de partícula promedio de aproximadamente $11\ \mu\text{m}$ y una distribución de tamaño de partícula estrecha ($d_{10}: 5\ \mu\text{m}$, $d_{50}: 11\ \mu\text{m}$, $d_{90}: 21\ \mu\text{m}$), si el período de tiempo es de aproximadamente 120 minutos, se obtiene un tamaño de partícula promedio de

aproximadamente 200 μm y una distribución de tamaño de partícula más amplia (d_{10} : 5 μm , d_{50} : 216 μm , d_{90} : 956 μm).

El término "tamaño de partícula" dentro de esta solicitud de patente significa la dimensión externa de la partícula primaria. Los tamaños de partícula y las distribuciones de tamaño de partícula se miden utilizando difracción láser y se informan como diámetros de tamaño inferior ponderados por volumen. Para partículas de forma irregular, el diámetro informado es el diámetro de una esfera equivalente en volumen. d_{50} representa el diámetro equivalente medio de la esfera (ponderado por volumen) y, en esta solicitud de patente, a veces se denomina tamaño de partícula promedio.

En el proceso de la presente invención, se usa un polímero soluble en agua adecuado para inducir la formación de poros mediante un proceso de separación de fase u otros agentes formadores de poros para controlar la porosidad del material. Los agentes formadores de poros tienen una solubilidad considerable en agua y disolventes mixtos de agua y alcohol y tienen que disolverse uniformemente en la mezcla de disolventes generada durante la reacción de hidrólisis de un compuesto de organometálico conteniendo ligandos hidrolizables. Se desea que los agentes formadores de poros que se pueden usar como parte de la fase de formación de poros para producir el material poroso de acuerdo con la invención tengan una solubilidad considerable en agua y disolventes mixtos de agua y alcohol. Deben disolverse uniformemente en la mezcla de disolventes generada durante la reacción de hidrólisis del compuesto organometálico conteniendo ligandos hidrolizables, tales como, por ejemplo, alcóxido de silicio.

Los polímeros solubles en agua adecuados para inducir la formación de poros son, por ejemplo, sales poliméricas tales como poli (estirenosulfonato de sodio) o poli (estirenosulfonato de potasio), ácidos poliméricos que pueden disociarse para convertirse en polianiones tales como poli (ácido acrílico), bases poliméricas que pueden disociarse para convertirse en policationes tales como poli (alilamina) o poli (etilenimina), polímeros no iónicos con éter oxígeno en la cadena principal, como poli (óxido de etileno), polímeros no iónicos con lactona o lactonas (por ejemplo, lactama), unidades en la cadena lateral, como la poli (vinilpirrolidona), son ejemplos adecuados. Los polímeros preferidos son tensioactivos no iónicos tales como derivados de éter de polioxietileno, especialmente aquellos que contienen un resto alquilo, arilo, alquilarilo (por ejemplo, un alquilfenilo) o arilalquilo (por ejemplo, fenilalquilo). También se pueden usar tensioactivos no iónicos que poseen restos de polioxipropileno como un resto hidrófilo, tales como los alquil éteres de polioxipropileno. Los tensioactivos que contienen óxido de polietileno preferidos son aquellos que se derivan con un grupo alquilo lipófilo con 8 a 20 átomos de carbono, o con un grupo arilo lipófilo que puede estar sustituido con uno o varios grupos alquilo, y que tienen de 6 a 25 átomos de carbono en total. Ejemplos de este último grupo de tensioactivos que contienen óxido de polietileno son polioxietileno nonilfenil éter, polioxietileno octilfenil éter, o polioxietileno (1,1,3,3-tetrametilbutil)-fenil éter. Sin embargo, estos ejemplos no son limitantes.

El sistema de equilibrio lipófilo-hidrófilo (HLB) se puede usar para facilitar la estimación del comportamiento de los tensioactivos no iónicos, y se puede usar como guía para intercambiar diferentes tensioactivos no iónicos. La cantidad de tensioactivo no iónico a añadir varía, dependiendo del tipo de dicho tensioactivo no iónico y también del tipo y la cantidad del alcóxido metálico añadido, pero puede ser de 1,0 a 10,0 g, preferiblemente de 1,5 a 6,0 g, por 10 g del alcóxido metálico.

El tensioactivo no iónico tiene la función de inducir tanto la conversión sol-gel como la separación de fases al mismo tiempo. Mientras se gelifica, el sistema de reacción se separa en una fase rica en disolvente y en una fase rica en sílice. Según una realización preferida de la invención, se dirige al proceso como se describe, en el que el agente formador de poros es el tensioactivo no iónico. Los tensioactivos utilizables también incluyen tensioactivos catiónicos.

El compuesto organometálico puede aplicarse hidrolizando alcóxidos metálicos, cloruros metálicos, sales metálicas o compuestos coordinados. En este proceso se utiliza un polímero orgánico, que es compatible con la solución del alcóxido metálico o su polímero, y que se somete a separación de fases durante la etapa de polimerización por hidrólisis. Este método comprende la preparación de un gel que tiene una fase rica en disolvente capaz de dar macroporos de un tamaño no inferior a aproximadamente 100 nanómetros, a través de la conversión sol-gel en presencia de un agente formador de poros, y finalmente secar y calcinar el material. Los materiales inorgánicos porosos producidos por este proceso muestran macroporos abiertos conectados. Ejemplos de agentes formadores de poros descritos en estos documentos son: También se puede utilizar la adición de alquil alcoholes inferiores, como metanol o etanol, a la mezcla de gelificación para modificar el tamaño de los macroporos. En la presente invención, el método de sol-gel se usa para controlar el tamaño de poro del material inorgánico poroso.

Los compuestos orgánicos metálicos con un ligando hidrolizable, como los alcóxidos metálicos, se usan como materiales de partida con adiciones de las sustancias químicas apropiadas para dar como resultado la formación de una estructura característica separada por fases cuya fase formadora de poros rica en disolvente se convierte en el macroporo del material de gel seco: Dichos materiales de partida y las condiciones necesarias para hidrolizar estos materiales de partida son conocidos en la técnica. Los alcóxidos metálicos preferidos son alcóxidos de silicio, que pueden incluir, por ejemplo, tetrametoxisilano (TMOS), tetraetoxisilano (TEOS), metiltrimetoxisilano,

etiltrimetoxisilano y vinil trimetoxisilano. Sin embargo, estos ejemplos no son limitantes. En la técnica son conocidos otros alcóxidos metálicos adecuados u otros compuestos metálicos adecuados, incluyendo mezclas de estos compuestos.

5 Las condiciones se seleccionan para hidrolizar el compuesto metálico con un grupo funcional hidrolizable y para provocar la polimerización del compuesto metálico. Al mismo tiempo, se induce la transición sol-gel de la solución de reacción y la separación de fases en una fase rica en disolvente y una fase rica en compuesto metálico (fase de esqueleto). Para los alcóxidos de silicio, como un compuesto metálico con un grupo funcional hidrolizable, la hidrólisis se realiza en un medio ácido. En este caso se prefieren los ácidos orgánicos o inorgánicos diluidos. El uso de ácido acético, ácido clorhídrico o ácido nítrico es especialmente preferido usando concentraciones entre 1 mmol/l y 2 mol/l. Otros medios ácidos adecuados para llevar a cabo la hidrólisis de alcóxidos de silicio son conocidos en la técnica. Los reactivos adecuados para la hidrólisis de otros compuestos organometálicos también son conocidos en la técnica.

15 El proceso de la presente invención incluye además un precursor, es decir, un precursor para un agente de disolución de la matriz, que se usa para controlar la mesoporosidad del material. El uso de un precursor permite su adición desde el principio para que el precursor se disuelva durante la transformación sol-gel. La liberación del agente de disolución de la matriz se puede inducir más adelante, por ejemplo, por calentamiento, lo que da lugar a la liberación del agente de disolución de la matriz por descomposición química (termólisis). Los agentes de disolución de la matriz que se liberan del precursor son sustancias básicas como el amoníaco. Los precursores que pueden usarse en la presente invención para liberar amoníaco son, por ejemplo, urea y amidas orgánicas tales como formamida, N-metilformamida, N,N-dimetilformamida, acetamida, N-metilacetamida y N,N-dimetilacetamida. Los precursores preferidos son compuestos con un grupo amido o un grupo alquil amido, especialmente preferido es la urea. Por consiguiente, una realización de la invención está dirigida al proceso para producir el material particulado inorgánico, en el que dicho precursor del agente de disolución de la matriz es un compuesto con un grupo amido o un grupo alquilamido, preferiblemente urea.

25 La cantidad del compuesto termolizable en el sistema de reacción de la presente invención puede variar, dependiendo del tipo de dicho compuesto. La urea, por ejemplo, se puede usar en una cantidad de 0,1 a 3 g, preferiblemente de 0,2 a 2 g, por 10 g del sistema de reacción (sistema de reacción = suma de todos los ingredientes). La temperatura de calentamiento para la termólisis de la urea puede estar entre 60 °C y 200 °C. Se prefiere que la etapa de termólisis se ejecute en un recipiente cerrado para saturar la presión de vapor del producto termolizado y hacer que el disolvente tenga un valor de pH constante. Después de la termólisis, el pH del disolvente es preferiblemente de 8,0 a 11,0. El tiempo después del cual la estructura de poros del gel permanece sustancialmente sin cambios en las condiciones de procesamiento depende del tipo de precursor para el agente de disolución de la matriz y de las condiciones aplicadas (por ejemplo, la temperatura); cuando se usa urea como precursor para el agente de disolución de la matriz, el tiempo necesario normalmente es de entre 30 minutos (por ejemplo, a 200 °C) y 30 días (por ejemplo, a 60 °C). Preferiblemente, el gel se trata con urea a 110 °C durante aproximadamente 4 horas, lo que da lugar a un material mesoporoso con un tamaño de poro de 10-13 nm aproximadamente.

40 Después de la etapa de envejecimiento del gel por su interacción con el agente de disolución de la matriz que se ha liberado del precursor y antes de eliminar el disolvente del gel solidificado, el esqueleto del gel parcialmente solidificado se desintegra en partículas por medios apropiados, preferiblemente por agitación con un agitador.

Por lo tanto, una realización preferida adicional de la invención está dirigida al proceso para producir el material particulado inorgánico, en el que la etapa (e) se ejecuta agitando con un agitador, un mezclador de alto cizallamiento o mediante ultrasonidos. Poco después de la separación de fases, el gel aún está blando, lo que posiblemente permitiría el uso de un tratamiento ultrasónico para la formación de partículas.

45 Después de la etapa (f), la parte para la fabricación de los materiales compuestos en partículas de acuerdo con la presente invención incluye una etapa de aclarado opcional, por ejemplo, con agua, una etapa de secado y una etapa de calcinación. Normalmente, el secado se logra a temperaturas entre 20 y 150 °C; esta etapa se puede facilitar utilizando un horno con circulación de aire o aplicando presión reducida.

50 En la etapa (g), el material de óxido de silicio particulado obtenido por la ejecución de las etapas (a) a (f) se convierte en material compuesto a base de óxido de silicio particulado por reacción con un compuesto de silano. Compuestos de silano adecuados son los descritos anteriormente. De acuerdo con una realización preferida de la invención, el compuesto de silano es el compuesto de fórmula (I) como se describe anteriormente, por lo que dicho compuesto de fórmula (I), que se describe como una realización particularmente preferida, también es particularmente preferido. Las condiciones de reacción son conocidas por los expertos en la materia y se describen, por ejemplo, en Handbuch der HPLC [Handbook of HPLC], Ed. K.K. Unger; GIT-Verlag (1989) y Porous Silica, K.K. Unger, Elsevier Scientific Publishing Company (1979). En la presente invención, la etapa de silanización se realiza en octadecilmetildimetoxisilano puro usado como medio de suspensión a 120 °C.

De acuerdo con una realización preferida del proceso, el material particulado obtenido por la etapa (f) se calcina antes de la ejecución de la etapa (g). Por lo tanto, la invención se refiere además a dicho proceso para producir material compuesto a base de óxido de silicio particulado, en el que el material particulado obtenido por la etapa (f) se calcina antes de la ejecución de la etapa (g).

- 5 La calcinación normalmente se realiza a temperaturas finales entre 400 y 900 °C durante una a varias horas. La temperatura final se alcanza mediante un programa de temperatura, que generalmente aumenta la temperatura entre 50 y 200 °C por hora.

- Después de la calcinación, el material de sílice se puede rehidroxilar para convertir los siloxanos de la superficie de nuevo en silanoles. La rehidroxilación se puede lograr mediante tratamiento con agua, ácido acuoso o base acuosa.
10 Por ejemplo, el material de sílice se trata con amoníaco o solución de hidróxido de terc-butilamonio a pH 9,5 durante 48 horas a 60 °C.

- El tamaño de los poros de los macroporos se determina utilizando porosimetría de mercurio. También es posible estimar las dimensiones de los poros a partir de micrografías electrónicas de barrido (SEM). El tamaño de los poros de los mesoporos y su área de superficie específica se determinan mediante mediciones de adsorción/desorción de nitrógeno (método BET) que se realizan siguiendo los protocolos convencionales.
15

- Las partículas de sílice con mesoporos y macroporos y que están funcionalizadas por enlace covalente con octadecilo como se describe en la técnica anterior se preparan usando una técnica de emulsión (Z.G. Shi et al. (2008), véase más arriba), mientras que las partículas obtenidas por el proceso de la presente invención se forman por la desintegración de un gel después de la separación de fases. La emulsificación da lugar a gotitas esféricas del gel, que se aíslan y se secan, lo que da como resultado un material particular con una forma esférica. El proceso de la presente invención no utiliza la emulsificación para la formación de partículas sino la desintegración, y, por lo tanto, da lugar a un nuevo producto particulado, que difiere del producto de la técnica anterior al menos en que tiene una forma de partículas diferente. En consecuencia, la invención también está dirigida a un nuevo material inorgánico particulado compuesto principalmente por óxido de silicio, en el que el material particulado comprende macroporos y mesoporos, en el que los macroporos tienen un diámetro promedio > 0,1 µm y los mesoporos tienen un diámetro promedio entre 2 y 100 nm, que se puede obtener por el proceso de la presente invención como se describe en el presente documento.
20
25

- El material particulado que puede obtenerse por el proceso tiene un diámetro promedio de aproximadamente 1 µm a aproximadamente 2000 µm, preferiblemente de aproximadamente 1 µm a 1000 µm y más preferiblemente de aproximadamente 1 µm a 500 µm.
30

Además, una realización preferida de la invención está dirigida a dicho material particulado mesoporoso, en el que dicho material tiene una forma irregular no esférica.

- De acuerdo con la invención, el material compuesto a base de óxido de silicio, incluyendo el material obtenido por el proceso descrito anteriormente, se utiliza para la liberación modificada de agentes biológicamente activos. El agente biológicamente activo se puede aplicar al material compuesto a base de óxido de silicio utilizando las técnicas de carga conocidas en la técnica, como, por ejemplo, por adsorción de una solución del agente biológicamente activo en un disolvente adecuado al material inorgánico y posteriormente su separación, mediante impregnación en húmedo del material inorgánico con una solución concentrada del agente biológicamente activo en un disolvente adecuado como, por ejemplo, etanol, CH₂Cl₂ o acetona y la posterior evaporación del disolvente, mediante secado por pulverización de una mezcla de agente biológicamente activo en un disolvente adecuado, por calentamiento de una mezcla del agente biológicamente activo y el material particulado, por la carga del fármaco con fluidos supercríticos o por sublimación del agente biológico activo.
35
40

- Si se carga con un agente biológicamente activo, el material compuesto a base de óxido de silicio constituye una matriz para el agente biológicamente activo a partir de la cual, tras el contacto con un medio líquido, el agente biológicamente activo se libera de una manera diferente en comparación con una formulación de liberación inmediata convencional. Por lo tanto, la presente invención también está dirigida a un sistema de liberación modificado comprendiendo un agente biológicamente activo y el material compuesto a base de óxido de silicio.
45

- El material compuesto a base de óxido de silicio comprendiendo macroporos y mesoporos, como puede obtenerse mediante el proceso de la presente invención, es especialmente utilizable para aumentar la velocidad de disolución de agentes biológicamente activos y para alcanzar estados sobresaturados con respecto a la solubilidad termodinámica del agente biológicamente activo cristalino y además para disminuir la recristalización posterior, especialmente adecuado para aumentar la velocidad de disolución y para disminuir la recristalización de agentes biológicamente activos poco solubles en agua o insolubles en agua. Se entiende que las sustancias poco solubles en agua tienen una solubilidad de 10 mg/ml, en particular < 5 mg/ml y más en particular < 1 mg/ml, y las sustancias insolubles o prácticamente insolubles en agua son aquellas con una solubilidad en agua < 0,1 mg/ml.
50
55

Por consiguiente, un objeto adicional de la presente invención se refiere a un sistema de liberación modificado comprendiendo un agente biológicamente activo y material particulado mesoporoso y macroporoso inorgánico, tal como puede obtenerse mediante el proceso de acuerdo con la presente invención, en el que el agente biológicamente activo tiene una solubilidad de aproximadamente < 10 mg/ml, preferiblemente de aproximadamente 5 0,0001 mg/ml a aproximadamente 5 mg/ml y más preferiblemente de aproximadamente < 1 mg/ml.

El sistema de liberación modificado de acuerdo con la presente invención contiene el agente biológicamente activo en una cantidad de aproximadamente el 0,1 a aproximadamente el 90 % en peso, preferiblemente de aproximadamente el 0,2 a aproximadamente el 75 % en peso, más preferiblemente de aproximadamente el 5 a aproximadamente el 40 % en peso, lo más preferiblemente de aproximadamente el 10 a aproximadamente el 30 % en peso. Por lo tanto, la invención también se dirige a un sistema de liberación modificado como se describe en el presente documento, en el que el agente biológicamente activo está presente en una cantidad de aproximadamente el 0,1 a aproximadamente el 90 % en peso, preferiblemente de aproximadamente el 0,2 a aproximadamente el 75 % en peso, más preferiblemente de aproximadamente el 5 a aproximadamente el 40 % en peso, y lo más preferiblemente de aproximadamente el 10 a aproximadamente el 30 % en peso.

El sistema de liberación modificado puede formularse como una forma de administración oral, tópica o parenteral, preferiblemente como una forma de administración oral. En consecuencia, la invención se refiere además al uso del sistema de liberación modificado como se describe en el presente documento, en el que dicho sistema es una forma de administración oral o tópica o parenteral.

Las formas de administración oral adecuadas incluyen comprimidos, cápsulas, polvos, grageas, suspensiones, lociones, polvos, soluciones, pastas, geles, pulverizadores, aerosoles o aceites.

Si se usa una forma de administración oral, se prefieren comprimidos, cápsulas y polvos, si se usa una forma de administración tópica, se prefieren pomadas, cremas, suspensiones y polvos. Por consiguiente, la invención también se dirige a un sistema de liberación modificado como se describe en el presente documento, en el que dicho sistema de liberación es una forma de aplicación oral, que es un comprimido, una cápsula, un polvo o una gragea, o una forma de administración tópica, que es una pomada, una crema, una suspensión o un polvo.

El sistema de liberación modificado es adecuado para usarse para la administración de al menos un agente biológicamente activo a un mamífero, preferiblemente a un ser humano. Por consiguiente, la invención también se refiere al uso del sistema de liberación modificado como se describe en el presente documento para la administración de al menos un agente biológicamente activo a un mamífero, preferiblemente a un ser humano.

Las formas de aplicación descritas anteriormente son bien conocidas en la técnica. Por ejemplo, si el sistema de liberación modificado está en forma de comprimido o cápsula, el material inorgánico cargado con agente biológicamente activo puede combinarse con un excipiente inerte oral, no tóxico y farmacéuticamente aceptable, como, por ejemplo, etanol, glicerol, agua y similares. Los polvos pueden estar compuestos del propio material inorgánico cargado con el agente biológicamente activo, que puede triturarse adicionalmente, o puede prepararse, por ejemplo, mezclando el agente inorgánico cargado con el agente biológicamente activo, que se puede haber triturado, con uno o más excipientes farmacéuticos triturados, como, por ejemplo, un carbohidrato comestible, como, por ejemplo, almidón o manitol. También pueden estar presentes un sabor, conservante, dispersante y colorante.

Las cápsulas se pueden producir preparando una mezcla en polvo como se describe anteriormente y rellenando gelatina con forma o cubiertas de celulosas. A la mezcla de polvo se le pueden añadir deslizantes y lubricantes, como por ejemplo, ácido silícico, talco, estearato de magnesio, estearato de calcio o polietilenglicol en forma sólida, antes de la operación de llenado. También se puede añadir un disgregante o solubilizante, como por ejemplo agar-agar, carbonato de calcio o carbonato de sodio, para mejorar la disponibilidad del medicamento después de que se haya tomado la cápsula.

Además, si se desea o es necesario, también se pueden incorporar en la mezcla aglutinantes, lubricantes y disgregantes adecuados, así como colorantes. Los aglutinantes adecuados incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales, tales como, por ejemplo, glucosa o beta-lactosa, edulcorantes hechos de maíz, caucho natural y sintético, tales como, por ejemplo, acacia, tragacanto o alginato de sodio, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras, y similares. Los lubricantes utilizados en estas formas de dosificación incluyen oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio y similares. Los disgregantes incluyen, sin limitación, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma xantana y similares. Los comprimidos se formulan, por ejemplo, preparando una mezcla en polvo, granulando o prensando en seco la mezcla, añadiendo un lubricante y un disgregante y comprimiendo toda la mezcla para dar comprimidos. Se prepara una mezcla en polvo mezclando el agente activo cargado en un componente inorgánico, que se puede haber triturado de manera adecuada, con un diluyente o una base, como se ha descrito anteriormente, y opcionalmente con un aglutinante, como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, un alginato, gelatina o polivinilpirrolidona, un retardante de la disolución, como por ejemplo, parafina, un acelerador de la absorción, tal como, por ejemplo, una sal cuaternaria, y/o un absorbente, tal como, por ejemplo, bentonita, caolín o fosfato dicálcico. La mezcla en polvo puede granularse humedeciéndola con un

aglutinante, como por ejemplo, jarabe, pasta de almidón, mucílago de acacia o soluciones de celulosa o materiales poliméricos y comprimiendo a través de un tamiz. Como alternativa a la granulación, la mezcla en polvo se puede procesar a través de una máquina de fabricación de comprimidos, dando grumos de forma no uniforme que se rompen para formar gránulos. Los gránulos se pueden lubricar mediante la adición de ácido esteárico, una sal de estearato, talco o aceite mineral para evitar que se peguen a los moldes de formación de comprimidos. La mezcla lubricada se comprime a continuación para dar comprimidos. El material inorgánico cargado con agente biológicamente activo también se puede combinar con un excipiente inerte que fluye libremente y a continuación se comprimen directamente para obtener comprimidos sin llevar a cabo las etapas de granulación o prensado en seco. Puede estar presente una capa protectora transparente u opaca que consiste en una capa de sellado de laca, una capa de azúcar o material polimérico y una capa brillante de cera. Se pueden añadir colorantes a estos recubrimientos para poder diferenciar entre diferentes unidades de dosificación.

Para el tratamiento de tejido externo, por ejemplo la boca y la piel, las formulaciones se aplican preferiblemente como pomada o crema tópica. En el caso de la formulación para dar una pomada, el material inorgánico cargado con agente biológicamente activo puede emplearse con una base parafínica o una base de crema miscible con agua. Alternativamente, el material inorgánico cargado con un agente biológicamente activo se puede formular para dar una crema con una base de crema de aceite en agua o una base de agua en aceite.

Otras formulaciones adaptadas para la aplicación tópica en la boca incluyen losanges, pastillas y enjuagues bucales.

Los ejemplos explican la invención sin limitación.

Ejemplo 1

En un matraz de tres bocas (equipado con un agitador suspendido con una cuchilla pequeña, 7,6 cm de diámetro), se disuelven 30,45 g de PEO y 27,00 g de urea en 300 ml de ácido acético 0,01 M y se mezclan a temperatura ambiente durante 10 min. A continuación, la solución se enfría a 5,0 °C, seguido de la adición de 150 ml de TMOS sin agitación. La mezcla resultante se agita a continuación durante 30 minutos a 5,0 °C y, posteriormente, se calienta hasta 30 °C durante otros 20 minutos. La agitación se detiene y se produce una separación de fases (la solución vira de transparente a un color blanco). 15 min después de la separación de fases, el gel de sílice semisólido se agita a una velocidad de 450 rpm durante 3,5 horas y a 300 rpm durante toda la noche. A continuación, el gel de sílice se vierte en una botella de vidrio resistente a la presión y se envejece en un autoclave de vapor durante 4 horas a 110 °C. El disolvente se intercambia en un filtro de succión de vidrio en cuatro etapas: agua purificada, ácido nítrico, agua purificada y agua/etanol (2:1). La sílice se lava cuatro veces con aproximadamente 200 ml de cada disolvente y se filtra hasta sequedad. El gel de sílice semiseco se reemplaza en un plato de evaporación que se cubre con un filtro de papel seguido de una etapa de secado en un horno durante 5 días a 40 °C.

El gel seco se calcina durante 4 horas a 600 °C con una velocidad de calentamiento de 50 K/h. El gel calcinado se analiza por inyección de Hg y por adsorción/desorción de N₂ (medición BET). Además, se mide la distribución del tamaño de partícula mediante el método de difracción con láser Malvern.

La medición de partículas de este y todos los demás ejemplos se realizó utilizando los siguientes instrumentos:

Inyección de Hg: PoreMaster 60 de Quantachrome Instruments, 1900 Corporate Drive Boynton Beach, Florida 33426, EE. UU.;

BET: Área de superficie acelerada y sistema de porosimetría ASAP® 2420 de Micromeritics Instrument Corporation, 4356 Communications Drive, Norcross, GA 30093-2901, EE. UU.;

Malvern Mastersizer 2000 de Malvern Instruments Ltd, Enigma Business Park, Grovewood Road, Malvern, Worcestershire WR 4 1XZ, Reino Unido.

Tamaño del macroporo: 4,81 µm

Tamaño del mesoporo: 10,1 nm

Área de superficie: 322 m²/g

Distribución del tamaño de partícula: d₁₀ = 6 µm, d₅₀ = 22 µm, d₉₀ = 92 µm

La amorfía del material de sílice se confirmó mediante el análisis de difracción de rayos X en polvo (PXRD) y el análisis de calorimetría diferencial de barrido (DSC) (los datos de PXRD se muestran en la Figura 1, en la que el eje x muestra el ángulo de dispersión 2-Theta (2Θ) y el eje y la intensidad relativa).

Ejemplo 2

En un matraz de tres bocas (equipado con un agitador suspendido con una cuchilla grande, 8,8 cm), se disuelven

30,45 g de PEO y 27,00 g de urea en 300 ml de ácido acético 0,01 M y se mezclan a temperatura ambiente durante 10 min. A continuación, la solución se enfría a 5,0 °C, seguido de la adición de 150 ml de TMOS sin agitación. La mezcla resultante se agita a continuación durante 30 minutos a 5,0 °C y, posteriormente, se calienta hasta 30 °C durante otros 20 minutos. La agitación se detiene y se produce una separación de fases (la solución vira de transparente a un color blanco). 15 min después de la separación de fases, el gel de sílice semisólido se agita a una velocidad de 450 rpm durante 3,5 horas y con 300 rpm durante toda la noche. A continuación, el gel de sílice se vierte en una botella de vidrio resistente a la presión y se envejece en un autoclave de vapor durante 4 horas a 110 °C. El disolvente se intercambia en un filtro de succión de vidrio en cuatro etapas: agua purificada, ácido nítrico, agua purificada y agua/etanol (2:1). La sílice se lava cuatro veces con aproximadamente 200 ml de cada disolvente y se filtra hasta sequedad. El gel de sílice semiseco se reemplaza en un plato de evaporación que se cubre con un filtro de papel seguido de una etapa de secado en un horno durante 5 días a 40 °C.

El gel seco se calcina durante 4 horas a 600 °C con una velocidad de calentamiento de 50 K/h. El gel calcinado se analiza mediante inyección de Hg y adsorción/desorción de N₂ (mediciones BET). Además, se mide la distribución del tamaño de partícula mediante el método de difracción con láser Malvern.

15 Tamaño del macroporo: 3,99 µm
Tamaño del mesoporo: 0,2 nm
Área superficial: 321 m²/g.
Distribución del tamaño de partícula: d₁₀ = 5 µm, d₅₀ = 11 µm, d₉₀ = 21 µm

Ejemplo 3

20 En un matraz de tres bocas (equipado con un agitador suspendido con una cuchilla grande, 8,8 cm) se disuelven 30,45 g de PEO y 27,00 g de urea en 300 ml de ácido acético 0,01 M y se mezclan a temperatura ambiente durante 10 minutos. A continuación, la solución se enfría a 5,0 °C, seguido de la adición de 150 ml de TMOS sin agitación. La mezcla resultante se agita a continuación durante 30 minutos a 5,0 °C y, posteriormente, se calienta hasta 30 °C durante otros 20 minutos. La agitación se detiene y se produce una separación de fases (la solución vira de transparente a un color blanco). 30 min después de la separación de fases, el gel de sílice semisólido se agita con una velocidad de 450 rpm durante 3,5 horas y con 300 rpm durante toda la noche. A continuación, el gel de sílice se vierte en una botella de vidrio resistente a la presión y se envejece en un autoclave de vapor durante 4 horas a 110 °C. El disolvente se intercambia en un filtro de succión de vidrio en cuatro etapas: agua purificada, ácido nítrico, agua purificada y agua/etanol (2:1). La sílice se lava cuatro veces con aproximadamente 200 ml de cada disolvente y se filtra hasta sequedad. El gel de sílice semiseco se reemplaza en un plato de evaporación que se cubre con un filtro de papel seguido de una etapa de secado en un horno durante 5 días a 40 °C.

El gel seco se calcina durante 4 horas a 600 °C con una velocidad de calentamiento de 50 K/h. El gel calcinado se analiza mediante inyección de Hg y adsorción/desorción de N₂ (mediciones BET). Además, se mide la distribución del tamaño de partícula mediante el método de difracción con láser Malvern.

35 Tamaño del macroporo: 1,7 µm
Tamaño del mesoporo: 10,1 nm
Área superficial: 321 m²/g.
Distribución del tamaño de partícula: d₁₀ = 5 µm, d₅₀ = 166 µm, d₉₀ = 501 µm

Ejemplo 4

40 En un matraz de tres bocas (equipado con un agitador suspendido con una cuchilla grande, 8,8 cm) se disuelven 30,45 g de PEO y 27,00 g de urea en 300 ml de ácido acético 0,01 M y se mezclan a temperatura ambiente durante 10 min. A continuación, la solución se enfría a 5,0 °C, seguido de la adición de 150 ml de TMOS sin agitación. La mezcla resultante se agita a continuación durante 30 minutos a 5,0 °C y, posteriormente, se calienta hasta 30 °C durante otros 20 minutos. La agitación se detiene y se produce una separación de fases (la solución vira de transparente a un color blanco). 30 min después de la separación de fases, el gel de sílice semisólido se agita con una velocidad de 450 rpm durante 3,5 horas y con 300 rpm durante toda la noche. A continuación, el gel de sílice se vierte en una botella de vidrio resistente a la presión y se envejece en un autoclave de vapor durante 4 horas a 110 °C. El disolvente se intercambia en un filtro de succión de vidrio en cuatro etapas: agua purificada, ácido nítrico, agua purificada y agua/etanol (2:1). La sílice se lava cuatro veces con aproximadamente 200 ml de cada disolvente y se filtra hasta sequedad. El gel de sílice semiseco se reemplaza en un plato de evaporación que se cubre con un filtro de papel seguido de una etapa de secado en un horno durante 5 días a 40 °C.

El gel seco se calcina durante 4 horas a 600 °C con una velocidad de calentamiento de 50 K/h. El gel calcinado se analiza mediante inyección de Hg y adsorción/desorción de N₂ (mediciones BET). Además, se mide la distribución del tamaño de partícula mediante el método de difracción con láser Malvern.

5 Para el propósito de una posterior rehidratación de la superficie del sílice (transformación de grupos siloxano en grupos silanol hidrófilos), el gel de sílice calcinado se suspende en un vaso de precipitados con agua que se pone en un autoclave durante 3 horas a 130 °C. Después, el gel rehidroxilado se lava con metanol sobre un filtro de succión de vidrio hasta que se elimina todo el disolvente. El gel de sílice se pone a continuación en un plato de evaporación cubierto con un filtro de papel y se seca en un horno durante 5 días a 40 °C.

El material resultante posee propiedades hidrófilas debido a la maximización de los grupos silanol.

Tamaño del macroporo: 1,43 µm

Tamaño del mesoporo: 11,1 nm

Área superficial: 328 m²/g.

10 Distribución del tamaño de partícula: d10 = 3 µm, d50 = 25 µm, d90 = 562 µm

Ejemplo 5

15 Se añaden 507,5 g de PEO y 450 g de urea a un recipiente apropiado, se disuelven en 5 litros de ácido acético 0,01 M y se mezclan a temperatura ambiente durante 10 minutos. La solución se vierte en un recipiente agitador con camisa (equipado con un agitador suspendido con un mezclador de hélice) y a continuación se enfría a 5,0 °C seguido de la adición de 2,5 l de TMOS sin agitación. La mezcla resultante se agita a continuación durante 30 minutos a 5,0 °C y, posteriormente, se calienta hasta 30 °C durante otros 20 minutos. La agitación se detiene y se produce una separación de fases (la solución vira de transparente a un color blanco). 15 min después de la separación de fases, el gel de sílice semisólido se agita con una velocidad de 300 rpm durante 5 minutos y en 10 minutos la velocidad del agitador se incrementa hasta 600 rpm. El gel se agita a una velocidad de 600 rpm durante 20 minutos y a 300 rpm durante toda la noche. Posteriormente, el gel de sílice se envejece en el recipiente durante 5 horas a 80 °C y a continuación se agita a 30 °C durante toda la noche. El gel de sílice se vierte en un filtro de succión de vidrio y el disolvente se intercambia en cuatro etapas: agua purificada, ácido nítrico, agua purificada y agua/etanol (2:1). El gel de sílice se lava cuatro veces con aproximadamente 8 litros de cada disolvente y se filtra hasta sequedad. El gel de sílice semiseco se reemplaza en un plato de evaporación que se cubre con un filtro de papel seguido de una etapa de secado en un horno durante 5 días a 40 °C.

El gel seco se calcina durante 4 horas a 600 °C con una velocidad de calentamiento de 50 K/h. El gel calcinado se analiza mediante inyección de Hg y adsorción/desorción de N₂ (mediciones BET). Además, se mide la distribución del tamaño de partícula mediante el método de difracción con láser Malvern.

Tamaño del macroporo: 5,12 µm

30 Tamaño del mesoporo: 4,3 nm

Área superficial: 698 m²/g.

Distribución del tamaño de partícula: d10

Ejemplo 6A (silanización de partículas bimodales de gel de sílice con grupos C-18):

35 En un matraz de tres bocas se suspenden 50 g de gel de sílice bimodal en 200 ml de octadecilmetildimetoxisilano. Después de suspender el gel de sílice bimodal, el aparato se calienta a 120 °C con un baño de aceite y se mantiene a 120 °C durante 24 h. Después de enfriar la mezcla de reacción a aproximadamente 50 °C, se realiza una filtración, seguido de un lavado con petróleo, tetrahydrofurano y metanol. Finalmente, el material se seca 4 horas a 100 °C al vacío.

Superficie específica (antes de la funcionalización): 698 m²/g.

40 Contenido de carbono: 7,2 %.

Cobertura superficial: 0,5 µmol/m²

Ejemplo 6B (silanización de partículas bimodales de gel de sílice con grupos C-18):

45 En un matraz de tres bocas se suspenden 139 g de gel de sílice bimodal en 600 ml de octadecilmetildimetoxisilano. Después de suspender el gel de sílice bimodal, el aparato se calienta hasta 120 °C con un baño de aceite y se mantiene a 120 °C durante 24 h. Después de enfriar la mezcla de reacción a aproximadamente 50 °C, se realiza una filtración seguida de lavado con petróleo, tetrahydrofurano y metanol. Finalmente, el material se seca durante 4 horas a 100 °C al vacío.

Superficie específica (antes de la funcionalización): 698 m²/g

Contenido de carbono: 9,1 %

50 Cobertura de la superficie: 0,6 µmol/m²

Ejemplo 6C: (silanización de gel de sílice bimodal con grupos C-18)

En un matraz de tres bocas se suspenden 190 g de gel de sílice bimodal en 900 ml de toluol. Se añaden 394,9 g de N,N-dietilaminooctadecildimetilsilano. El aparato se calienta a 120 °C con un baño de aceite y se mantiene a 120 °C durante 6 h. Después de enfriar, la mezcla de reacción se filtra y se lava con tetrahidrofurano y metanol. Finalmente, el material se seca 4 horas a 100 °C al vacío.

- 5 Superficie específica (antes de funcionalización): 678 m²/g
 Contenido de carbono: 22,7 %
 Cobertura superficial: 2,0 μmol/m²

Ejemplo 7: (silanización del gel de sílice ordenado MCM-41 con grupos C-18)

- 10 La silanización previa de la estructura mesoporosa altamente ordenada del material MCM-41 se confirmó mediante microscopía electrónica de transmisión (TEM) (ver Figura 3).

En un matraz de tres bocas, se suspenden 40 g de gel de sílice MCM-41 en 200 ml de octadecilmethylmetoxisilano. Después de suspender el gel de sílice MCM-41, el aparato se calienta a 120 °C con un baño de aceite y se mantiene a 120 °C durante 24 h. Después de enfriar la mezcla de reacción a aproximadamente 50 °C, se realiza una filtración seguida de lavado con petróleo, tetrahidrofurano y metanol.

- 15 Finalmente, el material se seca 4 horas a 100 °C al vacío.

Superficie específica (antes de la funcionalización): 910 m²/g
 Contenido de carbono: 27 %
 Cobertura de superficie: 2,0 μmol/m²

Ejemplo 8: (Carga de medicamento)

- 20 Como fármaco modelo se utilizó fenofibrato, un agente reductor de lípidos ácido carboxílico anfipático, que es poco soluble en soluciones acuosas (0,8 μg/ml; véase S. Jamzad et al., AAPS PharmSciTech 7 (2006) E1-E6).

- 25 El material de sílice de la presente invención se cargó con fenofibrato mediante el uso de impregnación de humedad. Para este propósito, se disolvieron 1,0 g de fenofibrato en 130 ml de acetona a 53 °C. Un matraz de tres bocas de 250 ml (calentado por un baño de agua a 60 °C; equipado con un agitador superior y una paleta) se llenó con 2,3 g de material de sílice. La solución de fenofibrato se añadió proporcionalmente (10 ml por etapa de impregnación) al matraz mientras se evaporaba la acetona mediante una corriente de nitrógeno con agitación. El procedimiento de impregnación y, posteriormente, la evaporación se repitió hasta que se evaporó toda la solución de fenofibrato. Además, el polvo obtenido se secó al vacío a 40 °C durante toda la noche. La carga de fármaco resultante apuntaba al 30 % en peso.

- 30 El material de sílice de los Ejemplos 5, 6A, 6B, 6C así como del Ejemplo 7 con y sin recubrimiento se cargó con fenofibrato de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente. Las velocidades de disolución del material de sílice cargado con fenofibrato, un comprimido disponible en el mercado que contiene 48 mg de fenofibrato micronizado y tensioactivos (Tricor®) y fenofibrato cristalino puro se probaron utilizando el probador de disolución USP Apparatus II (de paleta giratoria) con el muestreador de UV en línea y un sistema de medición (condiciones: fluido gástrico simulado (FGS) sin pepsina; recipiente de 1000 ml; 37 °C; 75 rpm; dodecilsulfato de sodio al 0,1 % (SDS)).

La medición por DSC del material de sílice cargado con fármaco (Ejemplo 5) confirmó la amorfía del fenofibrato dentro de dicho material. Los datos se muestran en la Fig. 2, en la que el eje x muestra la temperatura en grados Celsius y el eje y muestra el flujo de calor en Julios).

- 40 Las muestras cargadas con fenofibrato analizadas contenían 50 mg de fenofibrato que se confirmó mediante cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) con detector UV, el fenofibrato cristalino puro se analizó en la misma cantidad (50 mg). Las velocidades de disolución de las muestras cargadas con el fármaco con material no recubierto del ejemplo 5 (cuadrados sólidos), material recubierto de los ejemplos 6A con el 7,2 % de carbono (cuadrados abiertos), 6B con el 9,1 % (diamantes sólidos) y 6C con el 22,7 % de carbono (triángulos sólidos), 45 Tricor® (círculos sólidos) y fenofibrato puro (círculos abiertos) se presentan en la Figura 4.

- 50 Como es evidente, la velocidad de disolución del fármaco y la liberación máxima del fármaco disminuyen al aumentar el recubrimiento de la superficie (tal como indica el contenido de carbono). El material no recubierto muestra una rápida disolución del fármaco desde el principio hasta un máximo alto por encima de los materiales recubiertos, pero a esto le sigue una disminución por debajo de la del material recubierto 6A y 6B. Todo el material de sílice recubierto no muestra una disminución del fármaco disuelto debido a la recristalización, como es el caso del material de sílice no recubierto, así como para el producto de referencia comercial Tricor®. Por lo tanto, además del

control de la disolución del fármaco y su capacidad de control dirigida mediante la variación del polímero de recubrimiento, el material de sílice recubierto proporciona una herramienta útil para evitar desviaciones en la biodisponibilidad causadas por las desviaciones en los tiempos de paso del GIT.

5 Las velocidades de disolución de las muestras cargadas con el medicamento del material no recubierto del Ejemplo 7 (círculos sólidos), el material recubierto del Ejemplo 7 con el 27 % de carbono (triángulos sólidos), Tricor® (diamantes sólidos) y fenofibrato puro (círculos abiertos) se presentan en la Figura 5.

Los datos demuestran la utilidad de la invención para el desarrollo de formulaciones de fármacos de liberación modificada.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Uso de un material compuesto a base de óxido de silicio para la liberación modificada de agentes biológicamente activos, en el que el material compuesto a base de óxido de silicio es un material de óxido de silicio sustancialmente amorfo que comprende macroporos y mesoporos y que está recubierto con un polímero para proporcionar propiedades superficiales hidrófobas, en el que los macroporos tienen un diámetro promedio $> 0,1 \mu\text{m}$ y los mesoporos tienen un diámetro promedio de 2 a 100 nm.
2. Uso de un material compuesto a base de óxido de silicio según la reivindicación 1, en el que el material compuesto está en forma de monolitos o partículas.
- 10 3. Uso de un material compuesto a base de óxido de silicio según la reivindicación 2, en el que las partículas tienen un diámetro promedio de $0,5 \mu\text{m}$ a $500 \mu\text{m}$.
4. Uso de un material compuesto a base de óxido de silicio según una o más de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el agente biológicamente activo tiene una solubilidad en agua aproximadamente $< 10 \text{ mg/ml}$, preferiblemente de aproximadamente $0,0001 \text{ mg/ml}$ a aproximadamente 5 mg/ml y más preferiblemente de $< 1 \text{ mg/ml}$, cada una medida a $25 \text{ }^\circ\text{C}$.
- 15 5. Uso de un material compuesto a base de óxido de silicio según una o más de las reivindicaciones 1 a 4, en el que el agente biológicamente activo pertenece a la Clase II o Clase IV del Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (SCB).
6. Uso de un material compuesto a base de óxido de silicio según una o más de las reivindicaciones 1 a 5, en el que el polímero de recubrimiento es un compuesto de silano con la fórmula (I)
- 20
$$\text{SiX}_n\text{R}_1(3-n)\text{R}_2 \text{ (I)}$$
- en la que
- X es un grupo reactivo,
R1 es alquilo C1-C5,
n es 1, 2 o 3; y
- 25 R2 es alquilo o arilo no sustituido o sustituido.
7. Uso de un material compuesto a base de óxido de silicio según la reivindicación 6, en el que en el compuesto de silano de fórmula (I) independientemente entre sí
- X es metoxi, etoxi, propoxi, butoxi o halógeno,
R2 es n-octilo, n-octadecilo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo o fenilbutilo.
- 30 8. Un proceso para producir material compuesto particulado a base de óxido de silicio, en el que el material particulado es un material de óxido de silicio sustancialmente amorfo que comprende macroporos y mesoporos y se reviste con un polímero para proporcionar propiedades de superficie hidrófobas, en el que los macroporos tienen un diámetro promedio $> 0,1 \mu\text{m}$ y los mesoporos tienen un diámetro promedio de 2 a 100 nm y en el que el proceso incluye las etapas de:
- 35 (a) disolver un polímero soluble en agua u otro agente formador de poros y un precursor para un agente de disolución de la matriz en un medio que promueve la hidrólisis del compuesto organometálico (véase etapa b);
- (b) mezclar un compuesto organometálico o una mezcla de compuestos organometálicos que contienen ligandos hidrolizables para promover la reacción de hidrólisis;
- 40 (c) solidificar la mezcla a través de una transición sol-gel, por lo que se prepara un gel que tiene dominios de fase tridimensionales interconectados, uno rico en disolvente y el otro rico en un componente inorgánico en el que están contenidos los poros de superficie;
- (d) desintegrar el gel particulado;
- (e) liberar el agente de disolución de la matriz de su precursor, por lo que el agente de disolución de la matriz modifica la estructura de dicho componente inorgánico;
- 45 (f) eliminar el disolvente mediante secado por evaporación y/o tratamiento térmico;

(g) recubrir el material obtenido en la etapa (f) con un polímero para proporcionar propiedades de superficie hidrófobas.

9. Proceso según la reivindicación 8, en el que la etapa (g) se realiza por reacción del material obtenido por la etapa (f) con un compuesto de silano.

5 10. Proceso según la reivindicación 8 y/o 9, en el que el material particulado obtenido en la etapa (f) se calcina antes de la ejecución de la etapa (g).

10 11. Material a base de óxido de silicio compuesto, en el que el material compuesto a base de óxido de silicio está en forma de partículas y es material de óxido de silicio sustancialmente amorfo que comprende macroporos y mesoporos y que se modifica por reacción con un compuesto de silano para proporcionar propiedades de superficie hidrófobas, en el que los macroporos tienen un diámetro promedio $> 0,1 \mu\text{m}$ y los mesoporos tienen un diámetro promedio de 2 a 100 nm.

12. Material compuesto a base de óxido de silicio según la reivindicación 11, en el que las partículas tienen una forma irregular no esférica.

15 13. Un sistema de administración de liberación modificada que comprende un agente biológicamente activo y un material compuesto a base de óxido de silicio según la reivindicación 11 y/o 12.

14. Un sistema de administración de liberación modificada según la reivindicación 13, en el que el agente biológicamente activo es un fármaco farmacéutico.

20 15. Un sistema de liberación modificado según la reivindicación 13 y/o 14, en el que el agente biológicamente activo tiene una solubilidad en agua de aproximadamente $< 10 \text{ mg/ml}$, preferiblemente de aproximadamente $0,0001 \text{ mg/ml}$ a aproximadamente 5 mg/ml y más preferiblemente de $< 1 \text{ mg/ml}$.

25 16. Un sistema de liberación modificado según una o más de las reivindicaciones 13 a 15, en el que el agente biológicamente activo está presente en una cantidad de aproximadamente el 0,1 a aproximadamente el 90 % en peso, preferiblemente de aproximadamente el 0,2 a aproximadamente el 75 % en peso, más preferiblemente de aproximadamente el 5 a aproximadamente el 40 % en peso, y lo más preferiblemente de aproximadamente el 10 a aproximadamente el 30 % en peso.

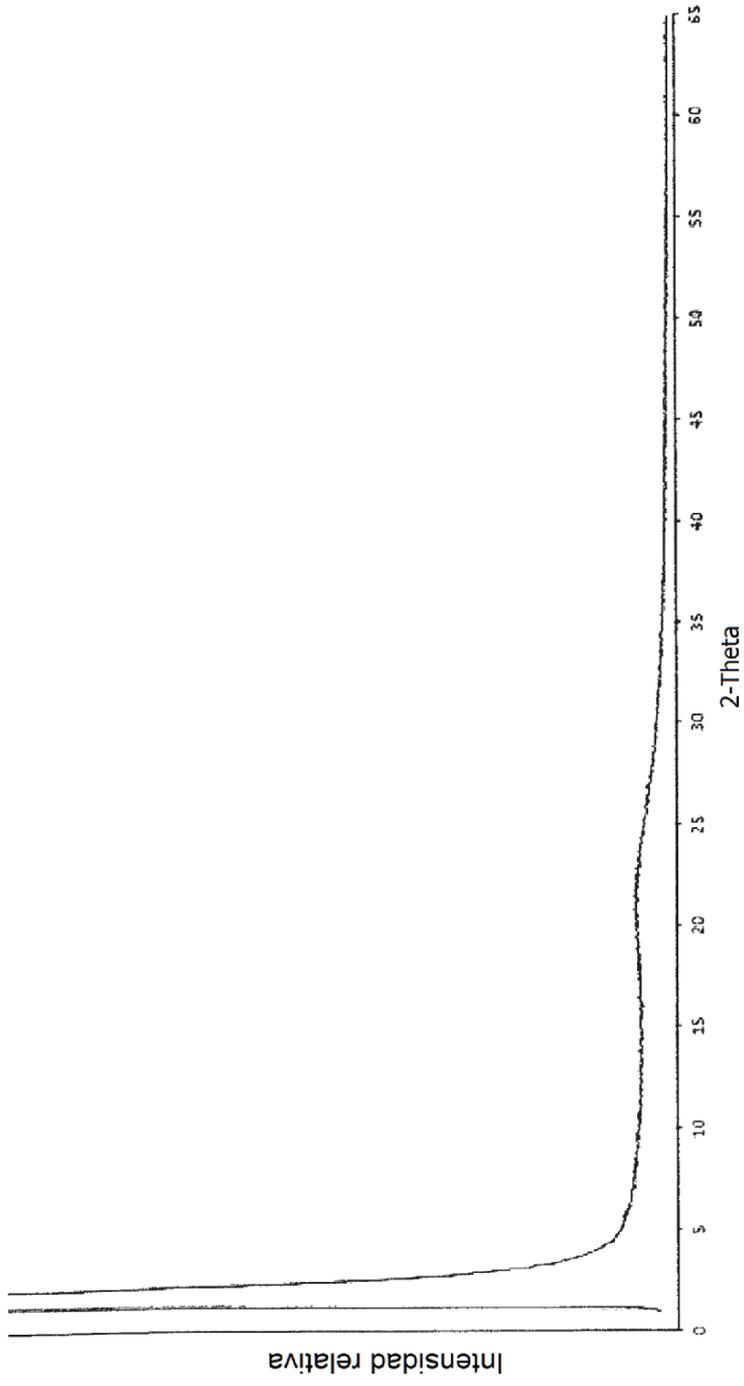


Figura 1

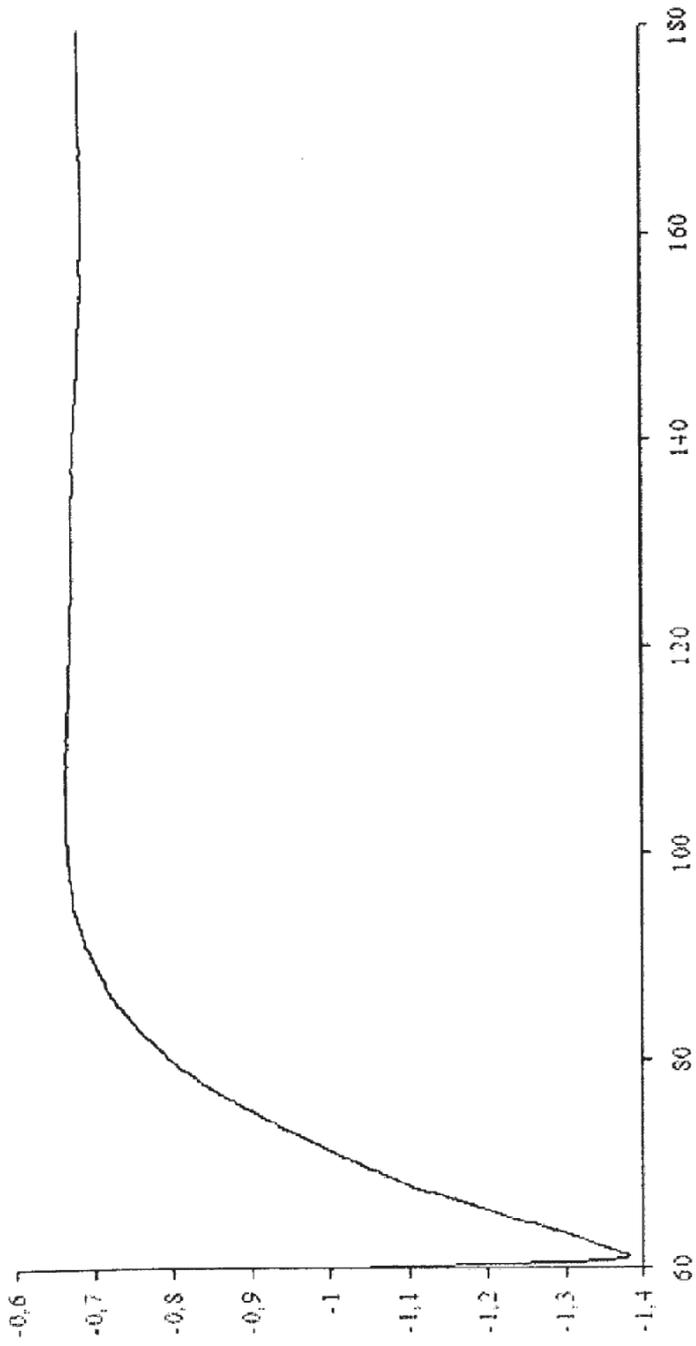


Figura 2

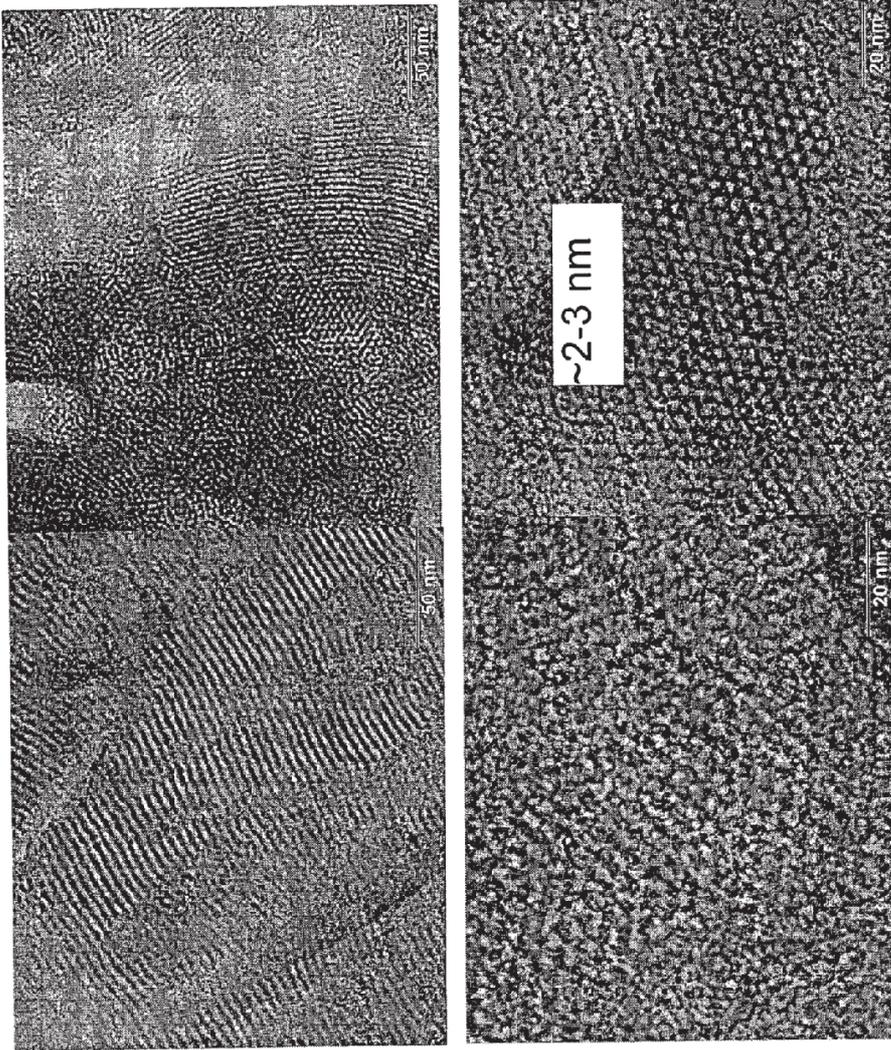


Figura 3

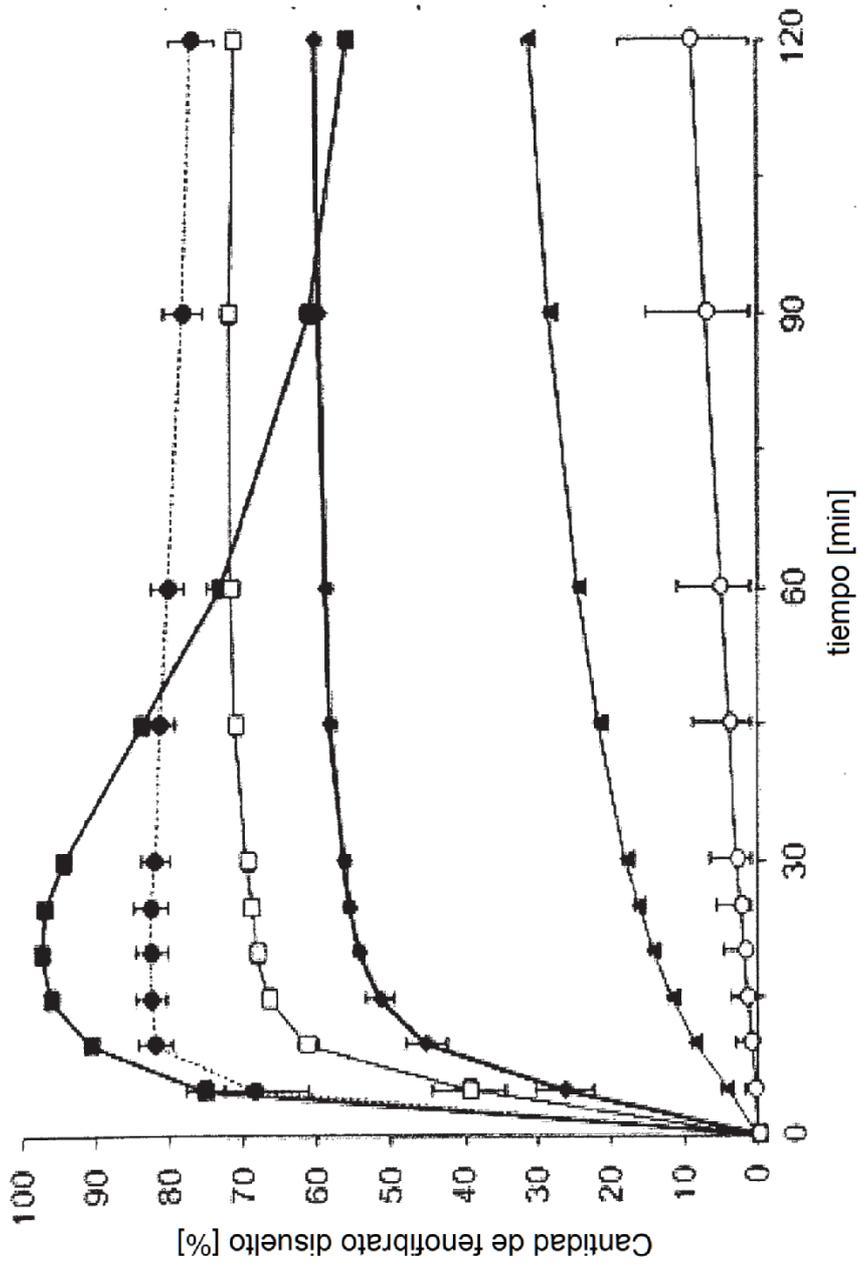


Figura 4

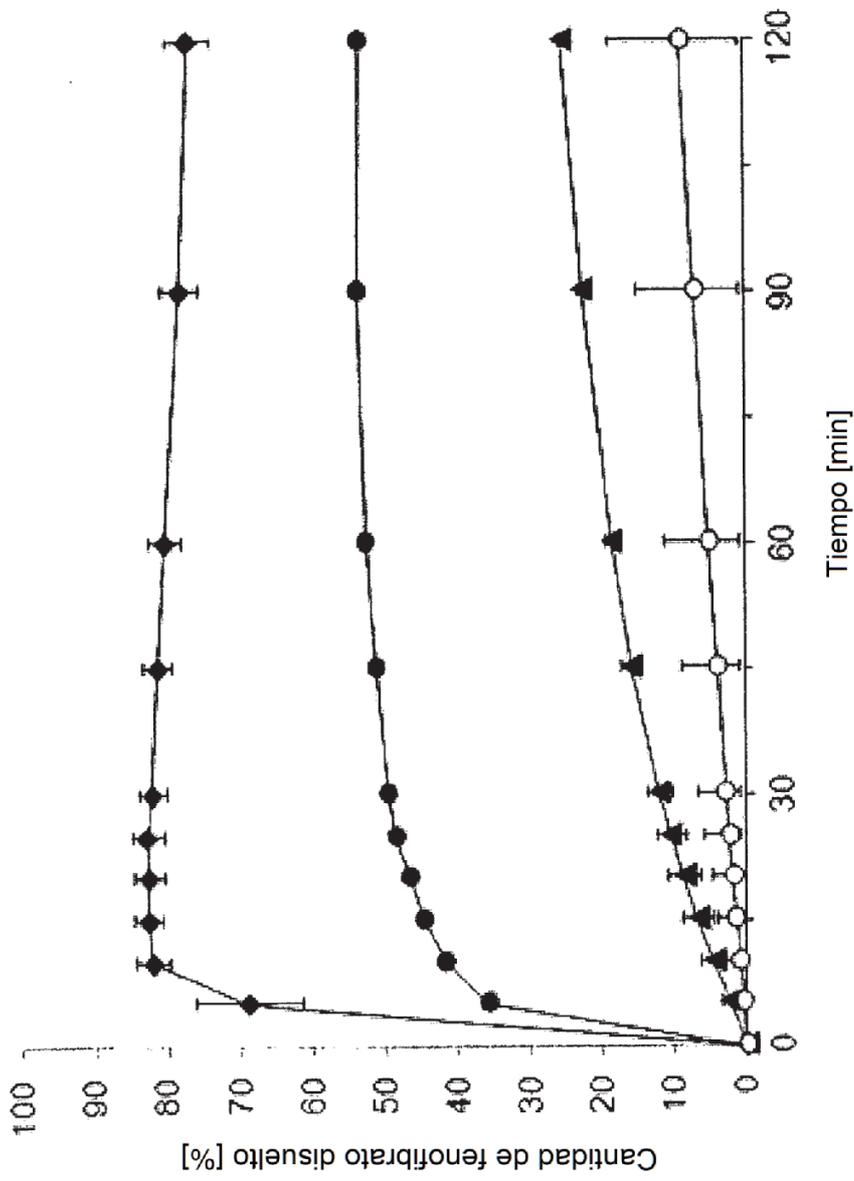


Figura 5