

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 744 926**

51 Int. Cl.:

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 9/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.11.2011 PCT/EP2011/071186**

87 Fecha y número de publicación internacional: **07.06.2012 WO12072580**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.11.2011 E 11822806 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.06.2019 EP 2646005**

54 Título: **Formulaciones comprimidas de sílices mesoporosas ordenadas**

30 Prioridad:

29.11.2010 EP 10192938

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

26.02.2020

73 Titular/es:

FORMAC PHARMACEUTICALS N.V. (100.0%)

Gaston Geenslaan 1

3001 Heverlee, BE

72 Inventor/es:

VIALPANDO, MONICA;

MARTENS, JOHAN;

VAN DEN MOOTER, GUY y

KIEKENS, FILIP

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 744 926 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

Formulaciones comprimidas de sílices mesoporosas ordenadas

5 Campo de la invención

Esta invención se refiere a formulaciones comprimidas que comprenden sílice mesoporosa ordenada cargada con un principio activo, una combinación de celulosa microcristalina y croscarmelosa sódica, y otros excipientes opcionales, en donde dicha sílice mesoporosa ordenada se ha sometido a una etapa de calcinación.

10

Antecedentes de la invención

Los materiales de sílice mesoporosa ordenada (SMO) han atraído desde hace tiempo interés sustancial en una amplia gama de aplicaciones tal como catálisis, óptica no lineal, y adsorción molecular. Estos materiales muestran una formación de mesoporos uniformes de 2-50 nm de diámetro y muestran buena estabilidad hidrotérmica y química. Los tamices moleculares mesoporosos tienen canales regularmente organizados mayores que los de las zeolitas existentes, lo que permite de esta manera su aplicación en adsorción, aislamiento o reacciones de conversión de catalizadores de moléculas relativamente grandes.

15

20

Más recientemente, el interés en el desarrollo de materiales de SMO como un sistema de administración oral de fármacos está creciendo rápidamente. Su gran volumen de poro (hasta 2,5 ml/g) en combinación con una gran área de superficie específica (hasta 1.000 m²/g) produce una alta capacidad de carga de fármaco. Además, el tamaño del poro y la química de superficie se pueden modificar durante la síntesis para ajustar las necesidades de aplicación del usuario.

25

Muchos de los fármacos desarrollados recientemente padecen baja solubilidad acuosa, lo que lleva a la disolución incompleta a través del tracto gastrointestinal (GI), lo que produce biodisponibilidad baja y variable. Durante mediados de la década de 1990, se describió que aproximadamente el 40% de los nuevos candidatos a fármacos fallaban durante el desarrollo debido a su poca biodisponibilidad, con números crecientes. Por tanto, el avance en enfoques innovativos para superar este importante desafío de formulación se necesita críticamente, lo que hace el desarrollo de nuevos sistemas de administración de fármacos muy deseable.

30

La estructura de poros de los materiales de SMO es el atributo clave para mejorar la velocidad de disolución de fármacos poco solubles. Debido a que los poros son solo unas pocas veces mayores que las moléculas de fármaco, el fármaco está confinado y es incapaz de cristalizar. En esta forma, los compuestos muestran mayores velocidades de disolución cuando se comparan con su estado cristalino, especialmente cuando la solubilidad está limitada por alta energía de red. Esto a su vez aumenta la biodisponibilidad oral, como se muestra por Mellaerts et al. (Eur J Pharm Biopharm 69: 223-230, 2008).

35

40

Debido a su facilidad de fabricación y administración, las formulaciones en forma de comprimidos aún representan las formas farmacéuticas más atractivas para fármacos y algunos otros tipos de ingredientes activos.

La solicitud en EE UU publicada No. 2006/0018966 describe cuerpos de silicato poroso templado de líquido iónico a temperatura ambiente (RITL), que tienen uno o más cationes RTIL y uno o más grupos orgánicos funcionalizados en uno o más poros. El diámetro medio del poro de estos materiales varía entre aproximadamente 1 hasta aproximadamente 4 nm. El ejemplo 7 ilustra una formulación de tal material que contiene croscarmelosa sódica y celulosa microcristalina.

45

50

El documento US 6592764 divulga materiales mesoporosos ordenados preparados usando copolímeros en bloque anfífilicos, tal como polioxialquilenos tribloque, como agentes molde en medios ácidos seguido por calcinación a altas temperaturas. Uno de tales materiales es material de sílice mesoporosa SBA-15, que tiene una mesoestructura de panal hexagonal (p6mm) bidimensional.

55

El documento WO 2009/133100 divulga materiales mesoporosos ordenados preparados en condiciones ligeramente ácidas o neutras.

Ghedini et al. (Micropor and Mesopor Mater 132:258-267, 2010) evaluaron la respuesta de MCM-41, SBA-15, y gel de sílice a presión, pero solo se aplicó un valor de presión y su evaluación se limitó a una formulación de liberación controlada.

60

Se ha encontrado ahora que la presión requerida para comprimir materiales de sílice cargados con un principio activo, tal como para producir un comprimido, afecta negativamente la liberación de fármacos. Se encontró que la liberación de fármacos de la sílice disminuía con presión creciente. La liberación inadecuada de un comprimido es indeseable en que se requieren mayores cantidades de principio activo para alcanzar los mismos niveles en plasma sanguíneo. Las fluctuaciones en la liberación de fármaco debidas a variaciones en la presión en la etapa de compresión también se deben evitar debido a las variaciones concomitantes en los niveles en plasma del fármaco.

65

Ninguna de las referencias mencionadas anteriormente enseña o sugiere el uso de una combinación de celulosa microcristalina y croscarmelosa sódica en formulaciones comprimidas que contienen un principio activo, materiales mesoporosos ordenados cargados, para mejorar la liberación de un principio activo.

Es un objeto de la presente invención proporcionar formulaciones comprimidas tal como comprimidos, con materiales de sílice mesoporosa cargados de fármaco de las que la liberación del fármaco permanece sin cambios dentro de límites aceptables, o incluso permanece sin cambios por completo, en comparación con la liberación de fármacos de materiales no comprimidos. Es un objeto adicional proporcionar formulaciones de comprimidos en los que la liberación de fármaco es independiente dentro de límites aceptables, o incluso permanece independiente por completo, de la presión ejercida en la etapa de compresión.

Compendio de la invención

La presente invención se basa en el descubrimiento de que la adición de una combinación de celulosa microcristalina y croscarmelosa sódica a la mezcla de ingredientes que se va a comprimir, dicha mezcla comprende material de sílice cargado con principio activo y, opcionalmente, otros excipientes, supera por completo o hasta un nivel aceptable los problemas de liberación reducida del principio activo y la variabilidad en la liberación en función de las presiones de compresión.

En un aspecto, la presente invención se refiere a una formulación comprimida que comprende una sílice mesoporosa ordenada cargada con un principio activo y una combinación de celulosa microcristalina (MCC) y croscarmelosa sódica, y excipientes adicionales opcionales, en donde dicha sílice mesoporosa ordenada se ha sometido a una etapa de calcinación. La sílice mesoporosa ordenada puede tener un diámetro de poro de aproximadamente 5 hasta aproximadamente 30 nm.

En una forma de realización la formulación comprimida toma la forma de un comprimido.

En una forma de realización, dicha formulación comprimida es para uso farmacéutico, ya sea humano o veterinario. En una forma de realización adicional dicha formulación comprimida es una formulación de comprimido.

En otra forma de realización, la formulación de comprimido es para la liberación inmediata.

En otra forma de realización, la sílice mesoporosa ordenada es una formación bidimensional ordenada hexagonalmente de poros cilíndricos de tamaño uniforme con un diámetro desde aproximadamente 5 hasta aproximadamente 30 nm, o un diámetro desde aproximadamente 6 hasta aproximadamente 16 nm, o un diámetro desde aproximadamente 6 hasta aproximadamente 14 nm.

En otra forma de realización, la sílice mesoporosa ordenada tiene un espesor de pared en el intervalo de aproximadamente 4-14 nm, en particular en el intervalo de aproximadamente 4-10 nm, o en el intervalo de aproximadamente 4-8 nm.

En un aspecto adicional, la invención se refiere a un procedimiento para preparar una formulación comprimida como se especifica en el presente documento, dicho procedimiento comprende comprimir una mezcla de una sílice mesoporosa ordenada cargada con un principio activo, una combinación de celulosa microcristalina y croscarmelosa sódica, y excipientes adicionales opcionales.

En aún un aspecto adicional, se divulga una mezcla de una sílice mesoporosa ordenada cargada con un principio activo, una combinación de celulosa microcristalina y croscarmelosa sódica, y excipientes opcionales.

Descripción de las figuras

Figura 1: Micrografías de COK-12 cargada con itraconazol (ITZ) (a) MEB de no comprimida (b) MEB después de compresión a 480 MPa, (c) MET de no comprimida, (d) MET después de compresión a 480 MPa.

Figura 2: Patrones de SAXS de SBA-15 (arriba) y COK-12 (abajo) cargadas comprimidas a (□) 0 MPa, (◇) 72 MPa, y (○) 120 MPa.

Figura 3: Isotermas de adsorción/desorción de nitrógeno para muestras de COK-12 sin cargar (arriba) y cargadas (abajo) comprimidas a (□) 0 MPa, (◇) 72 MPa, y (○) 120 MPa.

Figura 4: Termogramas de DSC de ITZ y SMO cargada (a) SBA-15, (b) COK-15, (c) SBA-15 después de 480 MPa y (d) COK-12 después de 480 MPa.

Figura 5: Perfiles de liberación de ITZ cargado en SMO y comprimido a (●) 0 MPa, (○) 72 MPa, (◆) 120 MPa, (◇) 240 MPa, (■) 360 MPa, y (□) 480 MPa, y (-) ITZ cristalino en SGF + SLS al 0,5% en peso (n = 3, media ± de).

5 Figura 6: Perfiles de liberación de comprimidos que contienen ITZ cargado en SMO mezclada con MCC a concentraciones de (■/□) 7/3, (▲/△) 1/1, y (●) 3/7 (arriba), así como tales a las que se ha añadido croscarmelosa sódica (Ac-Di Sol® o AC) a (■/□) 66,5/28,4/5,1, (▲/△) 47,4/47,6/5, y (●/○) 28,5/66,7/4,8 (abajo). Los símbolos llenos y vacíos se refieren a 0 MPa y 120 MPa, respectivamente. SGF + SLS al 0,5% en peso (n = 3, media ± de).

Figura 7: Perfiles de liberación de comprimidos que contienen ezetemiba/COK-12 al 20% p/p, MCC y croscarmelosa sódica al 5% p/p en 900 ml de tampón fosfato 0,01 M + SLS al 0,1%.

10 Figura 8: Perfiles de liberación de comprimidos que contienen ezetemiba/COK-12 al 20% p/p, MCC y croscarmelosa sódica al 10% p/p en 900 ml de tampón fosfato 0,01 M + SLS al 0,1%

Figura 9: Perfiles de liberación de comprimidos que contienen nebivolol/COK-12 en 900 ml de HCl 0,1 N a 50 rpm.

15 Figura 10: Perfiles de liberación de comprimidos que contienen tadalafilo/COK-12 en 900 ml de SGF a 50 rpm.

Descripción detallada de la invención

20 El término “fármaco” se pretende que sea equivalente a los términos “ingrediente farmacéutico activo” o “principio activo”. Los fármacos pueden ser para uso humano o veterinario.

25 Como se usa en el presente documento los términos “comprimido” o “formulación de comprimido” se refieren a cualquier forma farmacéutica comprimida para la administración de un principio activo a un ser humano o animal de sangre caliente. Los comprimidos pueden ser para administración por vía oral, sublingual, rectal, vaginal, o por implantación. Pueden tomar cualquier forma o tamaño conocidos en la técnica farmacéutica, tal como redondo, oblongo, en forma de cápsula, o cualquier otra forma conocida, e incluyen comprimidos oblongos, minicomprimidos, microcomprimidos, y similares. Si se desea, el comprimido puede estar recubierto con un recubrimiento polimérico.

30 Los términos “mesoporo” o “mesoporoso” y similares se refieren a estructuras porosas que tienen tamaños de poro en el intervalo de 2 nm a 50 nm. No se implica ninguna organización espacial particular o método de fabricación mediante estos términos. Las sílices mesoporosas particulares tienen tamaños de poro en el intervalo de 2 nm a 30 nm, o en el intervalo de 2 nm a 20 nm, o en el intervalo de 4 nm a 16 nm, o en el intervalo de 6 nm a 14 nm.

35 Siempre que se usa en el presente documento, el término “ordenada” en relación a sílices mesoporosas se refiere a sílices que tienen al menos un nivel de orden estructural, en particular que tienen un nivel de orden estructural. En una forma de realización el término “ordenada” se refiere a formaciones ordenadas de mesoporos con tamaño y morfología de poro regulares.

40 Los términos “cargada con fármaco” y “cargada” cuando se usan en relación a una sílice mesoporosa ordenada se pretende que sean términos equivalentes.

45 El término “comprimida” se refiere a una formulación que se ha sometido a presión. Se pueden usar varias presiones, por ejemplo, presiones en el intervalo de 50 a 500 MPa, o en el intervalo de 50 a 300 MPa, o en el intervalo de 50 a 200 MPa, o en el intervalo de 70 a 150 MPa, o en el intervalo de 60 a 180 MPa, o en el intervalo de 60 a 140 MPa, o en el intervalo de 60 a 120 MPa, o en el intervalo de 60 a 100 MPa.

50 La presente invención se refiere a formulaciones comprimidas tales como comprimidos con materiales de sílice mesoporosa cargada con fármaco de los que la liberación del fármaco permanece sin cambiar dentro de límites aceptables en comparación con la liberación de fármaco de materiales no comprimidos. El término “dentro de límites aceptables” significa que la liberación de fármaco es suficiente para ejercer el efecto farmacológico deseado. En una forma de realización este término puede significar que la cantidad de fármaco liberado después de un periodo de, por ejemplo 120 minutos, o después de un periodo de, por ejemplo, 60 minutos, o después de un periodo de, por ejemplo 30 minutos, muestra una diferencia del 30%, o una diferencia del 20%, o una diferencia del 10%, o una diferencia del 5%, cuando se compara la liberación de fármaco de materiales comprimidos con materiales no comprimidos, o cuando se compara la liberación de fármaco de materiales comprimidos a varias presiones, por ejemplo, presiones dentro de los intervalos mencionados en el presente documento anteriormente.

60 Como se usa en el presente documento en relación a porcentajes, “p/p” significa peso/peso, “p/v” significa peso/volumen.

Las formulaciones de comprimidos de la presente invención se pueden preparar comprimiendo una mezcla de una mezcla de una sílice mesoporosa ordenada cargada con un principio activo y una combinación de celulosa microcristalina y croscarmelosa sódica, y excipientes opcionales.

65 Se pueden usar varias sílices mesoporosas ordenadas en la invención, en particular sílices mesoporosas ordenadas hexagonalmente, que tienen una estructura de panal, es decir, las sílices mesoporosas bidimensionales (2D)-

hexagonales (grupo de plano, $p6mm$). De interés son las sílices mesoporosas ordenadas que tienen paredes amorfas de suficiente espesor para permitir la integridad estructural adecuada. En una forma de realización, las paredes tienen un espesor que está en el intervalo de aproximadamente 2 hasta aproximadamente 14 nm, o de aproximadamente 3 hasta aproximadamente 14 nm, o de aproximadamente 4 hasta aproximadamente 14 nm, o de aproximadamente 4 hasta aproximadamente 10 nm, o aproximadamente 4-8 nm, o de aproximadamente 4 hasta aproximadamente 7 nm.

De interés son las sílices mesoporosas ordenadas que tienen un diámetro de poro en el intervalo de 5-20 nm, o en el intervalo de 4-20 nm, o en el intervalo de 5-16 nm, o en el intervalo de 5-14 nm, o en el intervalo de 6-20 nm, o en el intervalo de 6-16 nm, o en el intervalo de 6-14 nm. Las sílices mesoporosas ordenadas no tienen grupos orgánicos funcionalizados en los poros.

Las sílices mesoporosas ordenadas se pueden obtener uniendo precursores de sílice usando moléculas molde orgánicas que dirigen la estructura tal como tensoactivos o copolímeros en bloque, seguido por la eliminación de las moléculas que dirigen la estructura. Los precursores de sílice incluyen silicatos tal como silicatos alcalinos, por ejemplo, silicato de sodio; ácidos silícicos; y ortosilicatos de tetraalquilo, por ejemplo, ortosilicato de tetraetil (TEOS), ortosilicato de tetrametil (TMOS) y ortosilicato de tetrapropilo (TPOS). Los precursores de sílice también pueden derivar de formas poliméricas de sílice mediante despolimerización. Los ejemplos incluyen sílice pirogénica, gel de sílice y sílice precipitada. Las moléculas molde se eliminan mediante una etapa de calcinación a temperaturas aumentadas, tal como por encima de 400°C, o por encima de 500°C.

Las sílices mesoporosas ordenadas que se pueden usar son las sílices mesoporosas descritas en la patente en EE UU No. 6.592.764. Entre estas están los materiales de sílice mesoporosa, que tienen una mesoestructura de panal bidimensional hexagonal ($p6mm$), en particular los materiales designados como SBA-15. Estos materiales pueden tener estructuras porosas con áreas de superficie de Brunauer-Emmett-Teller (BET) altas en el intervalo de aproximadamente 690 a aproximadamente 1.040 m²/g, pueden tener volúmenes de poro de hasta aproximadamente 2,5 ml/g, pueden tener separaciones ultra grandes $d(100)$ en el intervalo de aproximadamente 7,45-45 nm, pueden tener tamaños de poro en el intervalo de aproximadamente 4,0-30 nm, y pueden tener espesores de pared de sílice en el intervalo de aproximadamente 3-14 nm. Tales materiales se pueden preparar usando copolímeros en bloque anfífilicos, en particular, polioxialquilenos tribloque como agente molde en medios ácidos seguido por calcinación a temperaturas aumentadas.

Sílices mesoporosas ordenadas adicionales que se pueden usar son las sílices mesoporosas descritas en el documento WO 2009/133100, en particular los materiales de sílice denominados COK-12. Estos materiales, estructuralmente similares a los materiales SBA-15 en que también tienen una mesoestructura ordenada 2D hexagonalmente, tienen una pared de sílice ligeramente más gruesa, en particular un espesor de pared de > 4 nm, y tienen diferente conectividad de silicato en las paredes de los poros. La proporción de sílice Q3 respecto a Q4 en estos materiales, en particular en COK-12, medida, por ejemplo, por RMN MAS ²⁹Si, puede ser menor de aproximadamente 0,65 y preferiblemente menor de aproximadamente 0,60. Los materiales de COK-12 se pueden obtener de los mismos materiales de partida que los materiales de SBA-15, pero usando un procedimiento de síntesis modificado. En este procedimiento, la sílice se prepara en presencia de un copolímero en bloque anfífilico, en particular un polioxialquileno tribloque, como agente molde en condiciones de reacción neutras o ligeramente ácidas tal como, pH 5-8, o pH 5,5-pH 7, o pH 6-pH 7. Preferiblemente se usa un tampón para estabilizar el pH dentro de estos intervalos, por ejemplo, un tampón citrato/ácido cítrico. Los polioxialquilenos tribloque en particular son copolímeros en bloque de polietilenglicol – polipropilenglicol – polietilenglicol, por ejemplo, los polímeros vendidos bajo la marca comercial “Pluronic™”, por ejemplo, Pluronic 123™. Para una descripción más detallada de la preparación de materiales similares a COK-12 se hace referencia al documento WO 2009/133100.

En una forma de realización la sílice mesoporosa ordenada para uso en la invención es SBA-15 o COK-12. De interés son sílices mesoporosas de SBA-15 o COK-12 que tienen poros cilíndricos de tamaño uniforme de aproximadamente 4-14 nm, o de aproximadamente 5-14 nm, en particular aproximadamente 6-14 nm, o aproximadamente 6-12 nm. Su volumen de poro puede estar en el intervalo de aproximadamente 0,8-1,2 ml/g, o aproximadamente 0,9-1,1 ml/g, y su área de superficie específica puede estar en el intervalo de aproximadamente 500-1000 m²/g, o de aproximadamente 600-800 m²/g.

Los materiales de sílice mesoporosa ordenada se cargan con un principio activo, el término “cargado” significa que el principio activo se adsorbe en la superficie de la sílice, incluyendo la superficie en los poros de la sílice. Una parte principal del principio activo se incorpora en los poros del material de sílice. Tales sílices con principio activo adsorbido se denominan “sílices cargadas”. Los términos “cargado” o “incorporado” en este contexto se pretende que sean equivalentes.

El término “principio activo” se pretende que cubra cualquier fármaco u otro ingrediente activo para la administración oral a seres humanos o animales, en particular animales de sangre caliente. Los ingredientes farmacéuticos activos comprenden moléculas sintéticas, biomoléculas, anticuerpos, y similares. Otros ingredientes activos incluyen ingredientes que tienen un efecto sobre el bienestar general o que tienen un efecto sobre el aspecto externo tal como la piel, el pelo, labios, y ojos. Tales ingredientes incluyen suplementos alimenticios, tal como suplementos alimenticios

de dieta, vitaminas, minerales, fibra, ácidos grasos, y aminoácidos. Los ejemplos de tales ingredientes son vitamina C, ácidos grasos omega 3, caroteno, y flavonoides.

El principio activo que se va a incorporar en la sílice mesoporosa ordenada se lleva a un tamaño de modo que pueda caber en las cavidades de la sílice. En particular, una de sus dimensiones es menor que el diámetro de los poros, tal como por debajo de aproximadamente 12 nm, o por debajo de aproximadamente 10 nm, o por debajo de aproximadamente 7 nm, o por debajo de aproximadamente 5 nm, o por debajo de aproximadamente 2 nm. En una forma de realización, el principio activo tiene un peso molecular en el intervalo de aproximadamente 200 a aproximadamente 1.000 (dalton), en particular en el intervalo de aproximadamente 200 a aproximadamente 800.

En una forma de realización, el principio activo cuando se carga en la sílice mesoporosa muestra una liberación aumentada en comparación con el principio activo como tal, o con formulaciones que contienen el principio activo e ingredientes que no influyen la liberación. La liberación aumentada puede ser, por ejemplo, un aumento del 10%, o del 20%, o del 30%, o del 50%, del porcentaje en peso del principio activo liberado en condiciones fisiológicas (pH, temperatura).

En una forma de realización adicional, el principio activo incorporado en la sílice mesoporosa muestra liberación inmediata de las formulaciones comprimidas de la invención, el término "liberación inmediata" significa, por ejemplo, una liberación de al menos el 60% del fármaco en condiciones fisiológicas (pH, temperatura), tal como en 60 minutos o menos, tal como en 30 o menos, o en 20 minutos o menos, o en 15 minutos o menos.

En una forma de realización, el principio activo es muy ligeramente soluble o prácticamente insoluble en agua o medios acuosos, en particular medios acuosos fisiológicos. Según el manual, Pharmaceuticals (M.E. Aulton), cualquier solubilidad en solvente se define como la cantidad de un solvente (g) requerida para disolver 1 g de un compuesto, mediante lo cual se definen las siguientes calificaciones de solubilidad: 10-30 g ("soluble"); 30-100 g ("escasamente soluble"); 100-1000 g ("ligeramente soluble"); 1000-10000 g ("muy ligeramente soluble" o "poco soluble") y más de 10000 g (prácticamente insoluble).

El ingrediente farmacéuticamente activo puede pertenecer a las denominadas clases II y IV BCS. El Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (BCS) clasifica fármacos basado en sus solubilidad acuosa y permeabilidad intestinal en cuatro clases:

- Clase I -- Alta permeabilidad, alta solubilidad
- Clase II -- Alta permeabilidad, baja solubilidad
- Clase III -- Baja permeabilidad, alta solubilidad
- Clase IV -- Baja permeabilidad, baja solubilidad

El límite de clase de solubilidad se basa en la solubilidad de la mayor potencia de dosis en 250 ml o menos de una formulación de liberación inmediata ("IR") de un fármaco en medio acuoso a lo largo de un intervalo de pH de 1,2 a 7,5 a 37°C. Una sustancia farmacéutica tiene alta solubilidad cuando la mayor potencia de dosis es soluble en estas condiciones, y tiene baja solubilidad cuando este no es el caso. Un fármaco se considera muy soluble cuando el 90% o más de una dosis administrada, basado en una determinación de masa o en comparación con una dosis de referencia intravenosa, se disuelve. Un producto farmacéutico de liberación inmediata se considera de disolución rápida cuando no menos del 85% de la sustancia farmacéutica se disuelve en 30 minutos en un volumen de 900 ml o menos en medio de pH variable. Una sustancia farmacéutica se considera muy permeable cuando se determina que el grado de absorción en seres humanos es mayor del 90% de una dosis administrada.

El límite de clase de permeabilidad se basa, directamente, en medidas de la velocidad de transferencia de masa a través de membrana intestinal humana, e, indirectamente, en el grado de absorción (fracción de una dosis absorbida, biodisponibilidad no sistémica) de una sustancia farmacéutica. Una sustancia farmacéutica se considera muy permeable cuando se determina que el grado de absorción en seres humanos es mayor del 90% de una dosis administrada. Una sustancia farmacéutica IR (de liberación inmediata) se considera que tiene baja permeabilidad cuando se determina que el grado de absorción en seres humanos es menor del 90% de una dosis administrada.

Los fármacos de clase II BCS incluyen, por ejemplo, antifúngicos, tal como intraconazol, fluconazol, terconazol, cetoconazol, griseofulvina, y griseoverdina; antiinfecciosos tal como sulfasalazina; fármacos antipalúdicos (por ejemplo, atovacuona); moduladores del sistema inmunitario (por ejemplo, ciclosporina); fármacos cardiovasculares (por ejemplo, digoxina y espironolactona); ibuprofeno (analgésico); ritonavir, nevirapina, lopinavir (antiviral); clofazina (leprostático); furoato de diloxanida (antiaméptico); glibenclamida (antidiabético); nifedipina (antianginoso); espironolactona (diurético); esteroides o esteroides tal como danazol; carbamazepina; antivirales tal como aciclovir; antibióticos tal como amoxicilina, tetraciclina, o metronidazol; supresores de ácido (bloqueantes H2 incluyendo cimetidina, ranitidina, famotidina, y nizatidina; inhibidores de la bomba de protones incluyendo omeprazol, lansoprazol, rabeprazol, esomeprazol, y pantoprazol), agentes mucolíticos (megaldrato).

La mayoría de los fármacos de clase IV BCS son fármacos lipofílicos o hidrofóbicos. Los ejemplos incluyen acetazolamida, furosemida, tobramicina, cefuroxima, alopurinol, dapsona, doxiciclina, paracetamol, ácido nalidíxico, clorotiazida, tobramicina, ciclosporina, tacrolimus, y paclitaxel.

5 Ejemplos adicionales de principios activos que son poco solubles en agua incluyen prostaglandinas, por ejemplo, prostaglandina E2, prostaglandina F2 y prostaglandina E1; citotóxicos, por ejemplo, paclitaxel, doxorubicina, daunorrubicina, epirubicina, idarrubicina, zorrubicina, mitoxantrona, amsacrina, vinblastina, vincristina, vindesina, dactiomicina, bleomicina; metalocenos, por ejemplo, dicloruro metaloceno de titanio; conjugados lípido-fármaco, por ejemplo, estearato de diminazeno y oleato de diminazeno; antiinfecciosos tal como clindamicina; fármacos antiparasíticos por ejemplo, cloroquina, mefloquina, primaquina, vancomicina, vecuronio, pentamidina, metronidazol, nimorazol, tinidazol, atovacuona, buparvacuona, nifurtimoxa; fármacos antiinflamatorios por ejemplo, metotrexato, azatioprina.

15 El término "principio activo" también abarca fragmentos de anticuerpos pequeños. Los ejemplos de fragmentos de anticuerpos pequeños son fragmentos Fv", anticuerpos Fv monocatenarios (scFv), fragmentos Fab de anticuerpos, fragmentos Fab' de anticuerpos, fragmentos de anticuerpos de CDR de cadena pesada o ligera, o anocuerpos. También están abarcadas moléculas pequeñas de ácido oligonucleico o péptidos tal como aptámeros, por ejemplo, aptámeros de ADN, aptámeros de ARN o aptámeros peptídicos.

20 Los materiales de sílice mesoporosa ordenada se pueden cargar por el método del solvente, el método de la humedad incipiente, o el método de fusión, métodos que se han descrito en el estado de la técnica.

25 En el método del solvente la sílice se carga con un principio activo por tratamiento con una solución del principio activo, en particular una solución en un solvente orgánico, después de lo cual el solvente se elimina. El principio activo se adsorbe mediante ello a la superficie de la sílice, incluyendo la superficie en los poros de la sílice. Los solventes orgánicos apropiados para uso en este método incluyen solventes en los que el principio activo poco soluble en agua es soluble. Un solvente que en muchos casos es adecuado para este fin es diclorometano. Otros solventes orgánicos que se pueden usar comprenden 1,4-dioxano, tetrahidrofurano, 2-propanol, éter dietílico, acetato de etilo, cloroformo, hexafluoroisopropanol, acetona; solventes apróticos polares tal como acetonitrilo, dimetilformamida N-metilpirrolidona o dimetilsulfóxido; solventes no polares tal como hexano, benceno, tolueno. Por ejemplo, se puede usar una solución que contiene aproximadamente 50 mg de principio activo por ml para cargar principios activos en sílice mesoporosa.

35 En el método de la humedad incipiente la sílice se humedece con una solución concentrada del principio activo, mientras que en el método de la fusión el principio activo fundido y la sílice se mezclan. El contenido del principio activo en los materiales de sílice mesoporosa puede estar en el intervalo de aproximadamente el 1% a aproximadamente el 50%, o de aproximadamente el 10% a aproximadamente el 30%, o de aproximadamente el 15% a aproximadamente el 25%, por ejemplo, aproximadamente el 20%, relativo al peso total del material de sílice cargado (todos los porcentajes en el presente documento son en peso/peso).

40 En el método de la fusión, el principio activo se funde junto con la sílice mesoporosa.

La celulosa microcristalina (MCC) para uso en la invención incluye celulosa microcristalina misma y mezclas con otros ingredientes tal como celulosa microcristalina silicificada. Los ejemplos de MCC que se pueden usar incluyen:

- 45 - la serie Avicel™ de productos disponibles de FMC BioPolymer, en particular Avicel PH 105™, Avicel PH 101™, Avicel PH 301™;
- los productos de celulosa microcristalina disponibles de JRS Pharma, en particular Vivapur™ 105, Vivapur™ 101, Emcocel™ SP 15, Emcocel™ 50M 105, Prosolv™ SMCC 50, en particular Prosolv™ SMCC HD90;
- 50 - los productos de celulosa microcristalina disponibles de DMV bajo el nombre comercial Pharmacel™, en particular Pharmacel™ 105, Pharmacel™ 101;
- los productos de celulosa microcristalina disponibles de Blanver, en particular Tabulose (Microcel)™ 101, Tabulose (Microcel)™ 103;
- los productos de celulosa microcristalina disponibles de Asahi Kasei Corporation, tal como Ceolus™ PH-F20JP, Ceolus™ PH-101, Ceolus™ PH-301, Ceolus™ KG-802, Ceolus™ KG-1000.

55 En una forma de realización, la celulosa microcristalina es Avicel™ PH 105.

60 La croscarmelosa sódica es una carboximetilcelulosa sódica internamente entrecruzada, que se usa como un disgregante en formulaciones farmacéuticas. El entrecruzamiento reduce la solubilidad en agua mientras que todavía permite que el material se hinche (como una esponja) y absorba muchas veces su peso en agua. Como resultado, proporciona características superiores de disolución de fármaco y disgregación.

65 En una forma de realización, la formulación comprimida comprende desde el 20 al 75%, o desde el 25 al 70%, o desde el 5 al 15% de sílice mesoporosa ordenada cargada con un principio activo. En una forma de realización adicional, la formulación comprimida comprende desde el 10 al 90%, o desde el 15 al 85%, o desde el 20 al 75%, o desde el 30 al 70%, o desde el 15 al 30%, o desde el 50 al 90%, o desde el 60 al 85% de celulosa microcristalina. En una forma de

realización adicional, la formulación comprimida comprende desde el 3 al 20% de croscarmelosa sódica, o desde el 5 al 20%, o desde el 5 al 15%, o desde el 7,5 al 15%, o desde el 10 al 15%, de croscarmelosa sódica. La formulación comprimida puede contener del 0 al 50%, o del 0-30%, o del 0-20%, o del 5 al 15%, o del 5 al 10%, de excipientes adicionales. Todos los porcentajes en este párrafo son peso/peso.

5 Cuando está presente croscarmelosa sódica en las formulaciones de esta invención en bajas cantidades, tal como del 3 al 10%, o 3-5%, la MCC en estas formulaciones puede ser MCC silicificada, usada en las cantidades mencionadas en el presente documento. En algunas formas de realización, la CMC en las formulaciones comprimidas es MCC silicificada.

10 Las formulaciones comprimidas también pueden contener excipientes adicionales. Estos pueden comprender cualquiera de los ingredientes habitualmente empleados en la técnica tal como diluyentes, aglutinantes, agentes de granulación, deslizantes (ayudas de flujo), lubricantes, disgregantes, edulcorantes, sabores, y pigmentos para hacer los comprimidos visualmente atractivos. Los ejemplos de tales excipientes incluyen hidroxipropilmetilcelulosa, crospovidona, estearato de magnesio, lactosa, y talco.

15 La proporción peso/peso entre la MCC y croscarmelosa sódica en la formulación comprimida puede estar en el intervalo de 3:1 a 25:1; o en el intervalo de 5:1 a 15:1; tal como aproximadamente 5:1; o aproximadamente 10:1; o aproximadamente 14:1.

20 La proporción peso/peso entre la sílice mesoporosa cargada de principio activo y la mezcla MCC/croscarmelosa sódica en la formulación comprimida puede variar, pero en particular está en el intervalo de 3:1 a 1:4; o de 2:1 a 1:3; o de 1:1 a 1:3; por ejemplo, aproximadamente 2:1; o 1:1; o 1:3.

25 La composición de las mezclas de ingredientes o excipientes usada para preparar las formulaciones comprimidas de la invención habitualmente será la misma que las formulaciones comprimidas obtenidas.

30 Se determinó la estructura y rendimiento de los materiales de sílice mesoporosa ordenada como función de la presión. La cinética de liberación de los comprimidos obtenidos por diferentes grados de compresión mostró una disminución de la liberación de fármaco. Sin querer estar vinculado a ninguna teoría, se asume que la presión ejercida durante la compresión compromete la estructura del poro, por ejemplo, al colapsar los poros externos por completo y romperse las paredes. La compresión de materiales de sílice mesoporosa ordenada, tal como, por ejemplo, SBA-15 y COK-12, produjo volumen de poro y área de superficie decrecientes al aumentar la presión. El material no cargado tuvo menos resistencia a la compactación, lo que puede ser una indicación de que las moléculas de fármaco cargadas en los poros sirven como un soporte estructural y, por tanto, amortiguan el impacto de la presión aplicada. La reducción global en porosidad, sin embargo, produjo una disminución global en liberación de fármaco.

35 Se demostró además que añadir varias cantidades de celulosa microcristalina (MCC) sola a la mezcla que se va a comprimir era insuficiente para superar el efecto negativo de la presión sobre el perfil de liberación del fármaco. La adición adicional de croscarmelosa sódica produjo un comportamiento de liberación no afectado del principio activo.

40 Como se usa en el presente documento, el singular incluye el plural, y viceversa, el plural incluye el singular. Por ejemplo, el término "cargado con principio activo" se pretende que también comprenda "cargado con uno o más principios activos". El término "aproximadamente" cuando se usa en relación a un valor numérico tiene el significado en general conocido en la técnica relevante. En ciertas formas de realización, el término "aproximadamente" se puede dejar fuera o se puede interpretar que significa el valor numérico +10%; o \pm 5%; o \pm 2%; o \pm 1%.

45 Se pretende que los siguientes ejemplos ilustren la presente invención y no se deben interpretar como que limitan su ámbito.

50 Ejemplos

Ejemplo 1: Síntesis de sílices mesoporosas

55 SBA-15 se sintetizó disolviendo 24 g de copolímero tribloque de óxido de etileno (OE)-óxido de propileno (OP) (OE₂₀OP₇₀OE₂₀) Pluronic P123® en 240 g de HCl 2 M con agitación. A continuación, se diluyeron 50,4 g de ortosilicato de tetraetilo (TEOS) en 120 g de H₂O desionizada. Esta mezcla de TEOS se añadió después gota a gota a la solución ácida de Pluronic® con agitación vigorosa a 37°C. Después de 5 minutos, la mezcla permaneció en condiciones de síntesis estática a 37°C durante 24 horas. Después de ello, la temperatura de la mezcla se aumentó a 90°C durante 60 48 horas adicionales. Posteriormente, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se filtró al vacío sobre un filtro de papel de 110 mm, se lavó con agua desionizada y se secó. Por último, el producto resultante se calentó a 1°C/min a 550°C, y se calcinó durante 8 horas a presión ambiente para eliminar el Pluronic P123® de los poros del material de sílice.

65 COK-12 se sintetizó disolviendo 4,0 g de Pluronic P123® en 107,5 g de agua desionizada con agitación seguido por la adición de 3,684 g de ácido cítrico monohidrato y 2,540 g de citrato trisódico deshidrato. La solución tensioactiva

resultante se agitó durante 24 horas. Se diluyeron 10,4 g de solución de silicato de sodio (NaOH al 10%, SiO₂ al 27%, Merck, Darmstadt, Alemania) con 30,0 g de agua y se añadieron a la solución tensioactiva. El pH se midió antes y después de la adición de silicato de sodio. La mezcla final se agitó durante 5 minutos a 175 rpm con un agitador mecánico y se mantuvo a temperatura ambiente en condiciones de síntesis estática durante 24 horas. El material sintetizado se filtró después, se secó a 80°C y se calcinó en dos etapas: 8 horas a 300°C y 6 horas a 500°C con una velocidad de calentamiento de 1°C/min.

Picnometría de He

Se usó un picnómetro de gas helio modelo 930 de Beckman para medir la densidad de partícula verdadera. Las muestras se analizaron después de la retirada inmediata de un horno de vacío a 40°C a una presión reducida de 1 mbar. El valor de densidad descrito es la media de tres medidas.

Densidad tras asentamiento

La densidad tras asentamiento se midió usando un volúmetro de sacudida. Las muestras tamizadas de 1 mm se analizaron después de la retirada inmediata de un horno a 105°C. Se echaron después 35 ml en una probeta graduada de 50 ml. Las muestras se sometieron a conjuntos sucesivos de 500, 750 y 1250 golpes a 240 golpes/min hasta que se alcanzó una diferencia de volumen de <2% entre los conjuntos. Los valores descritos para la densidad aparente y tras asentamiento son la media de tres medidas.

Análisis de distribución de tamaño de partícula

Se usó un Malvern Mastersizer™ (Hoeilaart, Bélgica) para evaluar la distribución del tamaño de partícula del material de partida con dispersión láser usando un láser HeNe (633 nm). Todas las muestras se suspendieron en agua y se trataron con ultrasonidos antes del análisis. Los cálculos se realizaron usando la teoría de Mie. Los valores descritos son la media de tres replicados.

La tabla 1 resume los parámetros de polvo farmacéuticamente relevantes de los materiales de SMO no cargados. Las medidas de la densidad tras asentamiento se realizaron para evaluar la compresibilidad y flujo de los materiales de SMO. Los valores de la razón de Hausner y el índice de Carr se determinaron usando las ecuaciones 1 y 2, respectivamente, donde ρ_B y ρ_T representan la densidad aparente y tras asentamiento, respectivamente.

$$H = \rho_T / \rho_B \quad (1)$$

$$C = 100(1 - \rho_T / \rho_B) \quad (2)$$

Tabla 1. Propiedades de polvo a granel de sílice mesoporosa ordenada (SMO)

SMO	ρ aparente (g/cm ³)	ρ tras asentamiento (g/cm ³)	ρ verdadera (g/cm ³)	Índice de Carr	Razón de Hausner	PSD (μ m) D (v, 0,50)
SBA-15	0,092 ± 0,006	0,163 ± 0,013	2,11 ± 0,02	43,8 ± 3,3	1,8 ± 0,1	13,8 ± 0,2
COK-12	0,094 ± 0,003	0,144 ± 0,005	1,72 ± 0,04	34,3 ± 2,9	1,5 ± 0,1	19,0 ± 0,1

Desde una perspectiva práctica, los polvos con un índice de Carr ≥ 23 y una razón de Hausner $\geq 1,5$ se caracterizan como polvos que fluyen poco. Los altos valores obtenidos indican que ambos materiales muestran malas propiedades de compresibilidad y flujo, un desafío para el desarrollo de comprimidos. Mientras que la densidad aparente de 0,094 g/cm³ de COK-12 es ligeramente mayor que la de 0,092 g/cm³ para SBA-15, el índice de Carr resultante de 34,29 y la razón de Hausner de 1,52 son menores, lo que indica un material que fluye mejor.

Ejemplo 2: Carga de fármaco

Se cargó itraconazol en el material de sílice usando el procedimiento de la humedad incipiente, infundiendo el fármaco en los poros a través de fuerzas capilares. Se usó una solución de 50 mg/ml de itraconazol en cloruro de metileno para cargar el fármaco en la sílice. La carga de fármaco diana fue el 20% (peso/peso). El material húmedo se colocó después en un horno de vacío a 40°C a una presión reducida de 1 mbar durante un mínimo de 24 horas para eliminar cualquier cloruro de metileno residual.

Las imágenes de MEB y MET de COK-12 cargado comprimido a 0 y 480 MPa se muestran en la figura 1. Comparable a SBA-15, la morfología de COK-12 no comprimida consiste en partículas más pequeñas < 1 μ m que están covalentemente unidas, formando conglomerados mayores orientados aleatoriamente, como se ve en la figura 1a. El material sometido a 480 MPa ya no muestra estas partículas submicrónicas separadas bien definidas. Sin embargo, la figura 1b revela que la morfología global de los agregados mayores permanece intacta. La imagen de MET en la figura 1c muestra claramente la estructura de poro similar a panal hexagonal bien definida de COK-12 no comprimido. Después de la compresión a 480 MPa, pequeños trozos de las partículas individuales se rompieron de la superficie y

ya no mostraron contraste de poros, lo que indica daños graves con la presión aplicada, como se muestra en la figura 1d. Sin embargo, todavía se pudieron observar poros intactos a pesar de la presión extrema aplicada.

Ejemplo 3: Compresión

Para la compresión, se prepararon mezclas de SMO cargada con itraconazol con celulosa microcristalina (Avicel™) con y sin croscarmelosa sódica (Ac-Di-Sol™). Se prepararon muestras homogéneas por diluciones geométricas y se mezclaron otra vez después de echarlas en un troquel de 13 mm con una espátula inmediatamente antes de la compresión. Se usó un Rodiac RQPBA15 para someter manualmente el material a presiones específicas de 72, 120, 240, 360, y 480 MPa durante 10 segundos. La muestra resultante se molió después usando un mortero y mano antes de análisis adicional.

Isotermas de adsorción-desorción de N₂

Las isotermas de adsorción de nitrógeno de todos los materiales de sílice se midieron a -196°C usando un aparato Micrometrics Tristar II 3020™. Las muestras se pretrataron durante la noche a respectivamente 110°C y 250°C para sílice cargada con fármaco y sin cargar, con una descarga de nitrógeno. El volumen de poro y el área de superficie se calcularon usando el método del gráfico *t* de Jaroniec y Kruk (véase, Chem. Mater. 16:899-905, 2004). La distribución del tamaño de los mesoporos se derivó de las ramas de adsorción de las isotermas de nitrógeno usando el modelo de Kruk-Jeroniec-Sayari (KJS).

La porosidad y área de superficie obtenidas del análisis de la gráfica *t* de las isotermas de adsorción de nitrógeno de ambos materiales se enumeran en la tabla 2. Los materiales COK-12 y SBA-15 parentales muestran valores muy similares para el volumen de poro y el área de superficie específica. El deterioro estructural está causado al aumentar la presión, como se observa por la disminución global en el área de superficie específica y el volumen para ambos materiales. Comparados con los cambios en área de superficie específica y volumen, el tamaño de diámetro de poro KJS está poco afectado. Mientras que parece que el diámetro del tamaño de poro KJS permanece relativamente inafectado, la diferencia de disminución en el volumen de poro y área de superficie apoyan la suposición de que algunos poros pueden estar bloqueados debido al colapso parcial de poros y que los poros menos resistentes colapsan por completo debido a la compresión, mientras que algunos poros aún permanecen sin afectar, como se observa por análisis de MET. Para el material no cargado, el colapso de los poros mayores en otros menores produjo un aumento del volumen de microporo global con la presión, mientras que el volumen del mesoporo disminuyó. No se pudo detectar microporosidad para el material cargado, que probablemente sea debido a las moléculas de itraconazol cargadas dentro de los poros.

Las diferencias en las isotermas de adsorción de nitrógeno con respecto a la presión de COK-12 sin cargar y cargado con itraconazol a 0, 72 y 120 MPa se ilustran en la figura 3. Las isotermas son tipo IV típicas según la clasificación de la IUPAC para materiales mesoporosos. La disminución global en volumen de nitrógeno adsorbido se asumió que era debida al itraconazol que llena los poros. Basado en la mayor disminución en el volumen de poros, el material no cargado reveló una mayor sensibilidad a la presión. Se observó elongación a presión relativa de aproximadamente 0,45 en la región antes de la condensación en las muestras comprimidas, lo que indica cambios en la estructura de poro uniforme debido al colapso de poros parcial y/o total. En contraste, el material cargado con itraconazol mantuvo la forma de su bucle de histéresis global con solo un ligero descenso en el volumen adsorbido al aumentar la presión. Por tanto, se puede asumir que el fármaco sirve como un soporte estructural durante la compresión.

Calorimetría diferencial de barrido modulada (MDSC)

Se usó un DSC 2920 (TA Instruments, Bélgica) para evaluar el estado físico de itraconazol. Cada muestra de SMO de 4-8 mg cargada se calentó de 30°C a 180°C a una velocidad de barrido de 2°C/min con una amplitud de $\pm 0,212^\circ\text{C}$ cada 40 segundos. Itraconazol cristalino se calentó primero de 30°C a 180°C a una velocidad de barrido de 2°C/min. Después se extinguió-enfrió a 30°C y se calentó a 100°C a 2°C/min usando una amplitud de aproximadamente 0,212°C con un periodo de 40 segundos. Todos los experimentos se realizaron en platos de aluminio abiertos usando nitrógeno anhidro a una velocidad de flujo de 50 ml/min. Se usó indio para calibrar la temperatura y la respuesta entálpica. Se usó zafiro para calibrar la capacidad calorífica. Las muestras se analizaron en duplicado.

Después de la carga del fármaco, se determinó el estado físico de itraconazol usando DSC modulada. El itraconazol cristalino se funde a 168°C. El itraconazol vítreo muestra una transición vítrea a 59°C junto con otras dos transiciones endotérmicas. La primera se observa a 74°C debido a restricción rotacional molecular y la segunda a 90°C, causada por transición líquida isotrópica a formación de mesofase nemática quiral. Debido al estado del fármaco cargado, no se pudieron detectar transición vítrea, temperatura de fusión en masa o deprimida para ninguno de SBA-15 o COK-12, como se muestra en la figura 4, lo que confirma la carga con éxito en los poros. Además, también se usó MDSC para verificar que las moléculas de fármaco permanecen en los poros después de compresión a 480 MPa debido a la falta de pico cristalino y/o transición vítrea detectada.

Ensayo de cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC)

Se determinaron el contenido y disolución de itraconazol usando un sistema de HPLC con un detector de UV. Las señales de UV se siguieron a 260 nm y se integraron los picos. La fase móvil consistía en acetonitrilo/hidrogenosulfato de tetrabutilamonio 0,01 N (50/50, v/v) que se filtró a través de una membrana de PTFE de 0,45 µm y se desgasó antes del uso. Se usó una Chromolith® RP-18E 100 x 4,6 mm (Merck, Darmstadt, Alemania) a una velocidad de flujo de 1,5 ml/min y un volumen de inyección de 20 µl. Para cada muestra, se analizaron tres replicados a temperatura ambiente. Las curvas estándar fueron lineales a lo largo del intervalo de concentración de 0,1-300 µg/ml.

Los contenidos en itraconazol de SBA-15 y COK-12 no comprimidos fueron $19,1 \pm 0,2$ (% en peso/peso) y $18,1 \pm 0,2$ (% en peso/peso), respectivamente, medidos por HPLC. Usando una prensa manual, estas muestras se sometieron después a presiones de 72, 120, 240, 360 y 480 MPa. Después de la compresión, cada muestra se molió con un mortero y una mano antes de los experimentos de liberación.

La figura 5 revela una disminución global en liberación de fármaco con presión aumentada para ambos materiales, debido a la reducción en tamaño y volumen de poro. El colapso de poros parcial y/o total bloquearía el fármaco dentro del sistema de poros, reduciendo, por tanto, la liberación de fármaco. Los resultados de disolución son consistentes con los hallazgos de SAXS en los que SBA-15 muestra mayor sensibilidad a la compresión que COK-12. La liberación con SBA-15 es más rápida que itraconazol cristalino hasta 240 MPa, como se ilustra en la figura 5. En contraste, todas las muestras de COK-12 comprimido produjeron un mayor porcentaje liberado comparado al de itraconazol cristalino. Además, SBA-15 sin comprimir produce un porcentaje de liberación a 60 min del $75,6 \pm 2,7$ y reducido al $47,0 \pm 4,1$ después de una presión aplicada de 480 MPa. A 60 min, COK-12 liberó el $72,0 \pm 2,3\%$ a 0 MPa con menos reducción al $63,5 \pm 0,9\%$ después de una presión aplicada de 480 MPa, debido a mayores tamaños de poros de COK-12 antes y después de la compresión.

Ejemplo 4: Liberación de itraconazol *in vitro*

La evaluación de liberación de fármaco *in vitro* se realizó en fluido gástrico simulado (SGF) + lauril sulfato de sodio (SLS) al 0,5% p/p a pH 1,2. Los experimentos se realizaron en tubos de ensayo de 10 ml usando un mezclador giratorio a 65 rpm que contenía $0,8 \pm 0,1$ mg de fármaco. En puntos temporales específicos (5, 10, 15, 30 y 60 minutos), se recogieron muestras y se filtraron a través de una membrana de PTFE de 0,45 µm antes del análisis por HPLC. Todas las muestras de liberación se midieron en triplicado.

Microscopía electrónica de barrido (MEB)

La morfología se evaluó usando microscopía electrónica de barrido (MEB). Las imágenes se tomaron con un instrumento Phillips SEM XL30 FEG (Phillips, Eindhoven, Países Bajos) en modo de alto vacío. Todas las muestras se recubrieron con oro para imagenología a temperatura ambiente.

Microscopía electrónica de transmisión (MET)

Las imágenes de MET se obtuvieron usando un microscopio Phillips CM200 FEG (Phillips, Eindhoven, Países Bajos) con un cañón de emisión de campo a una operación de 200 kV. Cada muestra se preparó a temperatura ambiente colocando una pequeña cantidad del polvo en una rejilla de MET de cobre que se recubrió con una película de carbono de malla.

Dispersión de rayos X de ángulo pequeño (SAXS)

Los patrones de SAXS de muestras en polvo colocadas entre dos piezas de cinta se midieron al vacío a temperatura ambiente (25°C) con un instrumento SAXSess mc2 (Anton Para GmbH, Austria), usando radiación de $\text{CuK}\alpha$ colimada en línea (0,154 nm) y un detector de placa de imagen. La dispersión de la cinta se restó como fondo. Se realizó la resta de fondo y la corrección para ensanchamiento instrumental usando el software SAXSquant (Anton Para GmbH, Austria).

De la reflexión intensa de la difracción (100) medida por SAXS, se determina la célula unidad ($a = 2d_{100}/\sqrt{3}$). La pared del diámetro de poro KJS (D_p) se calculó usando la ecuación 3, donde t representa el espesor de película estadística, p/p^0 es la etapa de condensación capilar en la isoterma de adsorción, y los parámetros de mejor ajuste de a , b y c son 1,15, 0,87 y 0,27, respectivamente.

$$D_p = -\text{alogb}pp^0 + 2t + c \quad (3)$$

El espesor de la pared es la diferencia entre la célula unidad (a) y D_p . Estos resultados indican que el espesor de la pared aumenta al aumentar la compresión, apoyando además la suposición de que algunos poros están colapsando por completo. El mayor el espesor de la pared del material cargado no comprimido comparado con el no cargado, se debe a las moléculas de itraconazol que se depositan en las paredes de los mesoporos.

Al comparar la resistencia a la compactación de materiales cargados, la figura 2 muestra resultados de SAXS de SBA-15 y COK-12 cargados a presiones de 0, 72 y 120 MPa. Ningún material muestra un cambio en el espaciamiento d .

Sin embargo, se observó ensanchamiento de pico para SBA-15 a 72 MPa debido o bien a ordenamiento de poro reducido, distorsión o forma de poro, y/o un tamaño de dominio reducido. El ensanchamiento de pico no se observó en COK-12 cargado hasta 240 MPa. La pared más espesa en COK-12 y el mayor grado de condensación del marco de silicato determinado por RMN MAS ²⁹Si produce que este material sea más robusto. No se observó diferencia significativa entre las muestras comprimidas a la misma presión basado en análisis de SAXS.

Tabla 2: Propiedades texturales de materiales de sílice mesoporosa ordenada (SMO) puros y cargados con fármaco determinadas por fisiorción de N₂ y dispersión de rayos X de ángulo pequeño (SAXS)

SMO	Presión (MPa)	diámetro de poro (nm)	espesor de la pared (nm)	S _{me} (m ² /g)	V _{me} (ml/g)	V _{mi} (ml/g)
SBA-15	0	8,1	2,9	618	1,048	0,009
	72	8,1	2,9	562	0,920	0,002
	120	8,1	2,9	621	0,994	0,014
	240	8,1	2,9	565	0,840	0,010
	360	8,0	3,0	529	0,731	0,017
	480	7,8	3,3	487	0,618	0,020
COK-12	0	9,1	3,0	652	1,054	0,013
	72	9,0	3,1	554	0,912	0,023
	120	8,9	3,2	534	0,851	0,017
	240	8,6	3,5	500	0,750	0,020
	360	8,4	3,7	498	0,711	0,027
	480	8,1	4,0	445	0,551	0,027
SBA-15 cargada	0	7,8	3,3	360	0,740	-
	72	7,8	3,2	289	0,590	-
	120	7,7	3,3	274	0,546	-
	240	7,8	3,2	257	0,510	-
	360	7,7	3,3	231	0,425	-
	480	7,9	3,1	203	0,346	-
COK-12 cargada	0	8,7	3,4	334	0,664	-
	72	8,7	3,4	296	0,594	-
	120	8,6	3,5	280	0,564	-
	240	8,4	3,7	256	0,513	-
	360	8,2	3,9	226	0,421	-
	480	8,0	4,0	203	0,362	-

Área se superficie del mesoporo (S_{me}), Volumen de mesoporo (V_{me}), Volumen de microporo (V_{mi}).

Ejemplo 5: Adición de MCC y croscarmelosa sódica

Se añadieron varias concentraciones de MCC a la SMO cargada con itraconazol antes de la compresión a 120 MPa. Se prepararon muestras en concentraciones de COK-12 cargada con fármaco/MCC (peso/peso) a 7/3, 1/1, y 3/7 dando un contenido de fármaco del 14,07%, 9,97% y 6,00%, respectivamente. La figura 6 ilustra la liberación de itraconazol para COK-12 en cada mezcla antes y después de la compresión. Después de compresión a 120 MPa, la disminución en disolución no se recuperó por completo con el uso de MCC. Sin embargo, aumentar la cantidad de MCC mejoró la pérdida de liberación después de la compresión, como se ve en la figura 6. También se observaron hallazgos similares con SBA-15.

Se añadió croscarmelosa sódica (Ac-Di-Sol®) a la mezcla COK-12 cargada con fármaco/MCC antes de la compresión. Se prepararon muestras en concentraciones de COK-12 cargada con fármaco/MCC/AC (p/p) a 66,5/28,4/5,1, 47,4/47,6/5 y 28,5/66,7/4,8, que dan un contenido de fármaco del 13,33%, 9,50% y 5,45%, respectivamente. La adición de Ac-Di-Sol® mejoró la liberación de fármaco, como se muestra en la figura 6. La mezcla de 28,5/66,7/4,8 no mostró diferencia de liberación antes y después de la compresión. La muestra no comprimida liberó 79,5 ± 4,0 y 80,5 ± 3,5 a los 5 y 60 minutos, respectivamente. Después de la compresión a 120 MPa, los resultados de liberación son 72,2 ± 4,2 y 82,2 ± 1,1 a los 5 y 60 minutos, respectivamente. Se obtuvieron resultados similares para SBA-15 donde no se logró diferencia de liberación después de la compresión con la concentración de SBA-15/MCC/AC de 28,5/66,5/5,0.

Ejemplo 6

En el siguiente ejemplo COK-12 es la sílice mesoporosa descrita en el ejemplo 1. La celulosa microcristalina (MCC) usada era el material disponible bajo el comercial Ceolus KG-1000™, mientras que la croscarmelosa sódica usada era el material disponible bajo el nombre comercial Ac-di-sol™.

Se cargó ezetimiba en la sílice mesoporosa ordenada por impregnación usando el método de la humedad incipiente. Se disolvieron 1400 mg de ezetimiba en 24 ml de acetona. la solución de ezetimiba se añadió a 4,00 g de polvo de

COK-12 en 3 porciones iguales y después de cada adición la mezcla COK-12/ezetimiba se homogenizó con una espátula grande. Tras la eliminación del solvente, se obtuvo un polvo con un 20% (p/p) de contenido de fármaco. El material de COK-12 cargado con ezetimiba se denomina ezetimiba/COK-12.

5 Se realizaron disoluciones usando un aparato de disolución Hanson Vision® a 37°C con una velocidad de paleta de 50 RPM. La evaluación de la liberación del fármaco *in vitro* se realizó en fluido gástrico simulado (SGF) + lauril sulfato de sodio (SLS) al 0,5% a pH 1,2. Los experimentos se realizaron en tubos de ensayo de 10 ml usando un mezclador giratorio a 65 rpm que contenía $0,8 \pm 0,1$ mg de fármaco. En puntos temporales específicos (5, 10, 15, 30 y 60 minutos), se recogieron muestras de 1,0 ml y se filtraron a través de una membrana de PTFE de 0,45 μm antes del análisis por HPLC. El volumen retirado se sustituyó por la misma cantidad de medio reciente. Todas las muestras de liberación se midieron en duplicado.

15 Los comprimidos se compararon en experimentos de disolución junto con formulación en polvo de ezetimiba/COK-12. El medio de disolución usado era tampón fosfato 0,01 M pH 7 + SLS al 0,1% preparado como sigue: 2,68 g de $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ + 1 g de SLS se disolvieron en 900 ml de agua Milli-Q y se diluyó a 1,01 con agua Milli-Q. 1,56 g de $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ + 1 g de SLS se disolvieron en 900 ml de agua Milli-Q y se diluyó a 1,01 con agua Milli-Q. Ambas soluciones se mezclaron para obtener un medio de disolución con pH 7.

20 Milli-Q™ es marca comercial para agua 'ultrapura' de "tipo 1" como se define por varias autoridades (por ejemplo, ISO 3696), así como sus dispositivos para producir tal agua. La preparación de Milli-Q™ implica procesos de purificación con etapas sucesivas de filtración y desionización, para alcanzar una pureza convenientemente caracterizada en térmicos de resistividad (típicamente 18,2 M Ω ·cm).

25 La tabla 3 muestra la composición de comprimido de dos formulaciones que se usaron para hacer comprimidos con una dosis de 10 mg. En esta tabla "%" se refiere al peso/peso (p/p) del ingrediente respecto al peso total de la formulación.

Tabla 3: mezclas de comprimidos con ezetimiba/COK-12

Ingrediente	Formulación de comprimido 1		Formulación de comprimido 2	
	%	mg	%	mg
Ezetimiba/COK-12	21,96	54,9	21,96	54,9
Lactosa	50,28	125,70	54,03	135,07
MCC	16,76	41,90	18,01	45,03
Croscarmelosa sódica	10,00	25,00	5,00	12,50
Estearato de Mg	1,00	2,50	1,00	2,50
Total	100	250	100	250

30 Los comprimidos preparados de la formulación de comprimido 1 se ensayaron en experimentos de disolución al lado de la formulación en polvo de ezetimiba/COK-12. Los resultados se muestran en la figura 7, que representa la liberación de estos comprimidos, que contenían croscarmelosa sódica al 5%, en 900 ml de tampón fosfato 0,01 M pH 7+ SLS al 0,1% a 37°C y una velocidad de paleta de 50 RPM. La liberación de ezetimiba fue satisfactoria, aunque la liberación disminuyó a algún nivel con presión de compresión aumentada.

35 Los comprimidos con croscarmelosa sódica al 10% se ensayaron en experimentos de disolución similares al lado de la formulación en polvo de ezetimiba/COK-12. Los resultados se muestran en la figura 8, que representa la liberación de comprimidos de ezetimiba/COK-12 al 20% p/p en 900 ml de tampón fosfato 0,01 M pH 7+ SLS al 0,1% a 37°C y una velocidad de paleta de 50 RPM. La liberación de ezetimiba se aproximó a la de la formulación en polvo de ezetimiba/COK-12. La liberación no estaba influida a un nivel relevante con presiones de compresión aumentadas.

40 La figura 8 muestra la disolución/liberación de comprimidos de ezetimiba/COK-12 al 20% p/p con croscarmelosa sódica al 10% en 900 ml de tampón fosfato 0,01 M pH 7+ SLS al 0,1% a 37°C y una velocidad de paleta de 50 RPM, comprimidos usando varias presiones.

Ejemplo 7

45 Se cargó nebivolol en sílice mesoporosa COK-12 usando el procedimiento descrito en el ejemplo 6. La formulación así obtenida se denomina nebivolol/COK-12.

50 Se evaluaron dos composiciones de comprimido (véase la tabla 4). El comprimido 1 no contenía croscarmelosa sódica, mientras que el comprimido 2 contenía croscarmelosa sódica al 8% p/p.

Tabla 4: Composiciones de comprimido

Ingrediente	Formulación de comprimido	
	Formulación de comprimido 1 % (p/p)	Formulación de comprimido 2 % (p/p)
Nebivolol/COK-12	13,6	13,6
MCC	84,4	80,4
Croscarmelosa sódica	-	4,00
Estearato de Mg	1,00	1,00
Talco	1,00	1,00
Total	100	100

5 En ambos casos tales cantidades de la mezcla de excipientes se usaron para obtener un peso de comprimido de 50 mg. Los resultados de los experimentos de liberación se muestran en la figura 9.

Ejemplo 8: Liberación de tadalafilo

10 La composición de las mezclas de excipientes usados para preparar comprimidos de tadalafilo/CMO se muestra en la tabla 5.

Tabla 5: Composiciones de las mezclas de comprimido del comprimido tadalafilo/COK-12

Excipiente	% (p/p)
Tadalafilo	31,18
PanExcea™ MHC300G	57,82
Croscarmelosa sódica	10
Estearato de Mg	1

15 PanExcea™ MHC300G es una marca comercial de una mezcla del 89% (p/p) de MCC, el 2% (p/p) de hidroxipropilmetilcelulosa y el 9% (p/p) de crospovidona.

20 Tales cantidades de la mezcla de excipientes se usaron para obtener un comprimido con peso de comprimido de 152 mg. Los resultados de los experimentos de liberación se muestran en la figura 10.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una formulación comprimida que comprende una sílice mesoporosa ordenada cargada con un principio activo, una combinación de celulosa microcristalina (MCC) y croscarmelosa sódica, y excipientes adicionales opcionales, en donde dicha sílice mesoporosa ordenada se ha sometido a una etapa de calcinación.
2. La formulación de la reivindicación 1, en donde el tamaño de poro de la sílice mesoporosa ordenada está en el intervalo de 5 a 30 nm.
- 10 3. La formulación de la reivindicación 1, en donde el tamaño de poro de la sílice mesoporosa ordenada está en el intervalo de 6 a 14 nm.
4. La formulación según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en forma de un comprimido.
- 15 5. La formulación según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde la sílice mesoporosa ordenada es una formación bidimensional ordenada hexagonalmente de poros cilíndricos de tamaño uniforme.
6. La formulación según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde la sílice mesoporosa ordenada tiene un espesor de pared de sílice que está en el intervalo de 3-14 nm.
- 20 7. La formulación según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde el principio activo es muy ligeramente soluble o poco soluble.
8. La formulación según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde la proporción peso/peso entre MCC y croscarmelosa sódica en la formulación está en el intervalo de 3:1 a 25:1.
- 25 9. La formulación según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde la proporción peso/peso entre la sílice mesoporosa cargada con el principio activo y la mezcla MCC/croscarmelosa sódica en la formulación está en el intervalo de 3:1 a 1:4.
- 30 10. La formulación según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde la formulación comprende desde el 20 al 75% (p/p) de sílice mesoporosa ordenada cargada con un principio activo.
- 35 11. La formulación según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde la formulación comprende desde el 15 al 85% (p/p) de celulosa microcristalina.
12. La formulación según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en donde la formulación comprende desde el 3 al 15% (p/p) de croscarmelosa sódica.
- 40 13. La formulación según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en donde la formulación comprende desde el 0 al 50% (p/p) de excipientes adicionales.
- 45 14. Un procedimiento para preparar una formulación comprimida como se especifica en cualquiera de las reivindicaciones 1-13, en donde el procedimiento comprende comprimir una mezcla de una sílice mesoporosa ordenada cargada con un principio activo, una combinación de celulosa microcristalina y croscarmelosa sódica, y excipientes opcionales.

FIG. 1

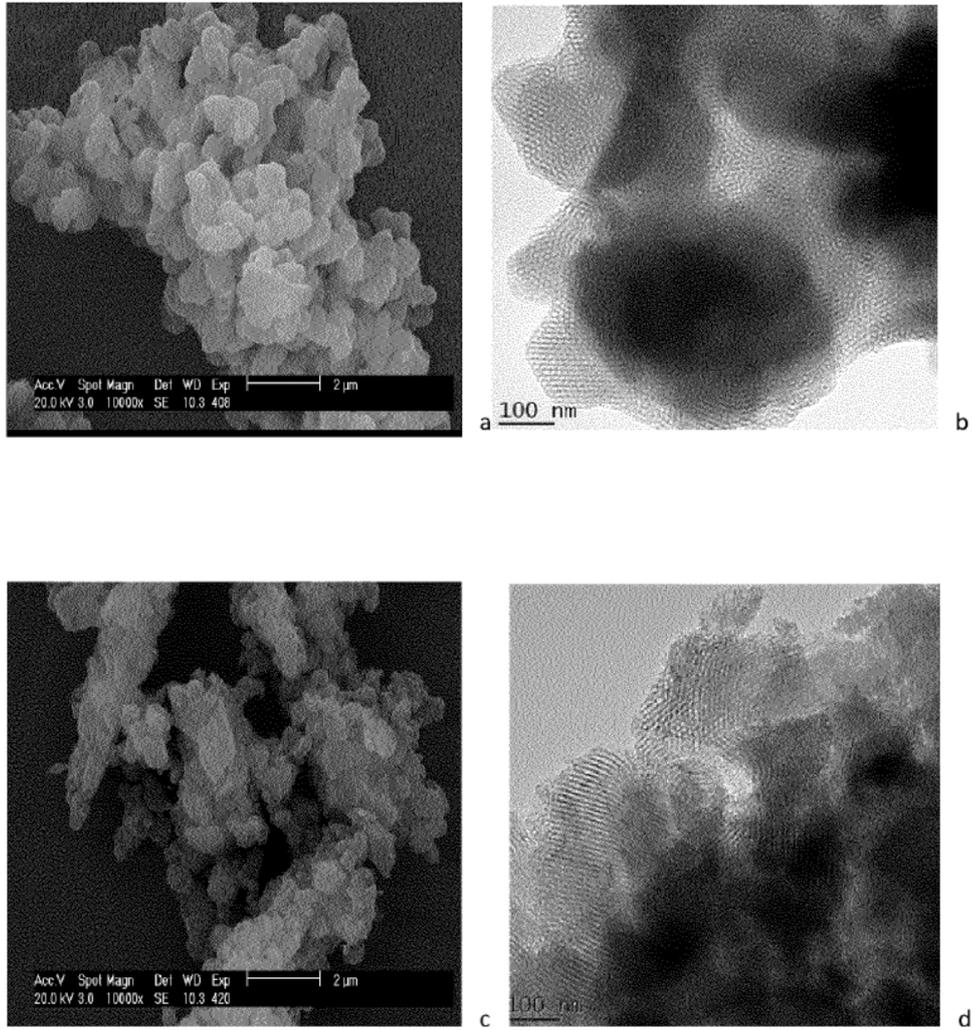


Fig 2

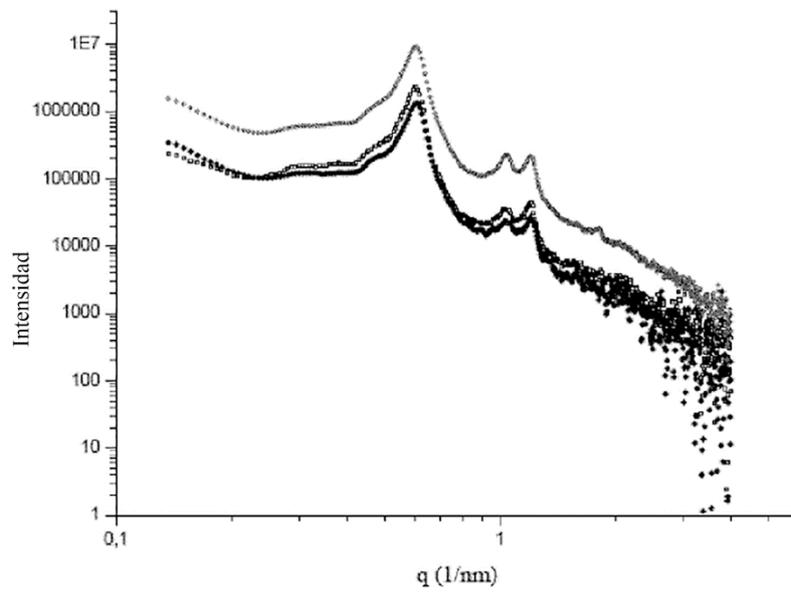
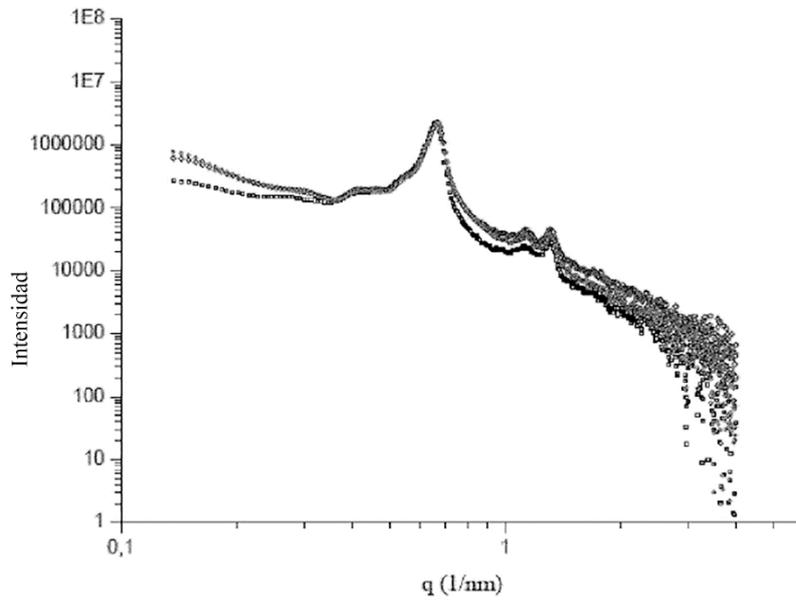


Fig 3

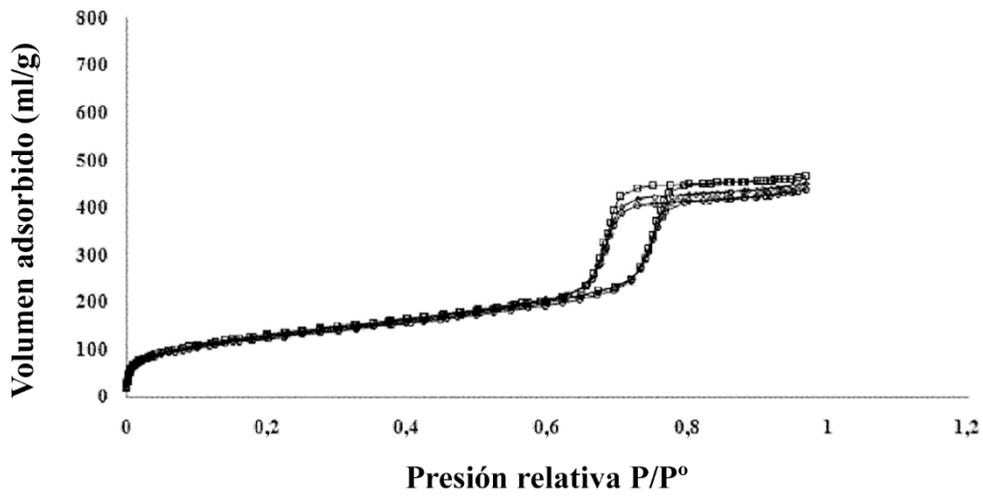
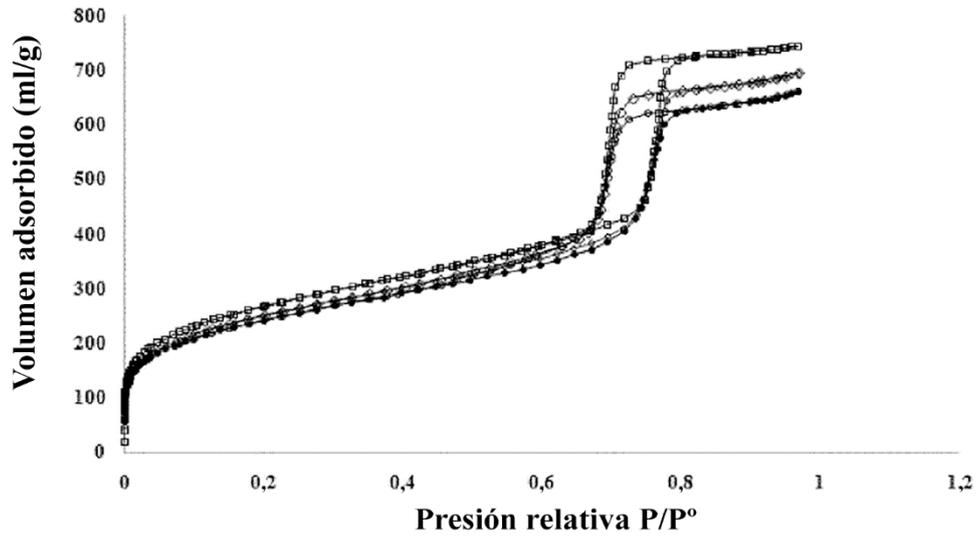


Fig 4

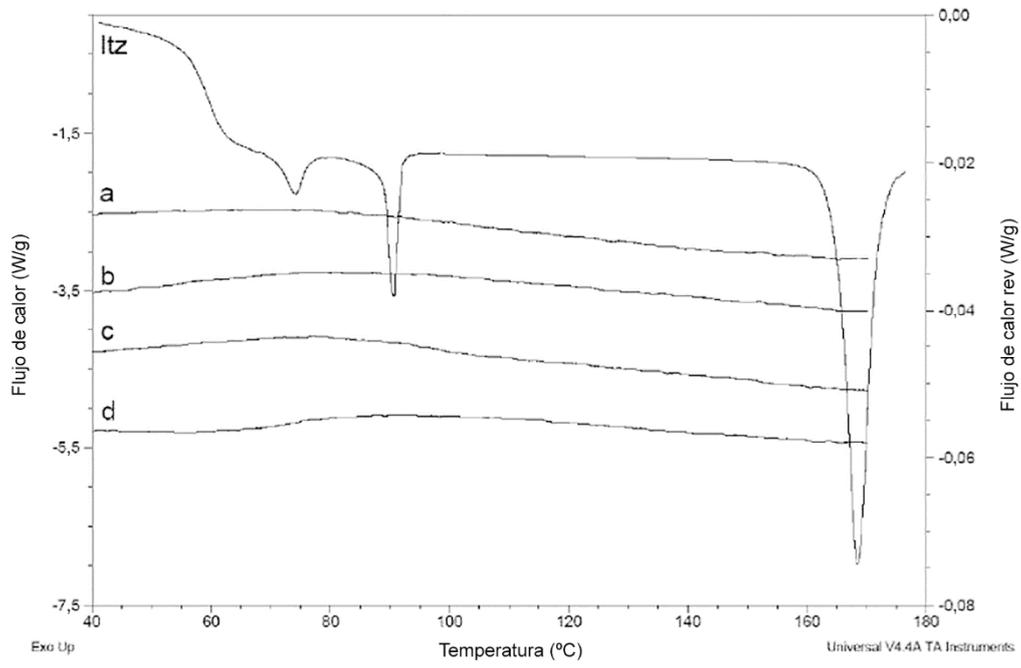
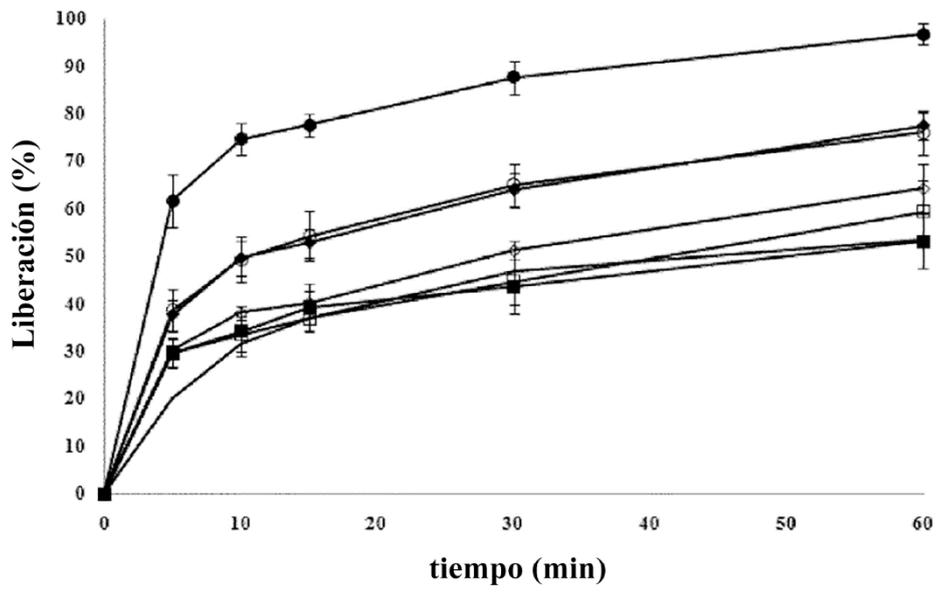


Fig 5

SBA-15



COK-12

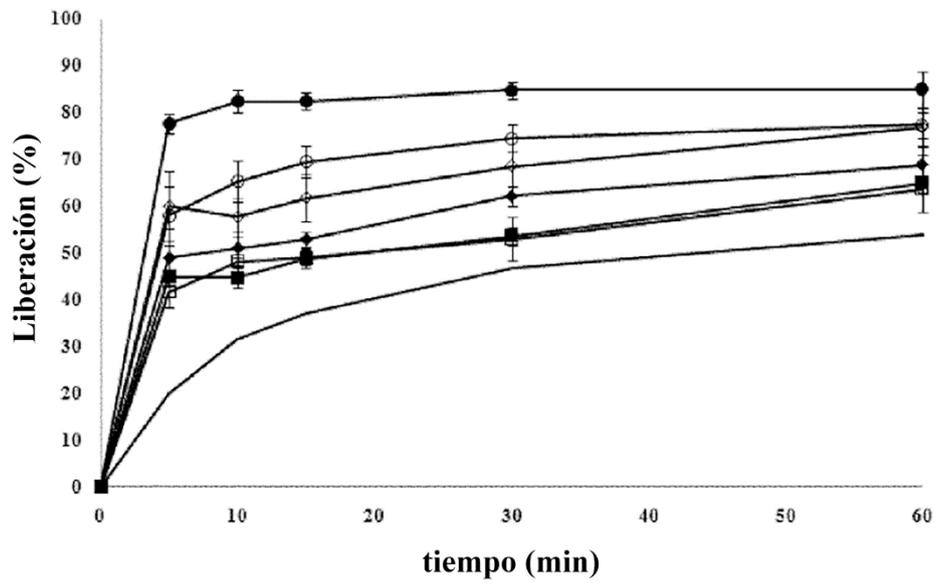


Fig 6

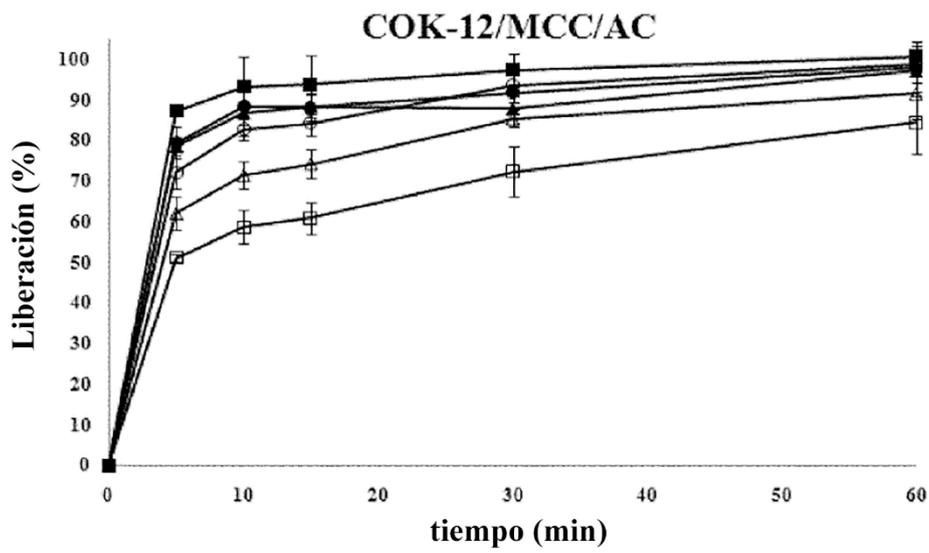
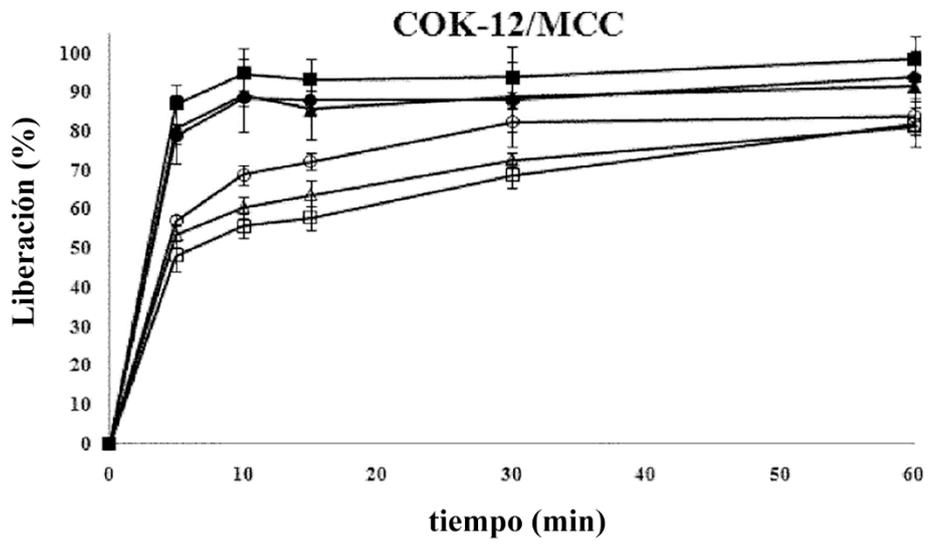


Fig 7

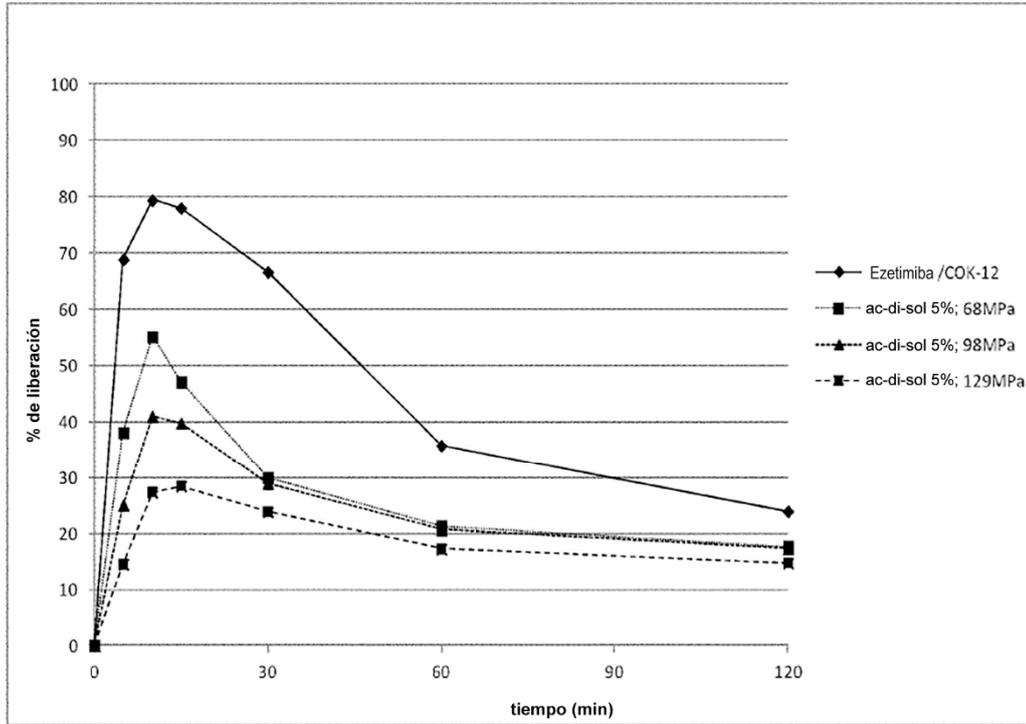


Fig 8

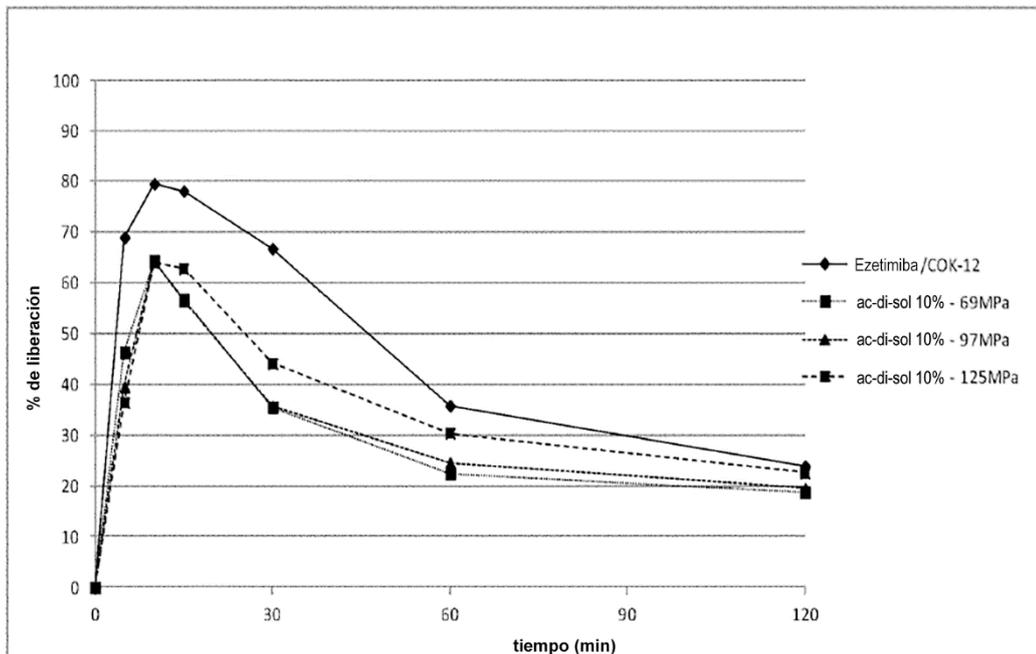


Fig 9

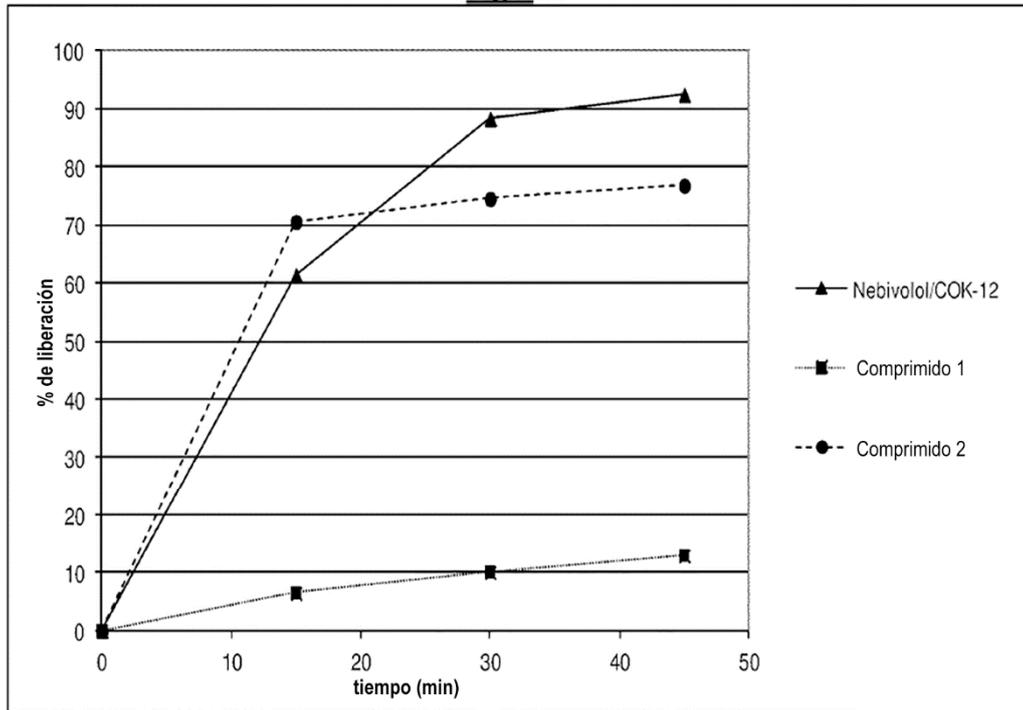


Fig 10

