

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 821 528**

51 Int. Cl.:

B01J 20/28 (2006.01)

A61K 9/48 (2006.01)

A61K 31/41 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **13.11.2013 PCT/US2013/069921**

87 Fecha y número de publicación internacional: **22.05.2014 WO14078435**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.11.2013 E 13854349 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.07.2020 EP 2919903**

54 Título: **Composiciones que contienen un material biológicamente activo y un óxido inorgánico no ordenado**

30 Prioridad:

14.11.2012 US 201261726193 P

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

26.04.2021

73 Titular/es:

W.R. GRACE & CO. - CONN. (50.0%)

7500 Grace Drive

Columbia, MD 21044, US y

FORMAC PHARMACEUTICALS N.V. (50.0%)

72 Inventor/es:

LIBANATI, CRISTIAN;

VAN SPEYBROECK, MICHIEL y

MONSUUR, FREDERIK, HENDRIK

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 821 528 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

Composiciones que contienen un material biológicamente activo y un óxido inorgánico no ordenado

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a composiciones que contienen un material biológicamente activo y un material de óxido inorgánico no ordenado, a métodos para elaborar composiciones que contienen un material biológicamente activo y un material de óxido inorgánico no ordenado, y a métodos de uso de las composiciones que contienen un material biológicamente activo y un material de óxido inorgánico no ordenado.

Antecedentes

Continúan los esfuerzos por desarrollar composiciones adecuadas para la eficaz biodisponibilidad de fármacos.

Sumario

La presente invención continúa el esfuerzo por desarrollar composiciones adecuadas para la eficaz biodisponibilidad de fármacos mediante el desarrollo de composiciones de liberación de fármacos que comprenden uno o más materiales de un óxido inorgánico no ordenado y al menos un material biológicamente activo incorporado en el mismo. La patente US2011/0256184 A1 divulga una estructura intramesoporosa de tipo espuma mesocelular con unas jaulas relativamente grandes conectadas por estrechas entradas de poro, que proporcionan una mejora en la carga de anticuerpos tales como IgG. La composición de la presente invención está definida por las reivindicaciones y comprende un material biológicamente activo y un material de óxido inorgánico, en donde el material de óxido inorgánico comprende un material poroso no ordenado que comprende poros que tienen un diámetro medio de poro de desde aproximadamente 2,5 nm hasta aproximadamente 15,0 nm; poros que tienen un volumen de poro, medidos mediante porosimetría de nitrógeno, de desde aproximadamente 0,5 cc/g hasta aproximadamente 3,0 cc/g, o mayor; y un área superficial BET, medida mediante adsorción de nitrógeno, de desde aproximadamente 300 m²/g hasta 1.500 m²/g, o mayor. En algunas realizaciones, el material poroso no ordenado que comprende poros que tienen un diámetro medio de poro de desde aproximadamente 5,0 hasta aproximadamente 10,0 nm; poros que tienen un volumen de poro, medidos mediante porosimetría de nitrógeno, de desde aproximadamente 0,7 hasta aproximadamente 2,5 cc/g; y un área superficial BET, medida mediante adsorción de nitrógeno, de desde aproximadamente 400 hasta aproximadamente 1.400 m²/g, o mayor. La unidad "cc" significa "centímetro cúbico" y es equivalente al símbolo de la unidad del SI "cm³".

En otras realizaciones, el material de óxido inorgánico puede tener un rango relativo de distribución de tamaños de los poros de al menos aproximadamente 0,4, al menos aproximadamente 0,5, al menos aproximadamente 0,6, al menos aproximadamente 0,7, al menos aproximadamente 0,8, al menos aproximadamente 0,9, al menos aproximadamente 1,0 o al menos aproximadamente 1,1. En algunas realizaciones adicionales, los materiales de óxido inorgánico pueden tener un rango relativo de distribución de tamaños de los poros de al menos aproximadamente 0,4, al menos aproximadamente 0,5, al menos aproximadamente 0,6, al menos aproximadamente 0,7, al menos aproximadamente 0,8, al menos aproximadamente 0,9, al menos aproximadamente 1,0 o al menos aproximadamente 1,1, hasta aproximadamente 2,0.

En otra realización ejemplar, la presente invención está dirigida a una composición que comprende un material biológicamente activo y un material de óxido inorgánico, en donde el material de óxido inorgánico comprende un material poroso no ordenado, y en donde según aumenta el volumen de poro por encima de aproximadamente 0,5 cc/g, el área superficial varía entre (1) una cantidad de área superficial inferior representada por una suma de 300 m²/g más aproximadamente 27 m²/g por 0,1 cc/g de aumento en el volumen de poro por encima de 1,1 cc/g, y (2) una cantidad de área superficial superior representada por una suma de 800 m²/g más aproximadamente 160 m²/g por 0,1 cc/g de aumento en el volumen de poro por encima de 0,5 cc/g.

En una realización ejemplar adicional, la presente invención incluye una composición que comprende un material biológicamente activo y un material de óxido inorgánico, en donde el material de óxido inorgánico comprende dos o más tipos diferentes y característicos de material poroso no ordenado, proporcionando cada tipo característico de material poroso no ordenado un perfil de velocidad de disolución específico para el material biológicamente activo, de forma que se forme un perfil de velocidad de disolución compuesto para el material biológicamente activo.

En otra realización ejemplar, la presente invención está dirigida a una composición farmacéutica que comprende al menos un ingrediente de formulación de dosificación farmacéutica; y una composición de liberación del fármaco que comprende un material biológicamente activo y un material de óxido inorgánico, en donde el material de óxido inorgánico comprende un material poroso no ordenado que comprende poros que tienen un diámetro medio de poro de desde aproximadamente 2,5 nm hasta aproximadamente 15,0 nm, o mayor; poros que tienen un volumen de poro, medidos mediante porosimetría de nitrógeno, de desde aproximadamente 0,5 cc/g hasta aproximadamente 3,0 cc/g, o mayor; y un área superficial BET, medida mediante adsorción de nitrógeno, de desde aproximadamente 300 m²/g hasta aproximadamente 1400 m²/g, o mayor. En otras realizaciones, el material de óxido inorgánico puede tener un

rango relativo de distribución de tamaños de los poros de al menos aproximadamente 0,4, al menos aproximadamente 0,5, al menos aproximadamente 0,6, al menos aproximadamente 0,7, al menos aproximadamente 0,8, al menos aproximadamente 0,9, al menos aproximadamente 1,0 o al menos aproximadamente 1,1. En algunas realizaciones adicionales, los materiales de óxido inorgánico pueden tener un rango relativo de distribución de tamaños de los poros de al menos aproximadamente 0,4, al menos aproximadamente 0,5, al menos aproximadamente 0,6, al menos aproximadamente 0,7, al menos aproximadamente 0,8, al menos aproximadamente 0,9, al menos aproximadamente 1,0 o al menos aproximadamente 1,1, hasta aproximadamente 2,0.

En otra realización ejemplar, la presente invención está dirigida a una composición farmacéutica que comprende al menos un ingrediente de formulación de dosificación farmacéutica; y una composición de liberación del fármaco que comprende un material biológicamente activo y un material de óxido inorgánico, en donde el material de óxido inorgánico comprende un material poroso no ordenado, y en donde según aumenta el volumen de poro por encima de aproximadamente 0,5 cc/g, el área superficial varía entre (1) una cantidad de área superficial inferior representada por una suma de 300 m²/g más aproximadamente 27 m²/g por 0,1 cc/g de aumento en el volumen de poro por encima de 1,1 cc/g, y (2) una cantidad de área superficial superior representada por una suma de 800 m²/g más aproximadamente 160 m²/g por 0,1 cc/g de aumento en el volumen de poro por encima de 0,5 cc/g.

En una realización ejemplar adicional, la presente invención incluye una composición farmacéutica que comprende al menos un ingrediente de formulación de dosificación farmacéutica; y una composición de liberación del fármaco que comprende un material biológicamente activo y un material de óxido inorgánico, en donde el material de óxido inorgánico comprende dos o más tipos diferentes y característicos de material poroso no ordenado, proporcionando cada tipo característico de material poroso no ordenado un perfil de velocidad de disolución específico para el material biológicamente activo, de forma que se forme un perfil de velocidad de disolución compuesto para el material biológicamente activo.

La presente invención está dirigida adicionalmente a métodos de elaboración de las composiciones divulgadas. En una realización ejemplar, el método de elaboración de una composición de la presente invención comprende incorporar al menos un material biológicamente activo en el material de óxido inorgánico, en donde el material de óxido inorgánico comprende un material poroso no ordenado que comprende poros que tienen un diámetro medio de poro de desde aproximadamente 25 angstroms hasta aproximadamente 150 angstroms; poros que tienen un volumen de poro, medidos mediante porosimetría de nitrógeno, de aproximadamente 0,5 cc/g o mayor; y un área superficial BET, medida mediante adsorción de nitrógeno, de aproximadamente 300 m²/g o mayor. En algunas realizaciones, el método comprende combinar una composición de liberación del fármaco que comprende el al menos un material biológicamente activo y el material de óxido inorgánico con al menos un ingrediente de formulación de dosificación farmacéutica, de forma que se forme una composición farmacéutica.

En otra realización ejemplar, la presente invención está dirigida a un método de elaboración de una composición mediante la incorporación de al menos un material biológicamente activo en el material de óxido inorgánico, en donde el material de óxido inorgánico comprende un material poroso no ordenado, y en donde según aumenta el volumen de poro por encima de aproximadamente 0,5 cc/g, el área superficial varía entre (1) una cantidad de área superficial inferior representada por una suma de 300 m²/g más aproximadamente 27 m²/g por 0,1 cc/g de aumento en el volumen de poro por encima de 1,1 cc/g, y (2) una cantidad de área superficial superior representada por una suma de 800 m²/g más aproximadamente 160 m²/g por 0,1 cc/g de aumento en el volumen de poro por encima de 0,5 cc/g.

En una realización ejemplar adicional, la presente invención incluye un método de elaboración de una composición mediante la incorporación de al menos un material biológicamente activo en el material de óxido inorgánico, en donde el material de óxido inorgánico comprende dos o más tipos diferentes y característicos de material poroso no ordenado, proporcionando cada tipo característico de material poroso no ordenado un perfil de velocidad de disolución específico para el material biológicamente activo, de forma que se forme un perfil de velocidad de disolución compuesto para el material biológicamente activo.

La presente invención está incluso dirigida además a métodos de uso de las composiciones divulgadas. En una realización ejemplar, el método de uso de una composición de la presente invención comprende la administración de una composición a un paciente de forma que se suministre un material biológicamente activo al paciente, en donde la composición comprende al menos un material biológicamente activo y un material de óxido inorgánico, en donde el material de óxido inorgánico comprende un material poroso no ordenado que comprende poros que tienen un diámetro medio de poro de desde aproximadamente 2,5 nm hasta aproximadamente 15,0 nm, o mayor; poros que tienen un volumen de poro, medidos mediante porosimetría de nitrógeno, de desde aproximadamente 0,5 cc/g hasta aproximadamente 3,0 cc/g, o mayor; y un área superficial BET, medida mediante adsorción de nitrógeno, de desde aproximadamente 300 m²/g hasta aproximadamente 1400 m²/g, o mayor. En otra realización, la composición de la presente invención posee una velocidad de disolución *in vitro* de un material biológicamente activo de al menos aproximadamente 2 veces más que la velocidad de disolución del mismo material biológicamente activo en forma cristalina. En una realización adicional, la velocidad de disolución *in vitro* del material biológicamente activo es al menos desde aproximadamente 2 hasta aproximadamente 10, o desde aproximadamente 3 hasta aproximadamente 10, o desde aproximadamente 4 hasta aproximadamente 10, o desde aproximadamente 5 hasta aproximadamente 10 veces, mayor que la velocidad de disolución del material biológicamente activo en forma cristalina.

En otra realización ejemplar, la presente invención está dirigida a un método de uso de una composición mediante la administración de la composición a un paciente de forma que se suministre un material biológicamente activo al paciente, en donde la composición comprende al menos un material biológicamente activo y un material de óxido inorgánico, en donde el material de óxido inorgánico comprende un material poroso no ordenado, y en donde según aumenta el volumen de poro por encima de aproximadamente 0,5 cc/g, el área superficial varía entre (1) una cantidad de área superficial inferior representada por una suma de 300 m²/g más aproximadamente 27 m²/g por 0,1 cc/g de aumento en el volumen de poro por encima de 1,1 cc/g, y (2) una cantidad de área superficial superior representada por una suma de 800 m²/g más aproximadamente 160 m²/g por 0,1 cc/g de aumento en el volumen de poro por encima de 0,5 cc/g.

En una realización ejemplar adicional, la presente invención incluye un método de uso de una composición mediante la administración de la composición a un paciente de forma que se suministre un material biológicamente activo al paciente, en donde la composición comprende al menos un material biológicamente activo y un material de óxido inorgánico, en donde el material de óxido inorgánico comprende un material poroso no ordenado, y en donde el material de óxido inorgánico comprende dos o más tipos diferentes y característicos de material poroso no ordenado, proporcionando cada tipo característico de material poroso no ordenado un perfil de velocidad de disolución específico para el material biológicamente activo, de forma que se forme un perfil de velocidad de disolución compuesto para el material biológicamente activo.

Estas y otras características y ventajas de la presente invención se harán evidentes después de una revisión de la siguiente descripción detallada de las realizaciones descritas y las reivindicaciones adjuntas.

Breve descripción de los dibujos

La presente invención se describe adicionalmente con referencia a las figuras adjuntas, en donde:

la FIG. 1 muestra gráficamente la velocidad de disolución con el tiempo de un principio activo farmacéutico (API) ejemplar, danazol, desde varias sílices no ordenadas ejemplares de la presente invención;

la FIG. 2 muestra gráficamente la velocidad de disolución con el tiempo de otro API ejemplar, itraconazol, desde varias sílices no ordenadas ejemplares de la presente invención;

la FIG. 3 muestra gráficamente la velocidad de disolución con el tiempo de otro API, fenofibrato, desde varias sílices no ordenadas ejemplares de la presente invención;

la FIG. 4 muestra gráficamente la velocidad de disolución con el tiempo de danazol desde una mezcla de dos sílices no ordenadas ejemplares diferentes de la presente invención;

la FIG. 5 representa una gráfica de las distribuciones del tamaño de poro de las realizaciones ejemplares de los medios cromatográficos de la presente invención; y

las FIGS. 6-8 representan los patrones de difracción de rayos X de realizaciones ejemplares de los medios cromatográficos de la presente invención.

Descripción detallada

Para promover una comprensión de los principios de la presente invención, a continuación hay descripciones de realizaciones específicas de la invención y se usa un lenguaje específico para describir las realizaciones específicas.

No obstante, se entenderá que no se pretende ninguna limitación del alcance de la invención mediante el uso de un lenguaje específico. Se contemplan alteraciones, modificaciones adicionales y dichas solicitudes adicionales de los principios de la presente invención analizados, como normalmente se le ocurriría al experto habitual en la técnica a la que pertenece la invención.

Cabe destacar que, como se usa en el presente documento y en las reivindicaciones adjuntas, las formas en singular "un/a", "y" y "el/la" incluyen las referencias en plural salvo que el contexto indique claramente otra cosa. Por lo tanto, por ejemplo, la referencia a "un óxido" incluye una pluralidad de dichos óxidos, y la referencia a "óxido" incluye la referencia a uno o más óxidos y equivalentes de los mismos conocidos por los expertos en la técnica, etc.

"Aproximadamente" que modifica, por ejemplo, la cantidad de un ingrediente en una composición, concentraciones, volúmenes, temperaturas de proceso, tiempos de proceso, recuperaciones o rendimientos, caudales y valores similares, e intervalos de los mismos, empleados en la descripción de las realizaciones de la divulgación, se refiere a la variación en la cantidad numérica que puede producirse, por ejemplo, a través de procedimientos típicos de medición y manipulación; a través de errores involuntarios en estos procedimientos; a través de diferencias en los ingredientes utilizados para llevar a cabo los métodos; y consideraciones próximas similares. El término "aproximadamente" también engloba cantidades que difieren debido al envejecimiento de una formulación con una concentración o mezcla inicial en particular, y cantidades que difieren debido a la mezcla o el procesamiento de una formulación con una concentración o mezcla inicial en particular. En tanto modificadas por el término "aproximadamente", las reivindicaciones adjuntas en la presente incluyen equivalentes de esas cantidades.

Como se usa en el presente documento, la expresión "material biológicamente activo" significa un principio activo

farmacéutico (API), que proporciona una actividad farmacológica o que de otro modo tiene un efecto directo en el diagnóstico, la curación, la mitigación, el tratamiento o la prevención de una enfermedad, o que tiene un efecto directo en la restauración, la corrección o la modificación de funciones fisiológicas en seres humanos. A pesar de que esto incluye un material poco soluble, también puede incluir materiales que varían en su solubilidad, incluyendo los
 5 recogidos en el BCS (Biopharmaceutic Classification System), que es una estrategia de clasificación donde los fármacos (API) se dividen en cuatro clases basadas en la magnitud (alta o baja) de su solubilidad acuosa y en su permeabilidad a través de la pared del tracto GI, en particular la intestinal. A este respecto, estas cuatro clases son: (Grupo I) fármacos con alta solubilidad y alta permeabilidad, (Grupo II) fármacos con baja solubilidad y alta permeabilidad, (Grupo III) fármacos con alta solubilidad y baja permeabilidad y, (Grupo IV) fármacos con baja
 10 solubilidad y baja permeabilidad.

Como se usa en el presente documento, los "óxidos inorgánicos" se definen como compuestos de oxígeno binarios donde el componente inorgánico es el catión y el óxido es el anión. El material inorgánico incluye metales, también puede incluir metaloides. Los metales incluyen aquellos elementos a la izquierda de la línea diagonal dibujada desde el boro hasta el polonio en la tabla periódica. Los metaloides o semimetales incluyen aquellos elementos que están a la derecha de esta línea. Algunos ejemplos de óxidos inorgánicos incluyen sílice, alúmina, titanía, circonia, etc., y mezclas de los mismos.
 15

Como se usa en el presente documento, la expresión "material poroso ordenado" se refiere a partículas porosas que tienen un orden estructural con una muy estrecha distribución de tamaños de los poros y unos patrones de difracción de rayos X tales que la distribución de tamaños de los poros tiene un rango relativo, como se define en el presente documento, de menos de 0,3.
 20

Como se usa en el presente documento, la expresión "material poroso no ordenado" se refiere a partículas porosas que poseen una distribución de tamaños de los poros que no es uniforme (es decir, una muy amplia distribución de tamaños de los poros que es de naturaleza multimodal), de forma que la distribución de tamaños de los poros tiene un rango relativo, como se define en el presente documento, de más de 0,4. Además, los materiales porosos no ordenados pueden poseer una estructura interna tal que no tienen un patrón de difracción de rayos X de ángulo bajo, como se muestra en las FIGS. 6-8. Dichos materiales pueden formarse a través de cualquier proceso conocido incluyendo, pero no se limita a, un proceso de polimerización en solución tal como para formar partículas coloidales, una técnica de hidrólisis con llama continua tal como para formar partículas condensadas, una técnica en gel tal como para formar partículas gelificadas, y una técnica de precipitación tal como para formar partículas precipitadas. Las partículas pueden ser modificadas posteriormente mediante tratamiento en autoclave, secado instantáneo, extracción con fluidos supercríticos, grabado o procesos similares. Las partículas pueden estar compuestas por materiales orgánicos y/o inorgánicos y combinaciones de los mismos. En una realización ejemplar, las partículas están compuestas por materiales inorgánicos tales como óxidos inorgánicos, sulfuros, hidróxidos, carbonatos, silicatos, fosfatos, etc., pero son preferentemente óxidos inorgánicos. Las partículas pueden tener una diversidad de diferentes formas simétricas, asimétricas o irregulares, incluyendo forma de cadena, de varilla o de listón. Las partículas pueden tener diferentes estructuras incluyendo amorfas o cristalinas, etc. Las partículas pueden incluir mezclas de partículas que comprenden diferentes composiciones, tamaños, formas o estructuras físicas, o que pueden ser iguales a excepción de diferentes tratamientos superficiales. La porosidad de las partículas puede ser intraparticular o interparticular en casos donde las partículas más pequeñas se aglomeran para formar partículas más grandes. En una realización ejemplar, las partículas están compuestas por materiales inorgánicos tales como óxidos inorgánicos, sulfuros, hidróxidos, carbonatos, silicatos, fosfatos, etc., pero son preferentemente óxidos inorgánicos. Los materiales porosos incluyen materiales orgánicos e inorgánicos, o híbridos de los mismos, y pueden estar en forma de partículas, monolitos, membranas, recubrimientos, y similares.
 25
 30
 35
 40
 45

Como se usa en el presente documento, la expresión "distribución de tamaños de los poros" significa la abundancia relativa de cada tamaño de poro en un volumen representativo de partículas inorgánicas porosas. Como se usa en el presente documento, "tamaño medio de poro" es el diámetro de poro por debajo del cual reside el 50 % del volumen intrapartícula de poro para los poros entre 20 y 600 angstroms. Véase la **FIG. 5**.
 50

Como se usa en el presente documento, se define que la expresión "rango relativo" significa una medida de la anchura de la distribución de tamaños de los poros. El "rango" se mide restando el tamaño de poro d_{30} (es decir, el tamaño de poro/diámetro por debajo del cual reside el 30 % del volumen de poro para los poros entre 20 y 600 angstroms) del tamaño de poro d_{85} (es decir, el tamaño de poro/diámetro por debajo del cual reside el 85 % en volumen de poro) medido mediante una porosimetría con mercurio. La expresión "rango relativo" se mide como el cociente de $(d_{85}-d_{30})/d_{50}$.
 55

Como se usa en el presente documento, la expresión "biodisponibilidad del fármaco" significa la capacidad del cuerpo humano para absorber materiales biológicamente activos, incluyendo API, que depende de la solubilidad en agua de los materiales.
 60

Como se usa en el presente documento, la expresión "liberación del fármaco" significa la capacidad del material biológicamente activo para ser liberado en los líquidos biológicos o en líquidos biológicos simulados.
 65

Como se usa en el presente documento, la expresión "cristalino" significa un material sólido cuyos átomos, moléculas o iones constituyentes están dispuestos en un patrón ordenado que se extiende en las tres direcciones, que puede medirse mediante difracción de rayos X o calorimetría diferencial de barrido.

5 Como se usa en el presente documento, la expresión "supersaturación" significa una solución que contiene más de un material disuelto (es decir, soluto) que podría ser disuelto por un disolvente en las condiciones ambientales. Esto es una medida de la desviación de un material disuelto en una disolución con respecto a su estado saturado en equilibrio.

10 Como se usa en el presente documento, la expresión "disolución" significa el proceso mediante el cual un sólido, un líquido o un gas forma una solución en un disolvente. Para la disolución de sólidos, el proceso implica la ruptura de la red cristalina en iones, átomos o moléculas individuales y su transporte al disolvente. Las velocidades de disolución de un material biológicamente activo (por ejemplo, un API) son una medida de la liberación del fármaco para determinar la biodisponibilidad *in vivo*.

15 La presente invención está dirigida a composiciones que comprenden un material biológicamente activo y un material de óxido inorgánico, en donde el material de óxido inorgánico comprende un material poroso no ordenado. La biodisponibilidad de un fármaco es una preocupación para muchos materiales biológicamente activos poco solubles, y esta invención se refiere a varias realizaciones proporcionan soluciones a este problema. Los solicitantes de la
20 presente invención han averiguado que un material poroso no ordenado que tiene un conjunto específico de propiedades físicas proporciona unas propiedades excepcionales de biodisponibilidad del fármaco. En particular, un material poroso no ordenado que comprende (i) poros que tienen un diámetro medio de poro de desde aproximadamente 2,5 nm hasta aproximadamente 15,0 nm; (ii) poros que tienen un volumen de poro, medidos mediante porosimetría de nitrógeno, de desde aproximadamente 0,5 cc/g hasta aproximadamente 3,0 cc/g, o mayor; y (iii) un área superficial BET, medida mediante adsorción de nitrógeno, de desde aproximadamente 300 m²/g hasta o
25 mayor proporciona inesperadamente unas propiedades excepcionales de biodisponibilidad del fármaco. Además, un material poroso no ordenado que comprende (i) poros que tienen un diámetro medio de poro de desde aproximadamente 50 hasta aproximadamente 100 angstroms; (ii) poros que tienen un volumen de poro, medidos mediante porosimetría de nitrógeno, de desde aproximadamente 0,7 hasta aproximadamente 2,5 cc/g; y (iii) un área
30 superficial BET, medida mediante adsorción de nitrógeno, de desde aproximadamente 400 hasta aproximadamente 1.400 m²/g, o mayor, proporciona inesperadamente unas propiedades aún más excepcionales de biodisponibilidad del fármaco. En una realización ejemplar, el material poroso no ordenado posee una pérdida por calcinación de más del 4 %, 5 %, 6 %, 7 %, 8 %, 9 %, 10 %, o más en peso basado en el peso del material poroso no ordenado. En una realización ejemplar adicional, el material poroso no ordenado posee un volumen de poro para

35 En otras realizaciones, el material de óxido inorgánico puede tener un rango relativo de distribución de tamaños de los poros de al menos aproximadamente 0,4, al menos aproximadamente 0,5, al menos aproximadamente 0,6, al menos aproximadamente 0,7, al menos aproximadamente 0,8, al menos aproximadamente 0,9, al menos aproximadamente 1,0 o al menos aproximadamente 1,1. En algunas realizaciones adicionales, los materiales de óxido inorgánico pueden tener un rango relativo de distribución de tamaños de los poros de al menos aproximadamente 0,4, al menos aproximadamente 0,5, al menos aproximadamente 0,6, al menos aproximadamente 0,7, al menos aproximadamente 0,8, al menos aproximadamente 0,9, al menos aproximadamente 1,0 o al menos aproximadamente 1,1, hasta aproximadamente 2,0.

45 En una realización ejemplar, la presente invención está dirigida a una composición que comprende un material biológicamente activo y un material de óxido inorgánico, en donde el material de óxido inorgánico comprende un material poroso no ordenado que comprende (i) poros que tienen un diámetro medio de poro de desde aproximadamente 2,5 nm hasta aproximadamente 15,0 nm; (ii) poros que tienen un volumen de poro, medidos mediante porosimetría de nitrógeno, de desde aproximadamente 0,5 cc/g hasta aproximadamente 2,5 cc/g, o mayor; y (iii) un área superficial BET, medida mediante adsorción de nitrógeno, de desde aproximadamente 300 m²/g hasta
50 aproximadamente 1400 m²/g, o mayor. En una realización adicional, el material poroso no ordenado tiene un diámetro medio de poro de desde aproximadamente 3,0 nm hasta aproximadamente 14,0 nm, o de desde aproximadamente 3,0 nm hasta aproximadamente 13,0 nm, o de desde aproximadamente 4,0 nm hasta aproximadamente 12,0 nm, o de desde aproximadamente 4,0 nm hasta aproximadamente 11,0 nm, o de desde aproximadamente 5,0 nm hasta
55 aproximadamente 10,0 nm. En otra realización, el material poroso no ordenado tiene un volumen de poro de al menos aproximadamente 0,5 cc/g, o de al menos aproximadamente 0,6 cc/g, o de al menos aproximadamente 0,7 cc/g, o de al menos aproximadamente 0,8 cc/g, o de al menos aproximadamente 0,9 cc/g, o de al menos aproximadamente 1,0 cc/g, o desde al menos aproximadamente 0,5 cc/g hasta aproximadamente 3,0 cc/g. En una realización adicional, el material poroso no ordenado tiene un área superficial (es decir, un área superficial BET medida mediante adsorción
60 de nitrógeno,) de desde aproximadamente 350 m²/g hasta aproximadamente 1.400 m²/g, o mayor, o de desde aproximadamente 400 m²/g hasta aproximadamente 1.300 m²/g o mayor. En otras realizaciones, el material de óxido inorgánico puede tener un rango relativo de distribución de tamaños de los poros de al menos aproximadamente 0,4, al menos aproximadamente 0,5, al menos aproximadamente 0,6, al menos aproximadamente 0,7, al menos aproximadamente 0,8, al menos aproximadamente 0,9, al menos aproximadamente 1,0 o al menos aproximadamente
65 1,1. En algunas realizaciones adicionales, los materiales de óxido inorgánico pueden tener un rango relativo de distribución de tamaños de los poros de al menos aproximadamente 0,4, al menos aproximadamente 0,5, al menos

aproximadamente 0,6, al menos aproximadamente 0,7, al menos aproximadamente 0,8, al menos aproximadamente 0,9, al menos aproximadamente 1,0 o al menos aproximadamente 1,1, hasta aproximadamente 2,0.

5 En algunas realizaciones diferentes, el material poroso no ordenado tiene (i) un diámetro medio de poro de desde aproximadamente 50 angstroms hasta aproximadamente 100 angstroms, (ii) un volumen de poro de desde aproximadamente 0,7 cc/g hasta 2,5 cc/g, o mayor, y (iii) un área superficial de desde aproximadamente 400 m²/g hasta aproximadamente 1.400 m²/g, o mayor.

10 En algunas realizaciones diferentes, el material poroso no ordenado usado en la presente invención tiene un volumen de poro deseado que varía dependiendo del área superficial, y un área superficial deseada que varía dependiendo del volumen de poro. Por ejemplo, en algunas realizaciones deseadas, dado que el volumen de poro del material poroso no ordenado aumenta por encima de aproximadamente 0,5 cc/g, el área superficial varía entre (1) una cantidad de área superficial inferior representada por una suma de 300 m²/g más aproximadamente 27 m²/g por 0,1 cc/g de aumento en el volumen de poro por encima de 1,1 cc/g, y (2) una cantidad de área superficial superior representada por una suma de 800 m²/g más aproximadamente 160 m²/g por 0,1 cc/g de aumento en el volumen de poro por encima de 0,5 cc/g.

15 En otras realizaciones, el material poroso no ordenado usado en la presente invención también tiene un área superficial específica de desde aproximadamente 500 m²/g hasta aproximadamente 1.400 m²/g, o mayor, o de desde aproximadamente 600 m²/g hasta aproximadamente 1.200 m²/g, o mayor.

20 Las composiciones de la presente invención también están dirigidas a composiciones farmacéuticas. En una realización ejemplar, la presente invención está dirigida a una composición farmacéutica que comprende al menos un ingrediente de formulación de dosificación farmacéutica; y una composición de liberación del fármaco que comprende un material biológicamente activo y un material de óxido inorgánico, en donde el material de óxido inorgánico comprende un material poroso no ordenado que comprende (i) poros que tienen un diámetro medio de poro de desde aproximadamente 25 angstroms hasta aproximadamente 150 angstroms; (ii) poros que tienen un volumen de poro, medidos mediante porosimetría de nitrógeno, de aproximadamente 0,5 cc/g o mayor; y (iii) un área superficial BET, medida mediante adsorción de nitrógeno, de aproximadamente 300 m²/g o mayor.

25 Cuando se usa en composiciones farmacéuticas, el material de óxido inorgánico tiene deseablemente (i) un diámetro medio de poro que es de desde aproximadamente 40 angstroms hasta aproximadamente 100 angstroms, más deseablemente, desde aproximadamente 50 angstroms hasta aproximadamente 100 angstroms; (ii) un volumen de poro de desde aproximadamente 0,6 cc/g hasta aproximadamente 2,5 cc/g, o mayor, más deseablemente, desde aproximadamente 0,7 cc/g hasta aproximadamente 2,0 cc/g, o mayor, y (iii) un área superficial de desde aproximadamente 350 m²/g hasta aproximadamente 1.400 m²/g, o mayor, más deseablemente, desde aproximadamente 400 m²/g hasta aproximadamente 1.200 m²/g, o mayor.

30 Además, cuando se usa en composiciones farmacéuticas, el material de óxido inorgánico tiene deseablemente un volumen de poro y un área superficial que se corresponden entre sí de acuerdo con los siguientes criterios: según aumenta el volumen de poro por encima de aproximadamente 0,5 cc/g, el área superficial varía entre (1) una cantidad de área superficial inferior representada por una suma de 300 m²/g más aproximadamente 27 m²/g por 0,1 cc/g de aumento en el volumen de poro por encima de 1,1 cc/g, y (2) una cantidad de área superficial superior representada por una suma de 800 m²/g más aproximadamente 160 m²/g por 0,1 cc/g de aumento en el volumen de poro por encima de 0,5 cc/g.

35 Además, cuando se usa en composiciones farmacéuticas, el material de óxido inorgánico tiene deseablemente un área superficial específica de desde aproximadamente 500 m²/g hasta aproximadamente 1.400 m²/g o mayor, más deseablemente, un área superficial específica de desde aproximadamente 600 m²/g hasta aproximadamente 1.200 m²/g o mayor.

Aunque el material de óxido inorgánico puede comprender una diversidad de materiales de óxido inorgánico, normalmente, el material de óxido inorgánico usado en la presente invención comprende óxido de silicio.

40 El material biológicamente activo usado en las composiciones de la presente invención puede comprender cualquier material biológicamente activo conocido. En algunas realizaciones, el material biológicamente activo comprende al menos un principio activo farmacéutico (API). En algunas realizaciones, el material biológicamente activo comprende dos o más principios activos farmacéuticos (API) combinados entre sí. En otras realizaciones, los API incluyen los de los grupos II o IV del Biopharmaceutics Classification System (BCS) (FDA). Algunos API ejemplares incluyen, pero no se limitan a, atorvastatina, amiodarona, candesartán-cilex-etilo, carvedilol, bisulfato de clopidogrel, dipiridamol, mesilato de eprosartán, epierenona, ezetimiba, felodipino, furosemida, isradipino, lovastatina, metolazona, nicardipino, nisoldipino, olmesartán medoxomilo, propafenona HCl, qinapril, ramipril, simvastatina, telmisartán, trandolapril, valsartán y otros agentes activos cardiovasculares; aciclovir, adefovir, dipivoxil, anfotericina, amprenavir, cefixima, ceftazidima, claritromicina, clotrimazol, efavirenz, ganciclovir, itraconazol, norfloxacin, nistatina, ritonavir, saquinavir y otros agentes antiinfecciosos que incluyen agentes antibacterianos, antivíricos, antifúngicos y antiparasitarios; cisplatino, carboplatino, docetaxel, etopósido, exemestano, idarubicina, irinotecán, melfalán, mercaptopurina,

mitotano, paclitaxel, valrubicina, vincristina y otros fármacos usados en oncología; azatioprina, tacrólimus, ciclosporina, pimecrólimus, sirólimus y otros fármacos inmunodepresores; clozapina, entacapon, flufenazina, imipramina, nefazodona, olanzapina, paroxetina, pimozida, sertralina, triazolam, zaleplón, ziprasidona y, risperidona, carbamazepina y otros fármacos para indicaciones del SNC; danazol, dutasterida, medroxiprogesterona, estradiol, raloxifeno, sildenafil, tadalafilo, testosterona, vardenafil y otros fármacos usados para la salud reproductiva; celecoxib, mesilato de dihidroergotamina, eletriptán, mesilatos de ergdoid, tartrato de ergotamina, nabumetona, ibuprofeno, ketoprofeno, triamcinolona, acetónido de triamcinolona y otros fármacos antiinflamatorios y analgésicos; bosentán, budesonida, desloratadina, fexofenadina, fluticasona, loratadina, mometasona, xinafoato de salmeterol, acetónido de triamcinolona, zafirlukast y otros fármacos para indicaciones respiratorias; y dronabinol, famotidina, gliburida, hiosciamina, isotretinoína, megestrol, mesalamina, modafinilo, mosaprida, nimodipino, perfenazina, propofol, sucralfato, talidomida, clorhidrato de trizanidina y otros fármacos para diversas indicaciones que incluyen, en particular, trastornos gastrointestinales, diabetes e indicaciones dermatológicas. En algunas realizaciones adicionales, los API incluyen ezetimimba glucorónido, tadalafilo, fenofibrato, danazol, itraconazol, carbamazepina, griseofulvina, nifedipino o una combinación de los mismos.

La presente invención está dirigida además a métodos de elaboración de cualquiera de las composiciones divulgadas en el presente documento. En una realización ejemplar, el método de elaboración de una composición de la presente invención comprende incorporar al menos un material biológicamente activo en el material de óxido inorgánico, en donde el material de óxido inorgánico comprende un material poroso no ordenado que comprende (i) poros que tienen un diámetro medio de poro de desde aproximadamente 2,5 nm hasta aproximadamente 15,0 nm; (ii) poros que tienen un volumen de poro, medidos mediante porosimetría de nitrógeno, de desde aproximadamente 0,5 cc/g hasta aproximadamente 3,0 cc/g o mayor; y (iii) un área superficial BET, medida mediante adsorción de nitrógeno, de desde aproximadamente 300 m²/g hasta aproximadamente 1.400 m²/g o mayor.

En otra realización, el método de elaboración de una composición de la presente invención comprende combinar una composición de liberación del fármaco que comprende el al menos un material biológicamente activo incorporado en el material de óxido inorgánico con al menos un ingrediente de formulación de dosificación farmacéutica, de forma que se forme una composición farmacéutica. Como se ha analizado anteriormente, el material de óxido inorgánico comprende un material poroso no ordenado que comprende (i) poros que tienen un diámetro medio de poro de desde aproximadamente 2,5 nm hasta aproximadamente 15,0 nm; (ii) poros que tienen un volumen de poro, medidos mediante porosimetría de nitrógeno, de desde aproximadamente 0,5 cc/g hasta aproximadamente 3,0 cc/g o mayor; y (iii) un área superficial BET, medida mediante adsorción de nitrógeno, de desde aproximadamente 300 m²/g hasta aproximadamente 1.400 m²/g o mayor.

El material poroso no ordenado puede estar en diversas formas, tales como precipitados, geles, ahumado, coloidal, etc., y combinaciones de los mismos, sin modificar o modificado mediante procesos posteriores, tales como tratamiento en autoclave, extracción con fluidos supercríticos, secado ultrarrápido y similares. En una realización, el material poroso no ordenado de óxido inorgánico que es adecuado para su uso en la presente invención incluye partículas precipitadas de un óxido inorgánico y partículas en gel de un óxido inorgánico. Estos óxidos inorgánicos se denominan en el presente documento "óxidos inorgánicos progenitores", "partículas progenitoras" o "dispersiones progenitoras. Aunque cualquier composición de un óxido inorgánico puede ser adecuada para su uso en esta invención (por ejemplo, SiO₂, Al₂O₃, AlPO₄, MgO, TiO₂, ZrO₂, etc.), siempre que en esté ordenada, una realización de la presente invención incluye sílice precipitada amorfa y gel de sílice. Los óxidos inorgánicos también pueden incluir óxidos inorgánicos mixtos que incluyen SiO₂.Al₂O₃, MgO.SiO₂.Al₂O₃ y similares. Los óxidos inorgánicos mixtos se preparan mediante procedimientos convencionales de mezcla o de cogelificación. En las realizaciones que comprenden geles, las dispersiones derivan de geles de un óxido inorgánico poroso tales como, pero no se limitan a, geles que comprenden SiO₂, Al₂O₃, AlPO₄, MgO, TiO₂ y ZrO₂. Los geles pueden ser hidrogeles, aerogeles o xerogeles. Un hidrogel también se conoce como un acuagel que se forma en agua y, como resultado, sus poros están llenos de agua. Un xerogel es un hidrogel en el que se ha eliminado el agua. Un aerogel es un tipo de xerogel del cual se ha eliminado el líquido de tal forma que se minimiza cualquier colapso o cambio en la estructura del gel al haber eliminado el agua.

En una realización de la presente invención, los geles de un óxido inorgánico incluyen un gel de sílice poroso no ordenado. Dicho gel de sílice puede prepararse mezclando una solución acuosa de un silicato de un metal alcalino (por ejemplo, silicato sódico) con un ácido fuerte tal como ácido nítrico o sulfúrico, realizándose la mezcla en unas condiciones de agitación adecuadas para formar un sol de sílice transparente que se asienta en un hidrogel, es decir, un macrogel, en menos de aproximadamente media hora. Después, el gel resultante se lava. La concentración de óxido inorgánico, es decir, SiO₂, formado en el hidrogel está normalmente en el intervalo de entre aproximadamente el 10 y aproximadamente el 50, o de entre aproximadamente el 20 y aproximadamente el 35, o de entre aproximadamente el 30 y aproximadamente el 35 por ciento en peso, siendo el pH de ese gel desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 9, o desde 1 hasta aproximadamente 4. Puede emplearse una amplia gama de temperaturas de mezcla, siendo esta gama normalmente desde aproximadamente 20 hasta aproximadamente 50 °C. Los hidrogeles recién formados se lavan simplemente por inmersión en una corriente de agua en continuo movimiento que elimina por lixiviación las sales indeseables, dejando detrás aproximadamente un 99,5 por ciento en peso o más de óxido inorgánico puro. El pH, la temperatura y la duración de lavado con agua afectará a las propiedades físicas de la sílice, tales como el área superficial (SA) y el volumen de poro (PV). Un gel de sílice lavado a 65-90 °C a un pH de 8-9 durante 15-36 horas tendrá habitualmente unas SA de 250-400 y forma aerogeles con unos PV de entre 1,4 y

1,7 cc/gm. Un gel de sílice lavado a un pH de 3-5 a 50-65 °C durante 15-25 horas tendrá unas SA de 700-850 y forma aerogeles con unos PV de 06-1,3. En la presente invención, las mediciones del volumen de poro se generan mediante un análisis de la porosidad con N₂ (ASTM D 4222083) y las de área superficial se generan mediante la técnica BET (ASTM D 3663-84 o DIN 66131).

5 Los métodos para la preparación de geles de un óxido inorgánico tales como geles de alúmina y de un óxido inorgánico mixto tales como cogeles de sílice/alúmina también son bien conocidos en la técnica, tal como mediante una mezcla convencional, cogelación, coprecipitación, y similares.

10 Los métodos para la preparación de dichos geles se describen en la Patente de los Estados Unidos n.º 4.226.743, cuyo contenido se incorpora como referencia en el presente documento. En general, se preparan geles de alúmina mezclando aluminatos de un metal alcalino y sulfato de aluminio. Los cogeles se preparan mediante la cogelificación de dos óxidos metálicos, de forma que los geles se combinen entre sí. Por ejemplo, pueden prepararse cogeles de sílice y alúmina mediante la gelificación de un silicato de un metal alcalino con un ácido o una sal ácida, y añadiendo después un aluminato de un metal alcalino, envejeciendo la mezcla y añadiendo posteriormente sulfato de aluminio. Después, el gel se lava usando las técnicas convencionales. Otra realización de esta invención deriva de dispersiones de ciertos óxidos inorgánicos precipitados. Por ejemplo, la molienda de ciertas sílices precipitadas da como resultado dispersiones que tienen las propiedades de porosidad descritas más adelante a continuación e ilustradas en la FIG. 1. También puede usarse sílice precipitada reforzada tal como se describe en la Patente de los Estados Unidos n.º 4.157.920 para preparar la dispersión de esta invención. El contenido de esa patente se incorpora como referencia en el presente documento. Por ejemplo, pueden prepararse sílices precipitadas reforzadas acidificando en primer lugar un silicato inorgánico alcalino para crear un precipitado inicial. Después, el precipitado resultante se refuerza o "post-acondiciona" con silicato y ácido adicional. El precipitado resultante de la segunda adición de silicato y ácido comprende entre un 10 y un 70 % en peso del precipitado preparado inicialmente. Se cree que la estructura reforzada de este precipitado es más rígida que los precipitados convencionales como resultado de la segunda precipitación. Una vez seleccionado un óxido inorgánico para la dispersión progenitora, se prepara una fase líquida de óxido inorgánico seleccionado. En general, la dispersión progenitora debería estar en un estado tal que pueda ser molida en húmedo. El medio de la fase líquida puede ser acuoso o no acuoso, por ejemplo, orgánico. La fase líquida puede ser agua residual en geles de un óxido inorgánico geles que han sido drenados, pero todavía no secados, y a los cuales se añade agua adicional para resuspender el gel.

En otra realización, los óxidos inorgánicos secos, por ejemplo, xerogeles, se dispersan en un medio líquido. En otra realización más, el óxido inorgánico puede ser dispersado en un compuesto líquido que posteriormente se usa como reactivo o disolvente o medio, que forma la composición biológicamente activa de la presente invención. En algunas realizaciones, la dispersión progenitora se muele a continuación. La molienda se realiza en "húmedo", es decir, en medios líquidos. Las condiciones generales de la molienda pueden variar dependiendo de la materia prima, el tiempo de permanencia, las velocidades del impulsor y el tamaño medio de partícula de la molienda. Las técnicas para seleccionar y modificar estas condiciones para obtener las dispersiones deseadas son conocidas por los expertos en la técnica. El equipo de molienda usado para moler las partículas progenitoras de óxido inorgánico debería ser del tipo capaz de moler finamente y reducir materiales a partículas que tienen el tamaño deseado, por ejemplo, a través de una acción mecánica. Dichos molinos están disponibles comercialmente, siendo particularmente adecuados para este uso los molinos de energía hidráulica, los molinos de martillos y los molinos de harina. Los molinos de martillos imparten la acción mecánica necesaria a través de palas metálicas a alta velocidad, y los molinos de arena imparten la acción a través de medios de batido rápido tales como microesferas de circonio o arena. También pueden usarse molinos de percusión. Tanto los molinos de percusión como los molinos de martillos reducen el tamaño de partícula mediante el impacto del óxido inorgánico con palas metálicas. Entonces se recupera una dispersión que comprende partículas de tres micrómetros o menores como el producto final. En otras realizaciones, no es necesaria la molienda, tal como para los geles de un óxido inorgánico fraguado al aire. Dichos geles se forman mediante la pulverización con aire de una mezcla íntima de una solución de un metal alcalino (por ejemplo, silicato de sodio) con un ácido adecuado (por ejemplo, ácido sulfúrico) a una concentración tal que la mezcla gelifica al vuelo, antes de ser recogida en un medio adecuado, generalmente agua. Cualquier dispersión o polvo resultante también puede ser procesado adicionalmente. Por ejemplo, un procesamiento adicional es deseable si existe la necesidad de preparar una dispersión relativamente estable sin la ayuda de agentes dispersantes, o si existe una población significativa de partículas que son más grandes de lo deseado. El procesamiento adicional también puede ser necesario para asegurar que esencialmente toda la distribución de partículas está por debajo de un tamaño determinado. En tal caso, la dispersión o el polvo se procesa para separar las partículas más pequeñas de las partículas más grandes. Esta separación puede crearse centrifugando las partículas del óxido inorgánico en una fase sobrenadante, que comprende las partículas más pequeñas del producto final y una fase sedimentada que comprende las partículas más grandes. Después se elimina la fase sobrenadante de la fase sedimentada, por ejemplo, por decantación. Para esta separación de fases pueden usarse centrifugas convencionales. En algunos casos, puede ser preferible centrifugar el sobrenadante dos, para eliminar adicionalmente las partículas más grandes que quedan después de la centrifugación inicial. También se contempla que las partículas más grandes de una dispersión molida puedan separarse con el tiempo en unas condiciones de gravedad normal, y el sobrenadante pueda ser eliminado por decantación. Dependiendo del tamaño de partícula objetivo del producto, la fase sedimentada también puede considerarse como partículas de esta invención. La dispersión de partículas o de polvo también puede modificarse después de la molienda para asegurar una dispersión estable. Esto puede llevarse a cabo a través de un ajuste del pH, por ejemplo, la adición de un material al

carbón o mediante la adición de dispersantes convencionales.

En los métodos de elaboración de una composición de la presente invención, la etapa de incorporar al menos un material biológicamente activo en el material de óxido inorgánico comprende normalmente una diversidad de mecanismos de carga del API, incluyendo un método con disolvente, un método de humedad incipiente, un método de fusión y cualesquiera combinaciones de los mismos.

En una realización de la presente invención, el API es incorporado en el material de óxido inorgánico por medio de la impregnación con la solución del API en un sistema disolvente volátil. Normalmente, el material de óxido inorgánico se seca durante 30 minutos a 150 °C para eliminar el agua adsorbida físicamente. Posteriormente, el material de óxido inorgánico se impregna con una solución del API en un sistema disolvente volátil. La concentración del API en la solución normalmente es de entre 5-500 mg/ml. Los sistemas disolventes pueden consistir en disolventes puros o en mezclas de disolventes. Algunos disolventes pueden incluir alcoholes alifáticos (por ejemplo, metanol, etanol, propanol, isopropanol), hidrocarburos clorados (por ejemplo, cloruro de metileno, cloroformo, tricloroetano, tetracloruro de carbono), alcoholes fluorados (por ejemplo, hexafluoroisopropanol), acetona, tetrahidrofurano, acetato de etilo, acetonitrilo, y combinaciones de los mismos. Después de la impregnación, el disolvente se elimina por evaporación, que puede conseguirse a presión reducida (por ejemplo, 0,001 bar) y a elevada temperatura (por ejemplo, 40,50 o 60 °C).

En otra realización de la presente invención, el método de fusión incluye una mezcla física de una especie biológicamente activa y un material basado en un óxido inorgánico poroso no ordenado en forma de un polvo o una suspensión con el deseado cociente en peso de carga de fármaco (por ejemplo, hasta aproximadamente un 30 % en peso de fármaco), que se prepara y se calienta a elevada temperatura (por ejemplo, 190 °C) durante un periodo de tiempo relativamente corto (por ejemplo, 5 minutos). Después de este calentamiento inicial, la mezcla puede opcionalmente agitarse rápidamente y calentarse de nuevo a una temperatura similarmente alta durante un periodo de tiempo similar. Después de enfriar, los polvos resultantes pueden almacenarse a continuación, preferentemente a presión reducida (por ejemplo, 10^{-3} bar) aproximadamente a 40 °C, durante un periodo de tiempo significativo (por ejemplo, 48 horas). Un ejemplo del "método de fusión" comprende por ejemplo, preparar una mezcla física de itraconazol y un material poroso no ordenado de óxido inorgánico (por ejemplo, sílice porosa no ordenada en polvo o en suspensión) con un cociente en peso de itraconazol/óxido inorgánico poroso no ordenado de desde aproximadamente 30:70 hasta aproximadamente 20:80, y un calentamiento a 190 °C durante 5 minutos. Después de este calentamiento inicial, la mezcla se agita rápidamente y se pone de nuevo a 190 °C durante 5 minutos. Los polvos se almacenan durante 48 horas a presión reducida (10^{-3} bar) a 40 °C.

Los métodos de elaboración de las composiciones de la presente invención pueden comprender una o más etapas adicionales que incluyen, pero no se limitan a, formular las composiciones que contienen un material biológicamente activo y un material de óxido inorgánico no ordenado en una forma de dosificación final. La forma de dosificación final variará dependiendo de la forma en la que se administra al paciente. Por ejemplo, pueden estar en una forma de dosificación líquida, una forma de dosificación sólida y formas de dosificación semisólidas. Las formas de dosificación orales incluyen aquellas para aplicaciones enterales, bucales, sublabiales, sublinguales y del tracto respiratorio. Las formas de dosificación enterales o del tracto digestivo pueden incluir formas de dosificación sólidas tales como píldora, comprimido, cápsula, tecnología de liberación con el tiempo, fármaco bucal, las formas de dosificación sublingual o sublingual pueden incluir un sólido (por ejemplo, comprimido de disgregación oral, película, piruleta, pastillas para chupar, goma de mascar, etc.) Las formas de dosificación dérmica incluyen formas líquidas y sólidas (por ejemplo, pomada, linimento, pasta, película, hidrogel, crema, loción, bálsamo labial, champú medicado, parche dérmico, parche transdérmico, aerosol transdérmico).

En una realización de la presente invención, las composiciones contienen un material biológicamente activo y un material de óxido inorgánico no ordenado en una forma de dosificación final oral, total como una píldora o un comprimido. Esto puede incluir uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, y puede ser adecuado para proporcionar una liberación inmediata o rápida *in vivo* de dicha especie biológicamente activa, o puede ser adecuada para una liberación de arrastre. Adicionalmente, puede comprender al menos un agente de supersaturación-estabilizante, por ejemplo, HPMCE5, PVPK-30. Independientemente del método de producción usado para preparar las composiciones que contienen un material biológicamente activo y un material de óxido inorgánico no ordenado, tanto si está basado en disolvente o sin disolvente, cuando la forma de dosificación final comprende uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, pueden ser introducidos en cualquier momento durante el proceso, incluyendo la etapa diseñada para cargar el material biológicamente activo en los poros del material de óxido inorgánico no ordenado, o después en una etapa aparte. Las composiciones farmacéuticas usadas en la presente invención pueden comprender adicionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables seleccionados, por ejemplo, entre hidrocoloides (tales como goma xantana), agentes aglutinantes, deslizantes, lubricantes, tensioactivos y diluyentes. La expresión "excipientes farmacéuticamente aceptables" como se usa en el presente documento pretende referirse a cualquier material que es inerte en el sentido de que no tiene ningún efecto terapéutico ni profiláctico *per se* pero que no interfiere negativamente con la propiedad terapéutica o profiláctica del fármaco o de la especie biológicamente activa o del ingrediente farmacéutico que se está formulando. La naturaleza y la cantidad de dichos excipientes no son críticas para la presente invención. Incluyen, por ejemplo, diluyentes tales como lactosa, carbonato de calcio, dextrosa o celulosa microcristalina, agentes aglutinantes tales como almidón, gelatina, (co)

polímeros acrílicos solubles en agua, polivinilpirrolidona, poliaminoácidos, copolímeros de etileno-acetato de vinilo y similares; disgregantes tales como carboximetilcelulosa sódica reticulada;

5 La presente invención está incluso dirigida además a métodos de uso de cualquiera de las composiciones divulgadas en el presente documento. En algunas realizaciones, las composiciones de la presente invención pueden usarse como medicamentos. La presente invención se refiere en otro aspecto particular a la composición farmacéutica de acuerdo con la invención para el uso como un medicamento, en donde la composición se aplica por vía oral, subcutánea, intramuscular o intravenosa. En algunas realizaciones, el método de uso de una composición de la presente invención comprende la administración de una composición a un paciente de forma que se suministre al menos un material biológicamente activo al paciente, en donde la composición comprende el al menos un material biológicamente activo y un material de óxido inorgánico, en donde el material de óxido inorgánico comprende un material poroso no ordenado que comprende poros que tienen un diámetro medio de poro de desde aproximadamente 25 angstroms hasta aproximadamente 150 angstroms; poros que tienen un volumen de poro, medidos mediante porosimetría de nitrógeno, de aproximadamente 0,5 cc/g o mayor; y un área superficial BET, medida mediante adsorción de nitrógeno, de aproximadamente 300 m²/g o mayor. Por ejemplo, en algunas realizaciones, las composiciones de acuerdo con la presente invención pueden ser administradas por diversos medios, incluyendo por un medio oral, bucal, sublingual, periodontal, vaginal, rectal, transdérmico y tópico.

20 Los métodos de uso de las composiciones de la presente invención pueden comprender una o más etapas adicionales que incluyen, pero no se limitan a, la administración de la composición farmacéutica, que son bien conocidas en la técnica.

25 Se ha averiguado que los materiales porosos no ordenados usados en la presente invención proporcionan unos perfiles deseables de velocidad de disolución para una diversidad de materiales biológicamente activos (por ejemplo, API) de forma que el API es liberado a unas concentraciones que no pueden conseguirse mediante la disolución del API en forma cristalina.

30 En algunas realizaciones, la exposición de una dosis terapéutica del API a un volumen fisiológicamente pertinente de un medio fisiológicamente pertinente (es decir, un medio que es representativo de los líquidos gastrointestinales humanos) da lugar a concentraciones de supersaturación que están en exceso sobre aquellas que pueden obtenerse mediante la disolución de la forma cristalina del fármaco, de forma que el área bajo el perfil de concentración frente al tiempo registrado durante un experimento *in vitro* es igual o mayor que el de la forma cristalina, o de 2 a 10 veces mayor, o de 3 a 10 veces mayor, o de 5 a 10 veces mayor. Las velocidades de disolución pueden medirse mediante un análisis *in vitro* usando un medio y unas condiciones que simulen las condiciones *in vivo* en los seres humanos. Por ejemplo, el análisis puede realizarse mediante la dispersión de una cantidad pesada exactamente de material cargado con API de óxido inorgánico en un volumen fijo del medio de liberación, tal como SGF o FaSSIF, con objeto de simular las condiciones gastrointestinales, seguido de la recolección de múltiples muestras en unos puntos temporales predeterminados. El material de óxido inorgánico se elimina a continuación por filtración, tras lo cual se analiza la concentración de API en el filtrado (es decir, medio) usando un método validado de HPLC.

40 Debe entenderse que el material de óxido inorgánico puede comprender dos o más tipos diferentes y característicos de material poroso no ordenado, proporcionando cada tipo característico de material poroso no ordenado un perfil de disolución específico para un único material biológicamente activo (o dos o más materiales biológicamente activos diferentes) de forma que se forme un perfil de disolución compuesto para el único material biológicamente activo (o dos o más materiales biológicamente activos diferentes). Un perfil de velocidad de disolución compuesto dado para un único material biológicamente activo (o dos o más materiales biológicamente activos diferentes) proporciona una mayor velocidad de disolución global con el tiempo para el único material biológicamente activo (o dos o más materiales biológicamente activos diferentes) en comparación cualquier perfil de velocidad de disolución específico para cualquier tipo de material poroso no ordenado.

50 La presente invención se describe anteriormente y se ilustra adicionalmente a continuación por medio de ejemplos, que no deben interpretarse de ninguna manera como impositivos de limitaciones para el alcance de la invención. Por el contrario, debe entenderse claramente que se puede recurrir a otras diversas realizaciones, modificaciones y equivalentes de los mismos que, después de leer la descripción del presente documento, pueden sugerirse a sí mismos a los expertos en la técnica sin desviarse del espíritu de la presente invención y/o del alcance de las reivindicaciones adjuntas.

Ejemplos

60 En estos ejemplos, el material de óxido inorgánico no ordenado utilizado es sílice. Sin embargo, puede usarse cualquier material de óxido inorgánico, siempre que dichos materiales posean las propiedades físicas descritas en el presente documento. Las muestras de sílice (muestra 1, 2 y 3) de la presente invención seleccionadas para su uso en los Ejemplos se elaboran usando el siguiente proceso: se colocaron 190 g de una solución de ácido sulfúrico al 19 % en un reactor equipado con un agitador suspendido y se enfriaron hasta 5 °C. Por separado, también se enfriaron 65 263 g de una solución de silicato sódico (22,9 % de SiO₂) a 5 °C. Después, la solución de silicato sódico se añadió a la solución de ácido sulfúrico a través de una bomba a una velocidad tal que se añade la cantidad total de silicato en

- 15 minutos. Durante la adición, la temperatura se mantuvo a 5 °C. Después de completar la adición, el reactor se calentó hasta la temperatura ambiente y el contenido se dejó gelar sin agitar. Tras la gelación, la masa de gel se cortó en trozos pequeños y se sumergió en agua, para eliminar el sulfato sódico formado durante la reacción. El nivel de sulfato sódico restante en el material se verificó periódicamente, a medida que se drenaba el agua de lavado y se añadía agua reciente al gel. Cuando el nivel cayó por debajo del 1 %, el gel se suspendió en agua y el pH del líquido se ajustó a pH = 9,7 y la solución se calentó a 67 °C. La temperatura se mantuvo durante 20 horas y 20 minutos. Al final del período de calentamiento, el gel se recuperó por filtración y se secó en un horno a 160 °C hasta que el contenido de humedad del gel fue inferior a aproximadamente el 5 % en peso. El gel de sílice así obtenido tenía un área superficial BET de nitrógeno de 325 m²/g y un volumen de poro de nitrógeno de 1,24 cc/g. Asumiendo unos poros cilíndricos y utilizando la ecuación: para el diámetro medio de poro (APD): Tamaño de poro (Angstroms) = 40.000XPV/SA este material muestra un tamaño de poro de 153 Angstroms. Posteriormente, el gel se muele hasta el tamaño de partícula deseado (75 micrómetros) usando un ACM y luego se trata hidrotérmicamente en un autoclave a 300 °C hasta que se alcanza el tamaño de poro deseado.
- 15 Las siguientes partículas de sílice mostradas en la siguiente **Tabla 1** se usaron en los ejemplos de la presente invención.

Tabla 1. Propiedades de las partículas de sílice

Identificación	Muestra 1	Muestra 2	Muestra 3
Malvern			
D10 (µm)	5,8	2,5	5,6
D50 (µm)	10,9	7,0	12,1
D90 (µm)	19,1	15,2	21,2
Tamaño de poro (nm)	7,02	6,74	3,76
Desorción (BJH)			
PV (ml/g)	0,92	1,31	0,62
BET SA (m ² /g)	522	798	737
APD (Calc) (A)	70	65	34

- 20 Los tamaños de partícula indicados en los Ejemplos se determinaron mediante dispersión de luz usando un Malvern Mastersizer 2000 disponible en Malvern Instruments Ltd. según la ASTM B822-10. Las distribuciones del tamaño de poro se miden mediante intrusión de mercurio usando un Autopore IV 9520 disponible en Micromeritics Instrument Corp. Los volúmenes de poro indicados en el presente documento representan las intrusiones de mercurio en poros de 10.000 A e inferiores. Las distribuciones del tamaño de poro se miden también mediante sorción de nitrógeno (método BJH) usando un Tristar 3000, disponible también en Micromeritics Instrument Corp. Las áreas superficiales BET también se obtienen a partir del análisis de sorción de nitrógeno.

- 30 En todos los ejemplos que siguen, los API se cargaron en los materiales de sílice a través de una impregnación con disolvente. Antes de la carga, todos los materiales de sílice se secaron a 150 °C durante al menos 1 hora para eliminar el agua adsorbida físicamente. Posteriormente, los materiales de sílice se dejaron enfriar hasta la temperatura ambiente, tras lo cual se impregnaron manualmente con una solución concentrada (20-150 mg/ml) de API en cloruro de metileno. Después de la impregnación, las muestras se secaron a presión reducida (10⁻³ bar) durante al menos 4 horas para eliminar el disolvente.

- 35 El contenido total de API en los polvos de sílice cargados se determinó mediante la extracción del API desde los materiales de sílice usando metanol. Se pesó una cantidad pesada de forma exacta de sílice cargada con API en un matraz aforado de 20 ml y se enrasó con metanol. Después de 1 hora de equilibrado, la sílice se eliminó por filtración, y se analizó el API del filtrado usando cromatografía de líquidos de alta resolución con detección ultravioleta (HPLC-UV).

- 40 En los siguientes ejemplos, todos los polvos de sílice cargados estaban desprovistos de API cristalino, como se verificó usando una calorimetría diferencial de barrido (DSC).

- 45 En todos los ejemplos, el análisis de disolución *in vitro* se realizó dispersando una cantidad pesada de forma exacta de sílice cargada con API en un volumen fijo de medio de liberación, seguido de la recolección de múltiples muestras en unos puntos temporales predeterminados. Todas las muestras se filtraron a través de un filtro de 0,45 µm para separar las partículas de sílice o el fármaco precipitado, tras lo cual se analizó la concentración de API en el filtrado usando HPLC. Las condiciones específicas (en términos de dosis, volumen de medio, composición del medio) están especificadas para cada ejemplo individual.

- 50 Ejemplo 1 - Liberación de un modelo de compuesto poco soluble en agua (danazol) en líquido intestinal en ayunas simulado (FaSSIF) en condiciones de supersaturación

En este ejemplo, se dispersaron los polvos de sílice cargados con danazol indicados en la siguiente **Tabla 2** en

FaSSIF, en condiciones de supersaturación (es decir, en unas condiciones en las que la liberación completa de la carga de danazol está asociada con la generación de concentraciones que están en exceso de la solubilidad en equilibrio). Se dispersó una cantidad de polvo de sílice cargado equivalente a una dosis de 2 mg de danazol en 40 ml de FaSSIF.

5

Tabla 2 Contenido de danazol de los materiales de sílice cargados usados en el Ejemplo 1.

Sílice	Contenido total de danazol en el polvo de sílice cargado (% p/p)
1	9,1
2	12,3
3	12,1

La **FIG. 1** muestra gráficamente los perfiles de liberación *in vitro* con el tiempo de danazol a partir de las combinaciones ejemplares de sílice/danazol mostradas en la anterior **Tabla 2**. Como se muestra en la **FIG. 1**, el Ejemplo 1 ilustra que los tres materiales de sílice analizados eran capaces de liberar el danazol a unas concentraciones que estaban bastante en exceso de su solubilidad en equilibrio en FaSSIF (indicado por la línea discontinua en la **FIG. 1**).

10

Ejemplo 2 - Liberación de un modelo de compuesto poco soluble en agua (itraconazol) en líquido gástrico simulado en (SGF) en condiciones de supersaturación

15

En este ejemplo, se dispersaron los polvos de sílice cargados con itraconazol indicados en la siguiente **Tabla 3** en SGF, en condiciones de supersaturación (es decir, en unas condiciones en las que la liberación completa de la carga de itraconazol está asociada con la generación de concentraciones que están en exceso de la solubilidad en equilibrio). Se dispersó una cantidad de polvo de sílice cargado equivalente a una dosis de 2 mg de itraconazol en 20 ml de SGF.

20

Tabla 3 Contenido de itraconazol de los materiales de sílice cargados usados en el Ejemplo 2.

Sílice	Contenido total de itraconazol en el polvo de sílice cargado (% p/p)
1	20,1
2	19,7
3	16,8

La **FIG. 2** muestra gráficamente los perfiles de liberación *in vitro* con el tiempo de itraconazol a partir de las combinaciones ejemplares de sílice/ itraconazol mostradas en la anterior **Tabla 3**. Como se muestra en la **FIG. 2**, el Ejemplo 2 ilustra que los tres materiales de sílice analizados eran capaces de liberar el itraconazol a unas concentraciones que estaban bastante en exceso de su solubilidad en equilibrio en SGF (indicado por la línea discontinua en la **FIG. 2**).

25

Ejemplo 3 - Liberación de un modelo de compuesto poco soluble en agua (fenofibrato) en líquido intestinal en ayunas simulado (FaSSIF) en condiciones de sedimentación

30

En este ejemplo, se dispersaron los polvos de sílice cargados con fenofibrato indicados en la siguiente **Tabla 4** en FaSSIF, en condiciones de sedimentación (es decir, en unas condiciones en las que la liberación completa de la carga de fenofibrato está asociada con la generación de concentraciones que están por debajo de la solubilidad en equilibrio). Se dispersó una cantidad de polvo de sílice cargado equivalente a una dosis de 0,8 mg de fenofibrato en 20 ml de FaSSIF.

35

Tabla 4 Contenido de fenofibrato de los materiales de sílice cargados usados en el Ejemplo 3.

Sílice	Contenido total de fenofibrato en el polvo de sílice cargado (% p/p)
1	21,5
2	16,1
3	19,7

La **FIG. 3** muestra gráficamente los perfiles de liberación *in vitro* con el tiempo de fenofibrato a partir de las combinaciones ejemplares de sílice/ fenofibrato mostradas en la anterior **Tabla 4**. Como se muestra en la **FIG. 3**, el Ejemplo 3 ilustra que los tres materiales de sílice analizados eran capaces de liberar el fenofibrato a unas concentraciones que estaban bastante en exceso de disolución de la forma cristalina del fenofibrato en FaSSIF (indicado por la línea discontinua en la **FIG. 3**).

40

Ejemplo 4: Mezcla de dos sílices para obtener un perfil de liberación combinado

En este ejemplo, se dispersó una mezcla de los polvos de sílice cargados con danazol indicados en la siguiente **Tabla 5** en un medio que comprende una solución tamponada con fosfato complementada con un 0,5 % de Tween 80 (pH 6,5). Se dispersó una cantidad de polvo de sílice cargado equivalente a una dosis de 1 mg de danazol en 32 ml de medio.

45

50

En primer lugar, se cargó el danazol en los materiales de sílice individuales (sílice 2 y sílice 3), tras lo cual ambos polvos de sílice cargados se mezclaron en un cociente de 1:1. El perfil de liberación de la mezcla resultante es un reflejo de los perfiles de liberación de sus constituyentes individuales (**FIG. 4**). Dichas combinaciones de materiales de sílice permiten el ajuste fino del perfil de liberación de acuerdo con los requisitos de la solicitud.

Tabla 5 Contenido de danazol de los materiales de sílice cargados usados en el Ejemplo 4.

Sílice	Contenido total de danazol en el polvo de sílice cargado (% p/p)
2	22,4
3	22,3

La **FIG. 4** muestra gráficamente los perfiles de liberación *in vitro* con el tiempo de danazol a partir de la mezcla ejemplar de dos combinaciones diferentes de sílice/danazol mostradas en la anterior **Tabla 5**. Como se muestra en la **FIG. 4**, el Ejemplo 4 ilustra cómo pueden usarse dos sílices como una combinación, dando lugar así a un nuevo perfil de concentración-tiempo.

Aunque la invención se ha descrito con un número limitado de realizaciones, estas realizaciones específicas no pretenden limitar el alcance de la invención tal como se ha reivindicado y descrito de otra manera en el presente documento. Para los expertos habituales en la técnica puede ser evidente, tras la revisión de las realizaciones ejemplares del presente documento, que son posibles modificaciones, equivalentes y variaciones adicionales. Todas las partes y los porcentajes de los ejemplos, así como del resto de la memoria descriptiva, son en peso, a menos que se especifique lo contrario. Además, cualquier intervalo de números mencionado en la memoria descriptiva o en las reivindicaciones, tal como el que representa un conjunto particular de propiedades, unidades de medida, afecciones, estados físicos o porcentajes, pretende incorporar de manera literal en el presente documento de manera expresa a modo de referencia o de otra manera, cualquier número que se encuentre dentro de dicho intervalo, incluyendo cualquier subconjunto de números dentro de cualquier intervalo así mencionado. Por ejemplo, siempre que un rango numérico con un límite inferior, R_L , y un límite superior R_U , se desvele, se divulga específicamente cualquier número R que se encuentre dentro del intervalo. En particular, se divulgan específicamente los siguientes números R dentro del intervalo: $R = R_L + k(R_U - R_L)$, donde k es una variable que varía del 1 % al 100 % con un incremento del 1 %, por ejemplo, k es 1 %, 2 %, 3 %, 4 %, 5 % ... 50 %, 51 %, 52 % ... 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 %. Además, cualquier intervalo numérico representado por dos valores cualquiera de R , como se ha calculado anteriormente, también se divulga específicamente.

30

REIVINDICACIONES

1. Una composición que comprende un material biológicamente activo y un material de óxido inorgánico, en donde el material de óxido inorgánico comprende un material poroso no ordenado que comprende:
- 5 poros que tienen un diámetro medio de poro (APD), como se ha calculado, asumiendo unos poros cilíndricos, usando la ecuación diámetro de poro (Angstroms) = $40.000 \times PV / SA$, de entre 2,5 nm y 15,0 nm; poros que tienen un volumen de poro (PV), medido mediante porosimetría de nitrógeno de acuerdo con la ASTM D 4222083, de 0,5 cm³/g o mayor; y
- 10 un área superficial (SA) BET, medida mediante adsorción de nitrógeno de acuerdo con la ASTM D 3663-84 o DIN 66131, de 300 m²/g o mayor, estando el material biológicamente activo incorporado en el material de óxido inorgánico.
2. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el diámetro medio de poro es de entre 2,5 nm y 15,0 nm, o de entre 3,0 nm y 10,0 nm.
3. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, en donde el volumen de poro es de 0,6 cm³/g o mayor, o es de 0,7 cm³/g o mayor.
- 20 4. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el área superficial es de 350 m²/g o mayor, o es de 400 m²/g o mayor.
5. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde (i) el diámetro medio de poro es de entre 5,0 nm y 10,0 nm, (ii) el volumen de poro es de 0,7 cm³/g o mayor, y (iii) el área superficial es de 400 m²/g o mayor.
- 25 6. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde el material poroso no ordenado comprende además un área superficial específica es de 500 m²/g o mayor, o es de 600 m²/g o mayor.
- 30 7. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde el material poroso no ordenado posee una pérdida por calcinación de más del 4 % en peso, más del 5 % en peso, más del 6 % en peso o más del 7 % en peso, basado en el peso del material poroso no ordenado.
8. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde dicho material poroso no ordenado tiene un rango relativo de distribución de tamaños de los poros, definido como $(d_{85}-d_{30})/d_{50}$, de al menos 0,4 o al menos 1,0, en donde d_{50} es el diámetro de poro por debajo del cual reside el 50 % del volumen de poro para los poros de entre 2 y 60 nm (20 y 600 Angstrom), d_{30} es el diámetro de poro por debajo del cual reside el 30 % del volumen de poro para los poros de entre 2 y 60 nm (20 y 600 Angstrom), y d_{85} es el diámetro de poro por debajo del cual reside el 85 % en el volumen de poro para los poros de entre 2 y 60 nm (20 y 600 Angstrom).
- 35 40 9. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde el material de óxido inorgánico comprende dos o más tipos diferentes y característicos de material poroso no ordenado.
10. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde el material de óxido inorgánico comprende además al menos un material poroso ordenado.
- 45 11. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 que comprende además al menos un ingrediente de formulación de dosificación farmacéutica.
- 50 12. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en donde el material biológicamente activo comprende al menos un principio activo farmacéutico (API).
13. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en donde el material biológicamente activo comprende ezetimiba, tadalafilo o fenofibrato.
- 55 14. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en donde el material de óxido inorgánico comprende óxido de silicio.
- 60 15. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en donde el material de óxido inorgánico comprende dos o más tipos diferentes y característicos de material poroso, un primer material poroso que comprende al menos un tipo de material poroso no ordenado y un segundo material poroso que comprende al menos un tipo de material poroso ordenado.

FIG. 1

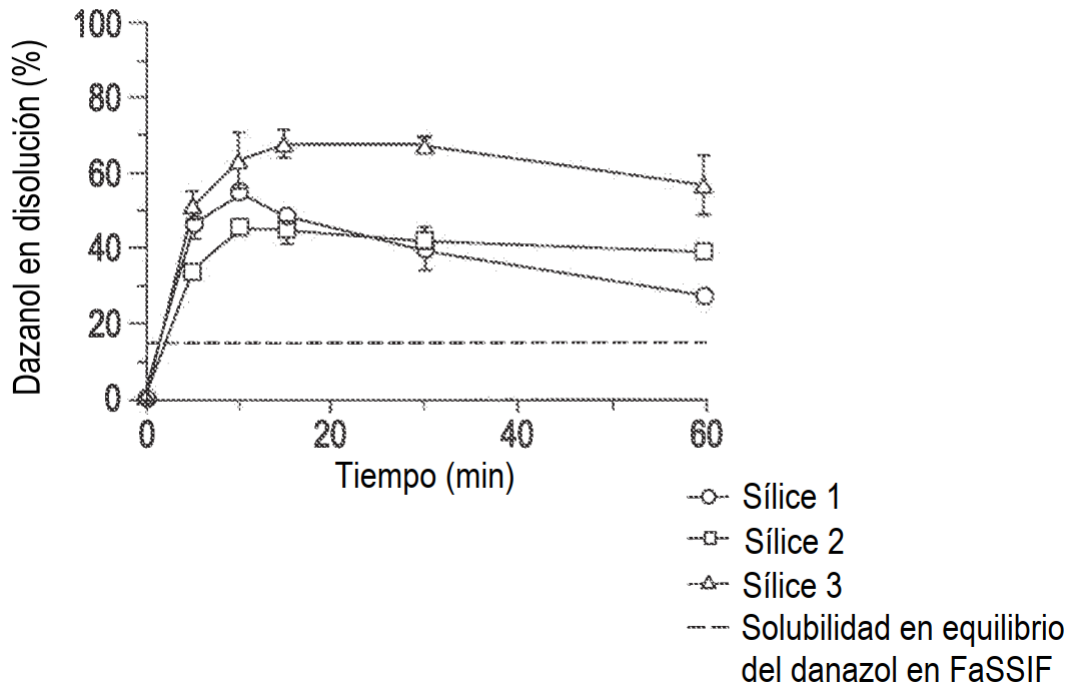


FIG. 2

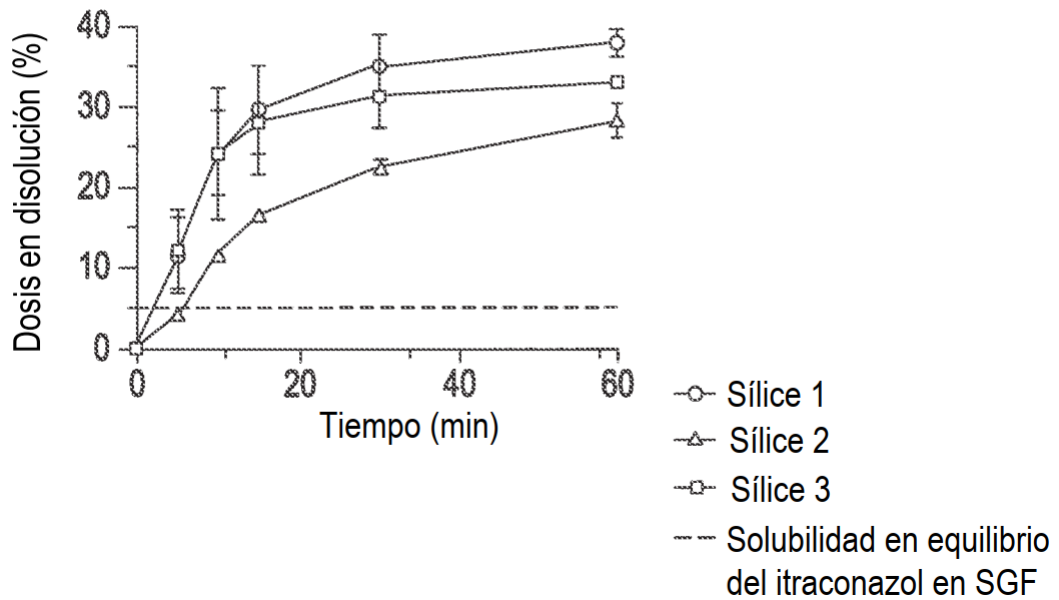


FIG. 3

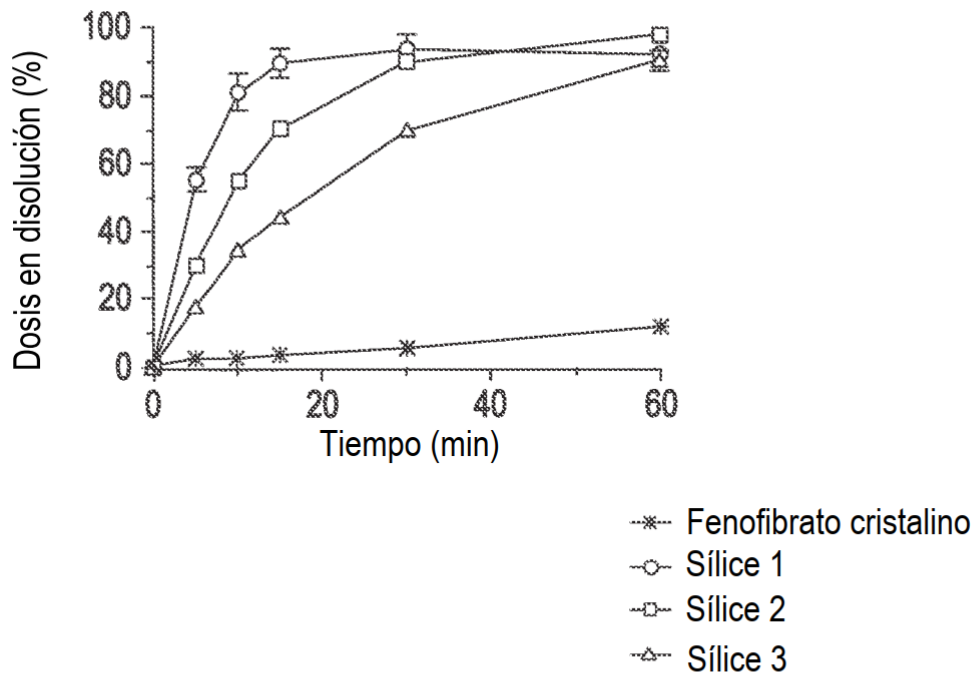


FIG. 4

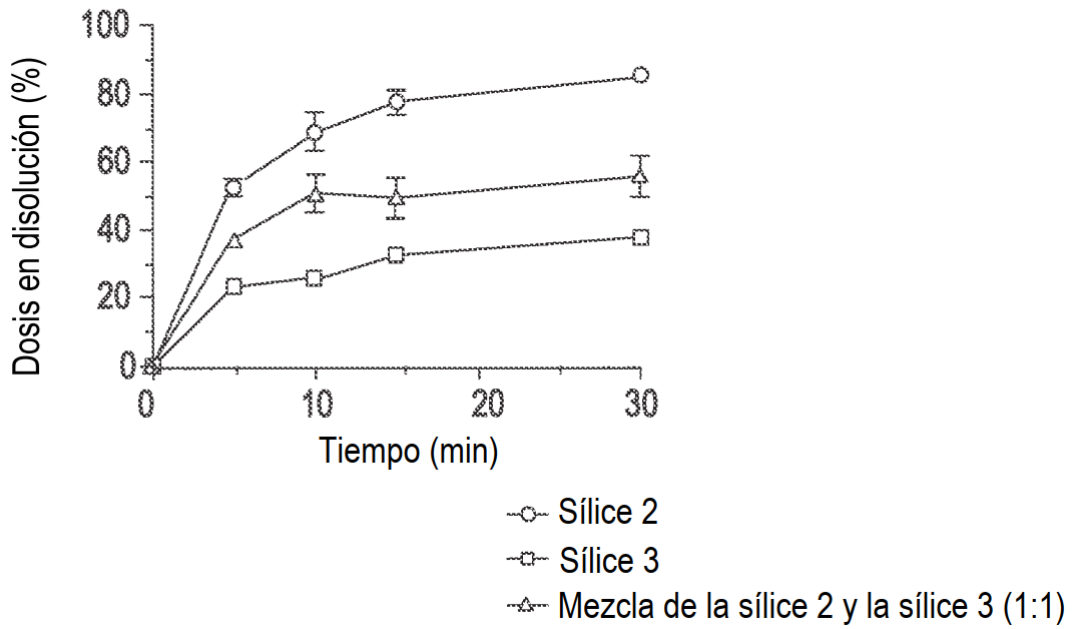


FIG. 5

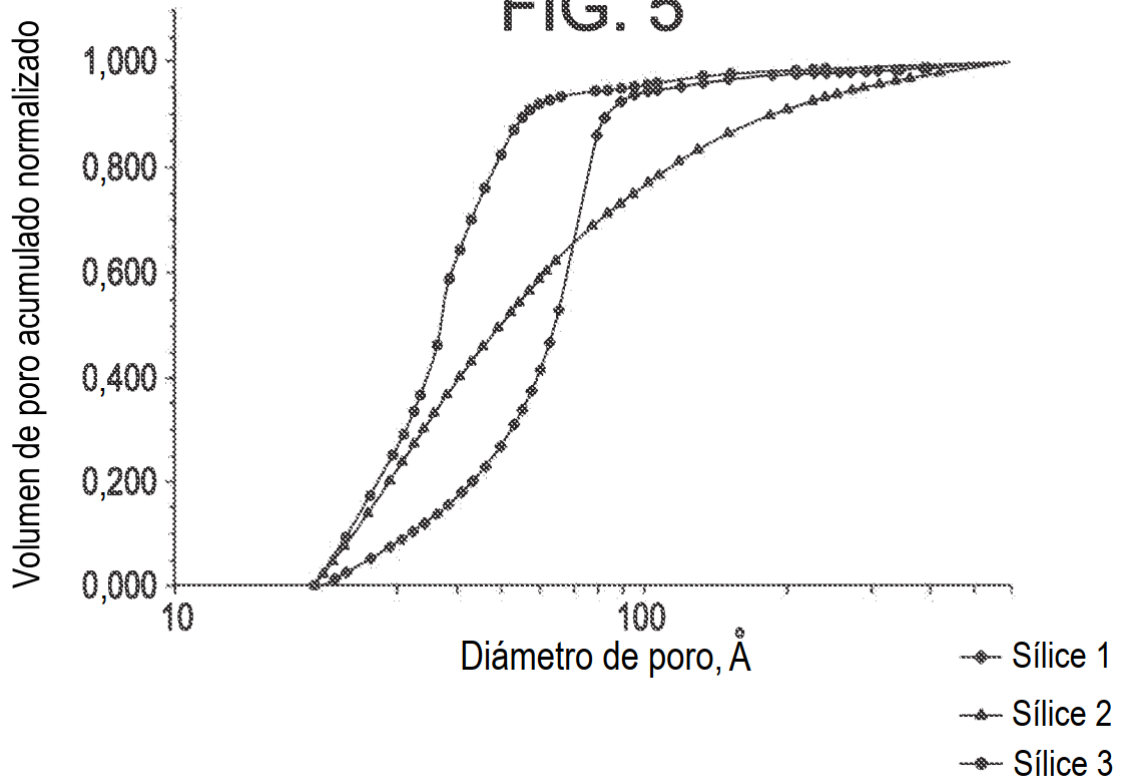


FIG. 6

Patrón de difracción XRD de la sílice de muestra 1

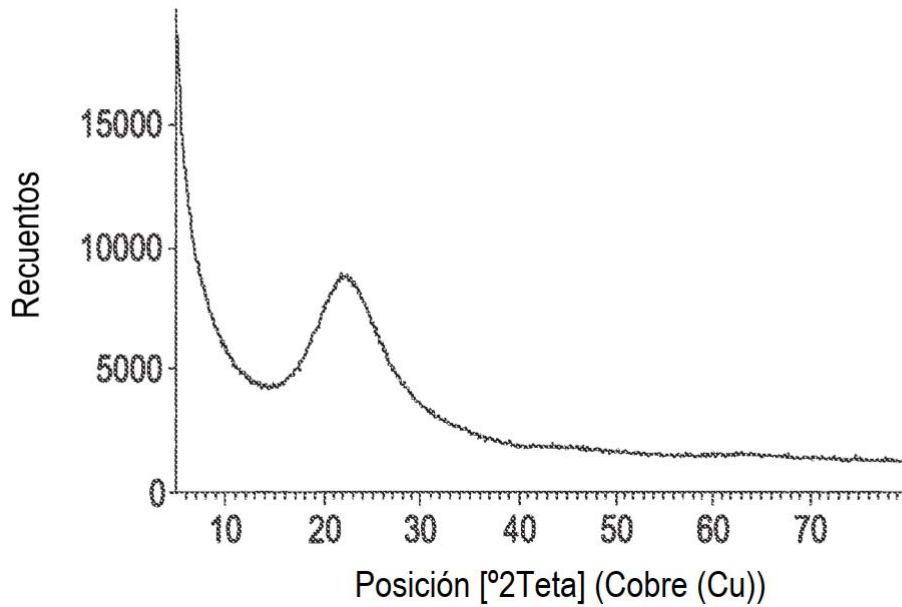


FIG. 7

Patrón de difracción XRD de la sílice de muestra 2

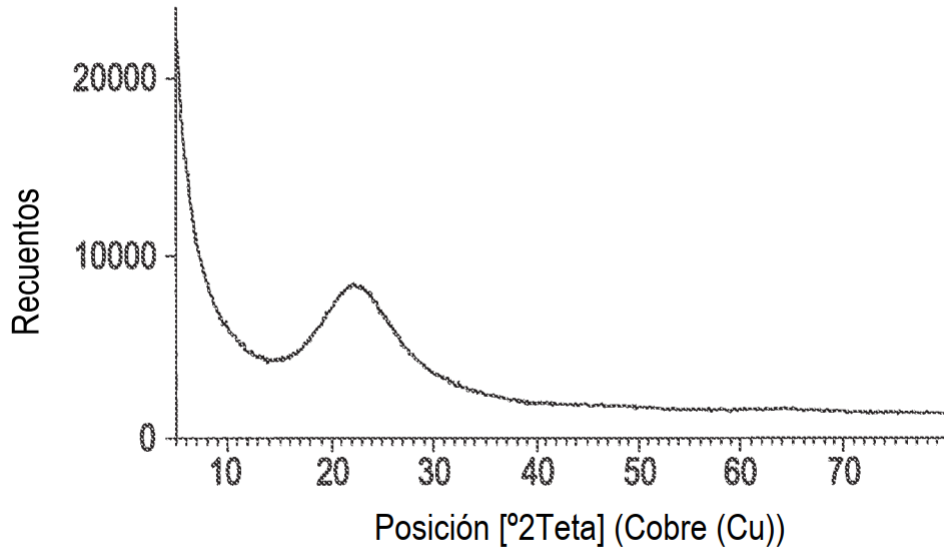


FIG. 8

Patrón de difracción XRD de la sílice de muestra 3

