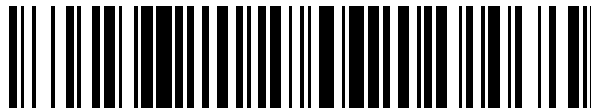


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 821 802**

51 Int. Cl.:

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 9/14 (2006.01)

A61K 9/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **19.07.2013 PCT/EP2013/065258**

87 Fecha y número de publicación internacional: **23.01.2014 WO14013044**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.07.2013 E 13747654 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.07.2020 EP 2874608**

54 Título: **Granulados secos de polvos de sílice mesoporosa**

30 Prioridad:

20.07.2012 GB 201212866

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

27.04.2021

73 Titular/es:

**FORMAC PHARMACEUTICALS N.V. (100.0%)
Gaston Geenslaan 1
3001 Leuven, BE**

72 Inventor/es:

**VAN SPEYBROEK, MICHIEL y
VERHEYDEN, LOES**

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 821 802 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

Granulados secos de polvos de sílice mesoporosa

5 Campo de la invención

Esta invención se refiere a granulados secos que comprenden sílices mesoporosas ordenadas sin cargar o cargadas con principio activo, así como formas farmacéuticas preparadas a partir de las mismas.

10 Antecedentes de la invención

Los materiales de sílice mesoporosa ordenada (SMO) muestran un conjunto de mesoporos uniformes de 2-50 nm de diámetro y muestran buena estabilidad hidrotérmica y química. Su volumen de poro relativamente grande y alta área de superficie específica producen una capacidad muy adsorbente, que por lo que el interés en el uso de materiales de SMO como portadores para la administración oral de fármacos está creciendo rápidamente.

Muchos de los fármacos desarrollados recientemente tienen mala solubilidad acuosa, lo que puede llevar a la disolución incompleta a través del aparato digestivo, produciendo biodisponibilidad oral baja y variable y, por tanto, respuesta clínica variable. Los materiales de SMO muestran gran potencial para aumentar la solubilidad aparente y velocidad de disolución de fármacos y candidatos a fármacos poco solubles en agua. Cuando un fármaco está atrapado dentro de los mesoporos de un material de SMO (la incorporación del fármaco en los poros habitualmente se realiza a través de técnicas de impregnación basadas en solvente), la cristalización de las moléculas del fármaco está muy impedida y esencialmente suprimida de modo que el fármaco se retiene en su forma amorfa. Esta supresión de la cristalización es un resultado del estrecho diámetro de los poros, que previene la formación de núcleos cristalinos. Por tanto, los materiales de SMO son muy eficaces en estabilizar el estado amorfo de fármacos. Las formulaciones amorfas se usan mucho para superar la biodisponibilidad limitada por solubilidad, ya que el estado amorfo tiene mayor energía libre y mayor solubilidad que el estado cristalino. Sin embargo, en muchos casos los fármacos amorfos se convierten espontáneamente de vuelta al estado cristalino de baja solubilidad durante el procesamiento o almacenamiento, lo que tiene impacto negativo en el rendimiento farmacéutico del producto farmacéutico. A este respecto, los materiales de SMO abren nuevas posibilidades ya que permiten la estabilización robusta del estado amorfo. Un segundo efecto que contribuye a la potenciación de la disolución es el aumento en el área de superficie del fármaco cuando se adsorbe sobre la superficie de la SMO. El estado amorfo del fármaco confinado y el aumento en área de superficie disponible para entrar en contacto con el medio de disolución ofrecen el potencial de aumentar mucho la solubilidad aparente y velocidad de disolución. Típicamente, cuando un material de SMO cargado con un fármaco poco soluble en agua se expone a un medio acuoso, la velocidad de liberación del material de SMO es significativamente más rápida que la velocidad de disolución del fármaco cristalino.

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 SBA-15, un material de sílice mesoporosa con una mesoestructura de panal hexagonal (p6mm) bidimensional ordenada.

El documento EP 1852393 describe materiales mesoporosos ordenados cargados con fármaco adecuados para aplicaciones de liberación inmediata.

El documento WO 2009/133100 divulga materiales mesoporosos ordenados preparados en condiciones ligeramente ácidas o neutras y su uso como vehículos para la liberación de fármacos.

Van den Mooter et al. en Journal of Pharmaceuticals Science (2011), Vol. 100(8), pp. 3411-3420 y en el documento WO2012/072580 describen que la presión requerida para comprimir materiales de sílice cargados con principio activo a un comprimido afectaba negativamente el rendimiento de tales materiales en que se observó una liberación de fármaco reducida del principio activo. Estos efectos negativos sobre la velocidad de liberación se evitaban añadiendo celulosa microcristalina y croscarmelosa de sodio que actuaban para proteger el material de SMO del colapso de poros tras la compresión.

El documento US 2011/244002 describe formulaciones que comprenden materiales de sílice mesoporosa y principios activos poco solubles en agua. En § 0085 se hace mención a gránulos, pero estos se preparan por granulación húmeda, es decir, por adición de agua o un solvente adecuado.

El documento US 2009/060816 divulga procesos para producir partículas de sílice mesoporosa finas por pulverización húmeda de partículas de sílice mesoporosa mientras está presente un tensioactivo en los mesoporos de las partículas de sílice; se puede usar como soporte para medicinas. En § 0098 se hace mención a la posibilidad para granular las partículas de sílice mesoporosa. No se hace mención de la granulación seca y de la posibilidad de granulados secos que contengan grandes cantidades de sílice mesoporosa.

65

El documento WO 2012/072580 se refiere a formulaciones comprimidas que comprenden sílice ordenada cargada con un principio activo en combinación con celulosa microcristalina y croscarmelosa de sodio. En este documento no se menciona la posibilidad de granulados que contengan grandes cantidades de sílice mesoporosa.

5 La mayoría de los productos farmacéuticos orales se suministran como formas farmacéuticas sólidas tal como comprimidos o cápsulas, y la capacidad para producir formas farmacéuticas sólidas estables y biodisponibles es por tanto un requisito clave para una nueva tecnología de administración de fármacos. La capacidad para fabricar cápsulas y comprimidos a escala clínica y comercial depende críticamente de la fluidez de la mezcla de polvo que se va a encapsular/formar en comprimidos. La fluidez se refiere a la capacidad de un polvo de fluir fuera de un recipiente o
 10 tolva y a través de canales o tuberías, y depende de muchos factores tal como la densidad aparente del polvo y el tamaño y la forma de las partículas de polvo. La fricción entre las partículas del polvo y las paredes de la tolva también puede reducir la fluidez. Una buena fluidez es un requisito esencial para rellenar cápsulas y la compresión de comprimidos. Los polvos deben fluir de forma reproducible en el armazón de la cápsula o el troquel de la máquina de comprimidos para asegurar uniformidad de contenido, disgregación y disolución reproducibles. La fluidez es un atributo de calidad crítico de un polvo que se va a encapsular o formar en comprimidos. Una manera en general aceptada de evaluar el flujo de polvo con pequeños volúmenes de muestra es usar el Índice de Carr (también: el Índice de Compresibilidad o Índice de Compresibilidad de Carr). El índice de Carr (IC) se calcula mediante la fórmula $IC = 100 \times (1 - \rho_b / \rho_t)$, donde ρ_b es la densidad aparente de un polvo libremente asentado, y ρ_t es la densidad tras compactación del polvo. La tabla 1 clasifica las características de flujo en relación al índice de Carr. Un índice de Carr mayor de 25
 15 se considera que es indicativo de mala fluidez.
 20

Tabla 1: Clasificación de flujo de polvo usando el índice de Carr como se describe el la Farmacopea de los Estados Unidos capítulo <1174> *Flujo de Polvo*

Índice de Carr (%)	Carácter del flujo
≤ 10	Excelente
11-15	Bueno
16-20	Regular
21-25	Pasable
26-31	Malo
32-37	Muy malo
≥ 38	Muy, muy malo

25 Las propiedades de los materiales de SMO como se fabrican presentan desafíos de fluidez sustanciales. Debido a su naturaleza porosa, los materiales de SMO (cargados con fármaco, así como sin cargar) tienen una densidad muy baja. Además, las partículas de tales materiales son pequeñas y en la mayoría de los casos de forma no esférica. La combinación de baja densidad aparente, pequeño tamaño de partícula y morfología no esférica explica por qué los materiales de SMO tanto cargados con fármaco como sin cargar muestran fluidez muy mala. Esto hace estos materiales poco aptos para procesamiento a gran escala tal como en compresión directa.

30 Las características de flujo y propiedades de compactación de mezclas de polvo farmacéuticas se pueden mejorar al convertir partículas finas en entidades multiparticuladas mayores -un proceso conocido como granulación. Los procesos de granulación se pueden subdividir en dos clases: granulación húmeda y granulación seca. En la granulación húmeda, se forman gránulos mezclando polvos en presencia de un líquido de granulación, típicamente agua o alcoholes en el que se disuelve o dispersa un aglutinante, típicamente un polímero. La formación de gránulos se produce mediante la formación de puentes líquidos entre partículas primarias. Después de la granulación, la fase líquida se elimina por secado, lo que da lugar a gránulos que consisten en las partículas de polvo primarias mantenidas juntas por el aglutinante.

35 En la granulación seca no se usan líquidos, por ejemplo, porque el producto que se va a granular es sensible a la humedad. En este proceso las partículas de polvo se comprimen, lo que aumenta el área de la superficie de contacto entre las partículas de polvo fomentando de esta manera la formación de enlaces interpartícula. Habitualmente la presión es en sí misma insuficiente para inducir la unión adecuada de partículas, en cuyo caso se puede incorporar un aglutinante (por ejemplo, celulosa microcristalina) en la mezcla de polvo. Otros excipientes que se pueden incluir en las mezclas de polvo incluyen disgregantes (por ejemplo, croscarmelosa), rellenos (por ejemplo, lactosa) y lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio).
 40

45 La granulación en seco se puede realizar a través de dos procesos. En un proceso conocido como precompresión, la mezcla de polvo se comprime en una máquina de compresión excéntrica o giratoria para producir comprimidos grandes (lingotes), que posteriormente se muelen y tamizan para obtener gránulos de cierto tamaño de partícula. En un segundo proceso conocido como compactación con rodillos, la mezcla de polvo se alimenta a través de dos rodillos que giran en dirección contraria a las agujas del reloj, para producir compactos de tipo lámina o cinta que se muelen y tamizan al tamaño de partícula deseado. Algunas veces el proceso puede requerir etapas de compactación repetidas para obtener el punto final granular apropiado.
 50
 55

En particular, en la compactación con rodillos un porcentaje del producto en polvo habitualmente no se compacta y tras desmenuzar, el granulado resultante puede tener una porción demasiado grande de finos. En ese caso, el granulado resultante no tendrá las propiedades requeridas tal como, por ejemplo, las características de flujo requeridas para el procesamiento apropiado a comprimidos. En ese caso se puede requerir un proceso de tamizado para eliminar los finos excesivos, que se pueden reprocesar en una etapa de compactación adicional. En algunos casos no será necesario compactar la mezcla completa y los gránulos obtenidos se pueden mezclar de vuelta con el resto de los ingredientes de la fórmula.

Se pueden añadir lubricantes para evitar que el/los material(es) que se comprime(n) se pegue(n) a los punzones. Los lubricantes comúnmente usados incluyen estearato de magnesio, estearato de calcio y estearil fumarato de sodio. Tales lubricantes se incluyen típicamente en tal cantidad que la concentración en el producto final hecho comprimidos es menor del 1% en peso. También se pueden añadir aglutinantes para mejorar la adhesión interpartícula. También se pueden añadir disgregantes. Se pueden añadir lubricantes, aglutinantes y disgregantes antes, después de la granulación, o ambos.

En el caso de materiales de SMO cargados con fármaco, la granulación seca es preferida sobre la granulación húmeda, ya que el contacto con agua u otros sistemas de solventes usados en la granulación húmeda puede producir la extracción del fármaco de los poros de la SMO, que a su vez puede producir cristalización del fármaco y rendimiento farmacéutico reducido. Aunque la granulación seca evita este riesgo relacionado con el solvente de la cristalización del fármaco, presenta un desafío diferente en que la presión puede llevar al colapso de los poros de la SMO. El colapso de los poros puede a su vez afectar negativamente la capacidad de carga de principio activo, las características de liberación y la estabilidad física de los gránulos secos de SMO. La granulación seca de materiales de SMO, por tanto, se tiene que realizar a presiones relativamente bajas, lo que es desfavorable para obtener una unión adecuada de partículas de modo que en compensación se necesita añadir aglutinantes.

Sin embargo, es importante minimizar el nivel de excipientes adicionales (por ejemplo, aglutinantes y disgregantes) en una mezcla de polvo de granulación seca para minimizar el tamaño de la forma farmacéutica final. A los pacientes en general les desagrada tener que tragar formas farmacéuticas demasiado grandes, que en particular es el caso en ciertos grupos de pacientes tal como niños o los mayores. Esto contribuye a la comodidad del paciente cuando toma la medicina recetada y, por tanto, al cumplimiento terapéutico. Donde se necesita administrar cantidades mayores del principio activo, minimizar el tamaño de las formas farmacéuticas orales evita la necesidad de múltiples administraciones, produciendo idealmente un producto farmacéutico que requiere ingesta de solo una única cápsula o comprimido por administración.

Por tanto, hay una necesidad para proporcionar granulados secos de materiales de SMO con buenas características de fluidez y con cantidades limitadas de excipientes adicionales. Hay una necesidad adicional para proporcionar formas farmacéuticas orales tal como comprimidos o cápsulas, basadas en granulados secos cargados con fármaco de materiales de SMO de los que la liberación del fármaco está dentro de límites aceptables.

Compendio de la invención

Se ha encontrado ahora que se pueden obtener granulados secos de SMO, así como granulados secos de SMO cargada con principio activo con volumen limitado y fluidez mejorada por granulación seca usando una cantidad limitada de excipientes adicionales. La mezcla de SMO y excipientes o la mezcla de SMO cargada con principio activo y excipientes primero se compacta y después se rompe, por ejemplo, por molido. La granulación seca de SMO o de SMO cargada con principio activo según la presente invención se puede llevar a cabo a presiones relativamente bajas sin la necesidad de añadir grandes cantidades de ingredientes para mejorar la adhesión de las partículas tal como aglutinantes. Los granulados resultantes contienen cantidades limitadas de excipientes adicionales. La porosidad de la SMO se mantiene intacta y la estabilización física y la liberación de los principios activos se mantienen.

Los procesos de granulación seca de la invención producen fluidez mejorada, con dilución mínima (adición mínima de otros excipientes). Las características de liberación de los gránulos secos preparados de materiales de SMO cargados con principio activo o de gránulos secos preparados de SMO sin cargar, que se han cargado posteriormente con un principio activo, están dentro de límites aceptables. En comparación con materiales de SMO cargados con principio activo no granulados, las características de liberación se retienen, en particular las características de liberación inmediata se retienen. En el último caso, los materiales de SMO cargados con fármaco granulados son adecuados para formas farmacéuticas de liberación inmediata.

Por tanto, en un aspecto, la presente invención se refiere a un granulado seco que comprende desde el 50% al 100% p/p de sílice mesoporosa ordenada que tiene una disposición bidimensional hexagonalmente ordenada de poros cilíndricos de tamaño uniforme de 4 a 14 nm, o de 5-14 nm, en particular de 6-14 nm; un volumen de poro en el intervalo de 0,8-1,2 ml/g, o de 0,9-1,1 ml/g, y un área de superficie específica en el intervalo de 500-1000 m²/g, o de 700-1000 m²/g, en donde dicha sílice mesoporosa ordenada está cargada con un ingrediente biológicamente activo que tiene un peso molecular en el intervalo de aproximadamente 200 hasta aproximadamente 1.000 (dalton), en particular en el intervalo de aproximadamente 200 hasta aproximadamente 800 y excipientes opcionales hasta el 100%

5 p/p, teniendo dicho granulado seco un índice de Carr de igual a o menor que 25. Los excipientes opcionales pueden comprender uno o más de un disgregante, un aglutinante, un lubricante, un relleno, u otros excipientes. En formas de realización particulares, el granulado seco contiene desde el 3 al 30% de un aglutinante. En formas de realización particulares, el granulado seco contiene desde el 1 al 10% de un disgregante. En formas de realización particulares, el granulado seco contiene desde el 0,5 al 2% de un lubricante.

En formas de realización particulares del granulado seco previsto en el presente documento la sílice mesoporosa ordenada está cargada con un ingrediente biológicamente activo poco soluble.

10 En formas de realización particulares del granulado seco previsto en el presente documento la sílice mesoporosa ordenada es una disposición bidimensional hexagonalmente ordenada de poros cilíndricos de tamaño uniforme de 6 a 10 nm.

15 Esta invención también se refiere a un proceso para preparar un granulado seco, tal como los especificados en el presente documento, en donde una mezcla de SMO cargada con un ingrediente farmacéuticamente activo y excipientes opcionales se somete a presión. La compactación se puede lograr por precompresión usando troqueles apropiados o por compactación con rodillos, ambos seguidos por molido del material compactado a gránulos. Los gránulos así preparados se pueden tamizar para seleccionar el intervalo de tamaño de partícula deseado.

20 En una forma de realización, el granulado seco preparado de material de SMO sin cargar se carga posteriormente con un principio activo.

25 En formas de realización particulares, el proceso comprende someter una mezcla de sílice mesoporosa ordenada cargada con un ingrediente biológicamente activo y excipientes opcionales a presión que está en el intervalo de 30 a 50 MPa. En formas de realización particulares, el proceso comprende una etapa de compactación mediante compresión 30 usando troqueles que forman así un comprimido, o por compactación con rodillos, opcionalmente seguido por molido del material compactado. En formas de realización particulares del proceso, el granulado seco preparado de esta manera se tamiza a un intervalo de tamaño de partícula deseado.

30 En aún un aspecto adicional, la presente invención se refiere a una forma farmacéutica sólida que comprende el granulado seco como se especifica en el presente documento.

35 En una forma de realización la forma farmacéutica sólida es un comprimido. En formas de realización adicionales el comprimido se obtiene por compresión de una mezcla de granulado seco, como se especifica en el presente documento, con uno o más excipientes. En una forma de realización, los últimos se pueden seleccionar de croscarmelosa de sodio, celulosa microcristalina, lactosa y estearato de magnesio, o combinaciones de los mismos.

40 En otra forma de realización, la forma farmacéutica sólida es una cápsula que se rellena con granulado seco como se prevé en el presente documento, en donde el granulado seco se carga opcionalmente con un principio activo. El granulado seco, el principio activo, así como la carga puede ser como se especifica en el presente documento.

En una forma de realización, la composición es una composición farmacéutica.

45 En formas de realización particulares, la forma farmacéutica sólida prevista en el presente documento es para liberación inmediata.

50 Según esto, la solicitud también proporciona formas farmacéuticas sólidas del granulado seco cargado con un principio activo como se describe en el presente documento para uso en un método de tratamiento de una enfermedad, en donde el método requiere liberación inmediata de dicho principio activo.

Descripción de las figuras

55 Figura 1: Perfiles de liberación in vitro (n = 3; media ± desviación estándar) de polvos de SMO-7 cargados sin comprimir (□) y gránulos (Δ); % de liberación del fármaco en solución en función del tiempo; SMO-7 se describe en el ejemplo 1; (A) Itraconazol registrado en HCl 0,01 N suplementado con el 1% de lauril sulfato de sodio. (B) Fenofibrato registrado en tampón fosfato 50 mM suplementado con 25 mM de laurilsulfato de sodio. (C) Carbamazepina registrada en tampón fosfato 50 mM suplementada con el 0,5% de lauril sulfato de sodio.

60 Figura 2: Perfil de liberación in vitro de gránulos preparados de SMO7 cargada con fenofibrato; % de liberación de fenofibrato en solución (n = 3; media ± desviación estándar) en función del tiempo.

Descripción adicional de la invención

65 Como se usa en el presente documento, se pretende que el singular incluya el plural y viceversa, se pretende que el plural incluya el singular. Por ejemplo, el término "un" incluye "uno o más" y el término "uno o más" incluye "un". Se

pretende que cualquier característica descrita en relación a un aspecto o forma de realización particular sea aplicable a uno o más de otros aspectos o formas de realización descritos en el presente documento.

5 Se pretende que los términos “principio farmacéutico activo” y “fármaco” sean equivalentes. Los fármacos pueden ser para uso humano o veterinario. Los principios farmacéuticos activos comprenden moléculas sintéticas, biomoléculas, anticuerpos, y similares.

10 Los términos “comprimido” o “formulación de comprimido” se refieren a cualquier forma farmacéutica sólida comprimida de un principio activo a un ser humano o animal de sangre caliente. Los comprimidos pueden ser para la administración por vía oral, sublingual, rectal, vaginal o por implantación. Puede tomar cualquier forma o tamaño conocido en las técnicas farmacéuticas, tal como redonda, oblonga, en forma de cápsula o cualquier otra forma conocida, e incluye comprimidos oblongos, minicomprimidos, microcomprimidos, y similares. Si se desea, se puede recubrir un comprimido con un recubrimiento.

15 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 está implicada 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, o en el intervalo de 5 nm a 12 nm.

20 Cuando 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 (por ejemplo, uno o dos), en particular que tienen un nivel de orden estructural. En una forma de realización el término “ordenada” se refiere a conjuntos ordenados de mesoporos con tamaño y morfología de poro regular.

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

30 Una SMO sin cargar o una SMO cargada con principio activo es un material de densidad muy baja que muestra propiedades de flujo muy malas que hacen difícil manejarla y procesarla. El índice de Carr de tales materiales es siempre mayor de 25 y típicamente es mayor de 35.

35 Según la presente invención la SMO sin cargar o SMO cargada con principio activo se compacta para formar un granulado seco, en particular se compacta a aproximadamente de 1,5 a 3 veces, en particular a aproximadamente dos veces, su densidad tras asentamiento original.

40 La mezcla de SMO y excipientes o la mezcla de SMO cargada con principio activo y excipientes se puede compactar primero por precompresión para formar comprimidos grandes (lingotes) o por compactación con rodillos para formar placas o láminas. En esta etapa de compactación la mezcla se somete a una presión que puede estar en el intervalo de 20 a 300 MPa, en particular en el intervalo de 20-100 MPa, preferiblemente en el intervalo de 30-50 MPa, más preferiblemente en el intervalo de 30-40 MPa, por ejemplo, aproximadamente 35 MPa. En el caso de compactación con rodillos, la tensión mecánica aplicada al polvo también se puede expresar como la fuerza de compactación específica, es decir, la fuerza de compactación por unidad de longitud de anchura del rodillo. Dicha fuerza puede estar en el intervalo de 1 a 10 kN/cm, o de 2 a 5 kN/cm. Los compactos se rompen después, por ejemplo, por molido. La compactación se puede llevar a cabo en una prensa de comprimidos excéntrica o giratoria o en un compactador de rodillos. El granulado seco resultante se puede tamizar para producir un granulado seco en forma de un polvo de tamaño de partícula deseado.

50 En un aspecto alternativo, la presente invención se refiere a un granulado seco que comprende desde el 50% al 100% p/p de sílice mesoporosa ordenada opcionalmente cargada con un ingrediente biológicamente activo y excipientes opcionales hasta el 100% p/p, dicho granulado seco tiene una densidad tras asentamiento de al menos 0,3 g/ml. En ciertas formas de realización, la densidad tras asentamiento puede ser al menos 0,4 g/ml, o puede ser al menos 0,5 g/ml. En una forma de realización, el granulado seco de la invención puede tener una densidad que es menor de 0,8 g/ml, o menor de 0,7 g/ml, o menor de 0,6 g/ml. En ciertas formas de realización, el granulado seco de la invención puede tener una densidad que está en el intervalo de las densidades tras asentamiento mínima y máxima mencionadas en el presente documento, en particular en el intervalo de 0,3 g/ml a 0,8 g/ml, o de 0,4 g/ml a 0,6 g/ml.

60 El granulado seco de la invención puede comprender desde el 50% al 100% p/p de sílice mesoporosa ordenada cargada con un ingrediente biológicamente activo. En una forma de realización, el granulado seco de la invención puede comprender desde el 60% al 90% p/p, o desde el 70% al 90%, o desde el 75% al 85%, por ejemplo, aproximadamente el 80%, de sílice mesoporosa ordenada cargada con un ingrediente biológicamente activo y excipientes opcionales hasta el 100%, en donde cualquier porcentaje en este párrafo es p/p.

65 Los granulados secos de la invención además de la SMO cargada pueden comprender uno o más excipientes opcionales, que se pueden seleccionar de uno o más de un aglutinante, un disgregante, un relleno, un lubricante y otros excipientes.

El aglutinante puede estar presente en el granulado seco en una cantidad que está en el intervalo desde el 5 al 50%, o desde el 10 al 30%, o desde el 15 al 20%, por ejemplo, aproximadamente el 15%. Preferiblemente el aglutinante puede estar presente en el granulado seco en una cantidad que está en el intervalo desde el 2 al 30%, o desde el 3 al 30%, o desde el 3 al 20%, o desde el 3 al 10%. El disgregante puede estar presente en el polvo compactado de flujo libre en una cantidad que está en el intervalo desde el 0 al 20%, o desde el 0,5 al 15%, o desde el 1 al 10%, o desde el 2 al 8%, por ejemplo, aproximadamente el 5%. El lubricante puede estar presente en una cantidad que está en el intervalo desde el 0 al 3% o desde el 0 al 2% o desde el 0,5 al 2%, por ejemplo, aproximadamente el 1%. El relleno puede estar presente en una cantidad que está en el intervalo desde el 0 al 30%, o desde el 0 al 20%, o desde el 10 al 30%. Otros excipientes pueden estar presentes en cantidades que completen el 100%. Todos los porcentajes en este párrafo son p/p.

Se ha encontrado que los granulados secos de la invención que contienen un aglutinante, en particular en una cantidad como se especifica en el presente documento, muestran buenos resultados en términos de cohesión y características de flujo. Tales granulados pueden tener un índice de Carr menor de 25, o menor de 20, o menor.

Además, se ha encontrado que los granulados secos de la invención que contienen un disgregante, en particular en una cantidad como se especifica en el presente documento, muestran buenos resultados en términos de características de liberación del principio activo cargado sobre o en la sílice mesoporosa. Tales granulados pueden mostrar liberación inmediata del principio activo con características de liberación como se especifica adicionalmente en el presente documento.

Los aglutinantes que se pueden usar incluyen celulosa microcristalina misma, celulosa microcristalina modificada y mezclas de celulosa microcristalina con otros ingredientes, tal como celulosa microcristalina silicificada. En una forma de realización, el aglutinante es celulosa microcristalina.

Los ejemplos de los productos de celulosa microcristalina que se pueden usar incluyen:

- la serie Avicel™ de productos disponible de FMC BioPolymer, en particular Avicel DG™; Avicel PH 10™, Avicel PH 102™; Avicel PH 105™, Avicel PH 301™; Avicel PH 302™
- 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
- los productos de celulosa microcristalina disponibles de DFE bajo el nombre comercial Pharmacel™, en particular Pharmacel™ 105, Pharmacel™ 101
- los productos de celulosa microcristalina disponibles Blanver, en particular Tabulosa (Microcel)™ 101, Tabulosa (Microcel)™ 103
- los productos de celulosa microcristalina disponibles de Ashai Kasei Corporation, tal como Ceolus™ PH-F20JP, Ceolus™ PH-101, Ceolus™ PH-301, Ceolus™ KG-802, Ceolus™ KG-1000.

Los disgregantes que se pueden usar incluyen:

- las povidonas entrecruzadas disponibles de BASF, tal como Kollidon™ CL, Kollidon™ CL-M, Polyplasdone™ XL, Polyplasdone™ XL-M
- los productos de croscarmelosa de sodio tal como Ac-di-sol™ de FMC Biopolymer
- los productos de glicolato sódico de almidón tal como Explotab™ de JRS Pharma

En una forma de realización, el disgregante es croscarmelosa de sodio.

Los rellenos que se pueden usar incluyen:

- lactosa, en particular los materiales disponibles bajo el nombre comercial Pharmatose™, o Supertab™21AN, Supertab™24AN, Supertab™11SD
- fosfato de calcio dibásico, carbonato de calcio, sacarosa, glucosa, manitol, sorbitol

En una forma de realización, el relleno es lactosa.

Los lubricantes que se pueden usar incluyen estearato de calcio, estearil fumarato de sodio o, preferiblemente, estearato de magnesio.

Se pueden usar varios materiales de SMO en la invención. Los materiales de SMO que se pueden usar son los preparados por polimerización de un precursor de sílice tal como ortosilicato de tetraetilo en presencia de un molde, por ejemplo, una sal de amonio cuaternario tal como bromuro de cetiltrimetilamonio o un tensioactivo no iónico tal como copolímero en bloque de poli(óxido de etileno)-poli(óxido de propileno)-poli(óxido de etileno).

Los materiales de SMO se pueden obtener uniendo precursores de sílice usando moléculas molde orgánicas que dirigen la estructura tal como tensioactivos 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 tetraetilo (TEOS), ortosilicato de tetrametilo (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 habitualmente se eliminan mediante una etapa de calcinación a temperaturas aumentadas, tal como por encima de 400°C, o por encima de 500°C, por ejemplo, a 500°C, o alternativamente por extracción usando solventes que disuelven las moléculas molde orgánicas que dirigen la estructura.

De interés son las 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 proporcionar 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 2 hasta aproximadamente 10 nm, o de aproximadamente 3 hasta aproximadamente 10 nm, o de aproximadamente 3 hasta aproximadamente 8 nm, o aproximadamente 4 hasta aproximadamente 8 nm, o de aproximadamente 4 hasta aproximadamente 7 nm. Las sílices mesoporosas ordenadas para uso en la presente invención pueden tener un diámetro de poro que está 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. En una forma de realización, las sílices mesoporosas ordenadas no tienen grupos hidroxilo funcionalizados en los poros.

Las sílices mesoporosas ordenadas que se pueden usar en la invención incluyen 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 tienen estructuras porosas con áreas de superficie de Brunauer-Emmett-Teller (BET) altas que pueden estar 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 2D ordenada 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, puede ser menor de aproximadamente 0,65 y preferiblemente menor de aproximadamente 0,60. La proporción de sílice Q3 respecto a Q4 se puede medir por RMN MAS Si. La sílice Q3 es un átomo de silicio unido con tres puentes O-Si y que tiene un grupo hidroxilo libre. Una sílice Q4 es un átomo de silicio unido con cuatro puentes O-Si y que no tiene grupo hidroxilo libre. Los materiales de COK-12 se pueden obtener de los mismos materiales de partida que los materiales de SBA-15, pero usando 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 5,5-7, o pH 6-7. 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. Para una descripción más detallada de la preparación de tales materiales 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 700-1000 m²/g. El espesor de la pared puede ser como se ha especificado anteriormente.

La presente invención se refiere a materiales de sílice mesoporosa ordenada que están sin cargar o cargados 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" e "incorporado" en este contexto se pretende que sean equivalentes. Los materiales de SMO "sin cargar" no contienen un principio activo adsorbido en su superficie.

Los materiales de SMO o los granulados sin cargar se pueden cargar con uno o con dos o más principios activos.

5 El ingrediente biológicamente activo que se va a incorporar en la sílice mesoporosa ordenada se lleva a un tamaño de modo que pueda ajustarse 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 12 nm, o por debajo de 10 nm, o por debajo de 7 nm, o por debajo de 5 nm, o por debajo de 2 nm. En una forma de realización, el principio activo tiene un peso molecular en el intervalo de 200 a 1.000 (dalton), en particular en el intervalo de 200 a 800.

10 El ingrediente biológicamente activo para uso en la invención puede ser muy ligeramente soluble o prácticamente insoluble en agua o medios acuosos, en particular medios acuosos fisiológicos. Según el manual, *Pharmaceutics* (M.E. Aulton), se define cualquier solubilidad en solvente 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).

15 El ingrediente biológicamente activo para uso en la presente invención puede pertenecer a las denominadas clases II y IV BCS. El Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (BCS) clasifica las sustancias farmacéuticas 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.

20 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, de otra manera tiene baja solubilidad. Una sustancia farmacéutica se considera muy permeable cuando se determina que el grado de absorción en seres humanos es mayor del 90% de la dosis administrada, de otra manera se considera que tiene baja permeabilidad.

25 Los fármacos de clase II BCS incluyen, por ejemplo, antifúngicos, tal como itraconazol, fluoconazol, terconazol, ketoconazol, 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).

35 Los ejemplos de fármacos de clase IV BCS incluyen acetazolamida, furosemida, tobramicina, cefuroxima, alopurinol, dapsona, doxiciclina, paracetamol, ácido nalidíxico, clorotiazida, tobramicina, ciclosporina, tacrolimus, y paclitaxel.

40 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, daunorubicina, 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.

50 El término "principio activo" también abarca fragmentos de anticuerpos pequeños. Los últimos incluyen 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 nanocuerpos. También están abarcadas moléculas pequeñas de ácido oligonucleico o péptidos tal como aptámeros, por ejemplo, aptámeros de ADN, aptámeros de ARN o aptámeros peptídicos.

55 Los materiales de sílice mesoporosa ordenada se pueden cargar con un ingrediente farmacéuticamente activo 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. Los mismos métodos se pueden usar para cargar granulados secos preparados a partir de SMO sin cargar.

60 La liberación de un ingrediente biológicamente activo de los granulados secos de materiales de SMO cargados con el mismo puede permanecer sin cambios o puede permanecer dentro de límites aceptables en comparación con la liberación de materiales de SMO no compactados cargados en un ingrediente biológicamente activo, cuando se ensayan con una prueba de disolución farmacéutica estándar. El término "dentro de límites aceptables" significa que la liberación del ingrediente biológicamente activo es suficiente para ejercer el efecto farmacológico deseado u otro. En una forma de realización, este término significa que la cantidad del ingrediente biológicamente activo de granulados secos de SMO cargada liberada después de un periodo de, por ejemplo, aproximadamente 60 minutos, o

aproximadamente 30 minutos, muestra una diferencia del 20%, o una diferencia del 10%, o una diferencia del 5%, cuando se compara con la liberación del fármaco de SMO cargada no granulada, en donde cada % es p/p.

5 El ingrediente farmacéuticamente biológicamente activo se puede liberar del granulado seco de la invención, así como de formas farmacéuticas preparadas del mismo de una manera controlada (liberación controlada). Preferiblemente, el ingrediente biológicamente activo se puede liberar del granulado seco de la invención, así como de formas farmacéuticas preparadas del mismo en un periodo de tiempo corto que cumple con la liberación inmediata. El término "liberación inmediata" en este contexto significa, por ejemplo, una liberación de al menos el 30%, o al menos el 40%, o al menos el 50%, o al menos el 60%, o al menos el 70%, o al menos el 80%, o al menos el 90%, del fármaco en
10 condiciones fisiológicas (pH, temperatura), en un periodo corto de tiempo tal como en 4 horas, o en 3 horas, o en 2 horas, tal como en 60 minutos, o en 30 minutos, o en 20 minutos, o en 15 minutos. Tras la conversión de la SMO cargada con principio activo a granulado cargado con principio activo, las características de liberación y en particular las características de liberación inmediata se mantienen.

15 El porcentaje en peso del ingrediente biológicamente activo liberado de los gránulos secos de la invención relativo a la cantidad total de principio activo en el granulado seco puede ser mayor del 50% después de 15 min, o mayor del 60% después de 30 min, o mayor del 70% después de 60 min, o mayor del 80% después de 120 min.

20 En un aspecto adicional, la presente invención se refiere a formas farmacéuticas orales en forma de comprimidos, obtenidas u obtenibles por compresión del granulado seco de la invención. Tales formas farmacéuticas se pueden preparar al comprimir el granulado seco de la invención opcionalmente en mezcla con excipientes adicionales. Los últimos pueden comprender cualquiera de los excipientes habitualmente usados en la fabricación de comprimidos. En una forma de realización, se puede añadir una combinación de croscarmelosa de sodio y celulosa microcristalina, y opcionalmente excipientes adicionales.

25 Se puede usar varias presiones para preparar comprimidos, por ejemplo, presiones en el intervalo de 20 a 500 MPa, o en el intervalo de 60 a 180 MPa, o en el intervalo de 60 a 100 MPa.

30 En las formas de realización donde la forma farmacéutica sólida es un comprimido, preparado de una mezcla de granulado cargado con fármaco y una combinación de croscarmelosa de sodio y celulosa microcristalina, y excipientes adicionales opcionales tal como lactosa, la liberación del fármaco de los comprimidos así preparados puede permanecer sin cambios o permanecer dentro de límites aceptables en comparación a la liberación de fármaco del granulado seco del que se prepara el comprimido. El término "dentro de límites aceptables" es como se ha descrito anteriormente y en particular es de modo que la liberación del fármaco del comprimido es suficiente para ejercer el
35 efecto farmacológico deseado.

40 En aún un aspecto adicional, la presente invención se refiere a formas farmacéuticas en forma de una cápsula cargada con polvo compactado de flujo libre de la invención. La cápsula se puede rellenar usando procedimientos conocidos en la técnica farmacéutica.

45 En una forma de realización, la mezcla de excipientes que se va a comprimir a un comprimido y también en el comprimido mismo comprende desde el 20 al 100%, desde el 20 al 75%, o desde el 25 al 70%, o desde el 5 al 15% de granulado seco cargado con un principio activo. En una forma de realización adicional, el comprimido puede comprender, aparte del granulado seco, desde el 10 al 90%, o desde el 30 al 70%, o desde el 50 al 90%, o desde el 60 al 85%, de celulosa microcristalina. En una forma de realización adicional, el comprimido puede comprender, aparte del granulado seco, desde el 3 al 20% de croscarmelosa de sodio, o desde el 5 al 20%, o desde el 10 al 15% de croscarmelosa de sodio. El comprimido, aparte del granulado seco, puede contener desde el 0 al 50%, o desde el 0-20%, o desde el 5 al 10%, de excipientes adicionales. Todos los porcentajes en este párrafo son peso/peso.

50 En algunas formas de realización la CMC en las mezclas de excipientes para preparar comprimidos, y por tanto en los comprimidos mismos, es CMC silicificada, en particular donde está presente croscarmelosa de sodio en las formulaciones de esta invención en bajas cantidades, tal como desde el 3 al 10%, o el 3-5%, la CMC en estas formulaciones puede ser CMC silicificada.

55 Las mezclas de excipientes para preparar comprimidos 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 (auxiliares 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.

60 Las mezclas de excipientes para preparar comprimidos una mezcla de granulado cargado con fármaco como se especifica en el presente documento, croscarmelosa de sodio, CMC y/o lactosa.

65 En una forma de realización, la proporción peso/peso entre CMC y croscarmelosa de sodio en las mezclas de excipientes para preparar comprimidos puede estar en el intervalo de 5:1 a 15:1.

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

Ejemplo 1: Fluidez de gránulos secos producidos a través de precompresión usando una prensa de comprimidos Gamlen™

Se usó un material de sílice mesoporosa ordenada, preparado según los procedimientos divulgados en el documento WO 2009/133100, a lo largo de los experimentos descritos en los siguientes ejemplos. Este material, denominado de aquí en adelante SMO-7, tenía un diámetro de poro medio de aproximadamente 7 nm, un área de superficie total de aproximadamente 900 m²/g y un volumen de poro total de aproximadamente 1,1 cm³/g. Tres fármacos (carbamazepina, fenofibrato e itraconazol) se cargaron primero en el material SMO-7 a una carga de fármaco del 30% a través de impregnación con una solución concentrada de cloruro de metileno. Los polvos de SMO-7 cargados con fármaco se mezclaron después con excipientes adicionales para obtener las composiciones resumidas en la tabla 2. Estas mezclas de polvo se precomprimieron a 35 MPa usando una prensa de comprimidos Gamlen™ equipada con un troquel cilíndrico, de cara plana de 6 mm, y posteriormente se molieron usando un mortero y mano y se pasaron a través de un tamiz de 900 µm. La fluidez de los gránulos se evaluó a través de la medida del índice de Carr. Los datos en la tabla 2 indican que el índice de Carr de los gránulos era ligeramente menor o ligeramente mayor de 20, indicativo de fluidez "regular" o "pasable", respectivamente, según la clasificación de la USP para fluidez medida a través del índice de Carr (véase la tabla 1).

Tabla 2: Composición y fluidez de gránulos secos producidos a través de precompresión usando una prensa de comprimidos Gamlen™

Fármaco	Carga de fármaco en SMO-7 (%)	Composición de la mezcla (%)				Índice de Carr
		SMO-7 cargada con fármaco	Ceolus™ KG-1000	Acdisol™ SD-711	Estearato de Mg	
Carbamazepina	30	84	10	5	1	20.8
Fenofibrato	30	84	10	5	1	19.1
Itraconazol	30	84	10	5	1	20.5

a Los gránulos se prepararon a partir de lingotes compactados a 35 MPa usando una prensa de comprimidos Gamlen™ equipada con un troquel cilíndrico, de cara plana de 6 mm. Los lingotes se molieron usando mortero y mano y se pasaron a través de un tamiz de 900 µm.

b Los volúmenes aparentes y tras asentamiento usados para calcular el índice de Carr se determinaron como sigue: se echaron 2 g de polvo con cuidado en una probeta graduada de 10 ml usando un embudo con un diámetro de orificio de 5 mm. El volumen ocupado por el lecho de polvo asentado libremente se anotó directamente de la escala de la probeta graduada. El volumen tras asentamiento se obtuvo al golpear mecánicamente la probeta graduada, y se registró después de que no se observara más reducción de volumen después del golpeteo.

Ceolus™ KG-1000 es CMC (aglutinante) y Acdisol™ SD-711 es croscarmelosa de sodio (disgregante).

Ejemplo 2: Liberación de fármaco de gránulos secos producidos a través de precompresión en una prensa de comprimidos Gamlen™

Los gránulos producidos a través de precompresión usando la prensa de comprimidos Gamlen™ (composición y condiciones de precompresión proporcionadas en la tabla 2) se sometieron a experimentos de liberación in vitro, y la velocidad de liberación se comparó con la de los polvos de SMO-7 cargados sin comprimir. Todos los perfiles de liberación se registraron usando un aparato USP II (paleta). La liberación de itraconazol se registró en HCl 0,01 N suplementado con el 1% de lauril sulfato de sodio. Se usó una dosis de 12 mg de itraconazol para un volumen de 100 ml de medio. La liberación de fenofibrato se registró en tampón fosfato 50 mM suplementado con 25 mM de lauril sulfato de sodio. Se usó una dosis de 33,5 mg de fenofibrato para un volumen de 500 ml de medio. La liberación de carbamazepina se registró en tampón fosfato 50 mM suplementado con lauril sulfato de sodio al 0,5%. Se usó una dosis de 12 mg de carbamazepina para un volumen de 100 ml de medio.

Los perfiles de liberación se muestran en la figura 1 A, B y C y muestran que la velocidad de liberación de los lingotes está solo ligeramente desacelerada cuando se compara con los polvos sin comprimir.

5 Ejemplo 3: Fluidez de gránulos secos producidos a través de precompresión usando una prensa de punzón único Korsch XP1

10 El fármaco fenofibrato se cargó en SMO-7 a través de impregnación con una solución concentrada en cloruro de metileno para obtener una carga de fármaco del 30% p/p. El polvo de SMO-7 cargado con fármaco se mezcló después con excipientes adicionales para obtener las composiciones resumidas en la tabla 3. Las mezclas se compactaron a lingotes a 35 MPa usando una prensa de punzón único Korsch™ XP1 equipada con un punzón de forma redonda, biselado con cara plana. Los lingotes de trituraron con cuidado en un mortero y posteriormente se pasaron a través de un tamiz de 900 µm. La fluidez de los gránulos obtenidos se evaluó a través de medida del índice de Carr.

15 Tabla 3: Composición y fluidez de gránulos secos producidos a través de precompresión usando una prensa de punzón único Korsch™ XP1

Composición de la mezcla (%)					
SMO-7					
	cargada con	Ceolus™	Acdisol™	Estearato de	Índice de Carr ^b
Fármaco	fármaco	KG-1000	SD-711	magmesio	
Fenofibrato	84	10	5	1	20,0
Fenofibrato	74	20	5	1	20,0

20 a Los gránulos se prepararon a partir de lingotes compactados a una presión objetivo de 35 MPa (la presión real varió entre 31-39 MPa) usando una prensa de punzón único Korsch™ XP1 equipada con un punzón de forma redonda, biselado con cara plana (19 mm de diámetro). Los lingotes se molieron usando mortero y mano y se pasaron a través de un tamiz de 900 µm.

25 b Las densidades aparente y tras asentamiento usadas para calcular el índice de Carr se midieron usando un medidor de densidad tras asentamiento TD1 (Sotax, Allschwil, Suiza) equipado con una probeta graduada de 25 ml y operado a una velocidad de golpeteo de 250 golpes/min y una altura de golpe de 3 mm. Se usó una masa de polvo de aproximadamente 5 g.

30 Los datos en la tabla 3 muestran que se pudieron producir gránulos con fluidez “regular” (índice Carr ≤ 20) a través de precompresión usando una prensa de punzón único a escala piloto (Korsch XP1). La fluidez de los gránulos producidos de la mezcla SMO-7 cargado con fenofibrato:Ceolus™:Acdisol™:estearato de magnesio 84:10:5:1 y 74:20:5:1 fue la misma.

35 Ejemplo 4: Fluidez de gránulos secos de SMO-7 cargados con fármaco producidos a través de compactación con rodillos

El fármaco fenofibrato se cargó en SMO-7 a través de impregnación con una solución concentrada en cloruro de metileno para obtener una carga de fármaco total del 30% p/p.

40 La SMO-7 cargada con fenofibrato se mezcló físicamente con excipientes adicionales y posteriormente se compactó en cintas usando un compactador de rodillos (Fitzpatrick Chilsonator™ IR 220). La composición de las mezclas de polvo y la presión a la que se compactaron se resumen en la tabla 4. Las cintas se molieron usando un rotor de cuchilla que estaba acoplado al compactador de rodillos. Se aislaron gránulos con tamaño de partícula de 355-520 µm mediante tamizado, y se evaluó la fluidez a través de medida del índice de Carr. Los valores del índice de Carr de la mezcla de polvo sin comprimir y los gránulos también se resumen en la tabla 4. Los datos en la tabla 4 indican que los mezclas de polvo sin comprimir tienen un índice de Carr de 38 o mayor que se clasifica como fluidez “muy, muy mala”, mientras que los gránulos tienen fluidez “buena” o “excelente” según la clasificación de la Farmacopea de los Estados Unidos.

50 Tabla 4: Resumen de la composición de mezclas de polvo compactadas, presiones hidráulicas usadas para la compactación con rodillos y fluidez de los gránulos secos.

Carrera	A	B	C	D
Composición de mezcla de polvo (%)				
SMO-7 cargada con fenofibrato	60.0	80.0	60.0	80.0
Supertab™ 21AN	26.2	11.2	26.2	11.2
Avicel™ pH 302	8.8	3.8	-	-
Ceolus™ KG 1000	-	-	8.8	3.8
Acdisol™ SD 711	5.0	5.0	5.0	5.0
Presión hidráulica				
kN/cm	2.1	4.2	2.1	4.2
Índice de Carr ^a (%)				
Mezcla de polvo no granulada	ND ^c	52.0	46.7	51.4
Gránulos ^b	8.8	4.8	8.6	14.3

5 a Los volúmenes aparente y tras asentamiento usados para calcular el índice de Carr se determinaron como sigue: se echaron 5 g de polvo con cuidado en una probeta graduada de 25 ml usando un embudo con un diámetro de orificio de 5 mm. El volumen ocupado por el lecho de polvo libremente asentado se anotó directamente de la escala de la probeta graduada. El volumen tras asentamiento se obtuvo al golpear mecánicamente la probeta graduada, y se registró después de que no se observara reducción de volumen adicional tras golpear.

10 b Los gránulos se obtuvieron al moler las cintas compactadas usando un rotor de cuchilla acoplado al compactador de rodillos, seguido por aislamiento de la fracción de tamaño de partícula de 355-520 µm.

c ND: Sin datos disponibles

15 Ceolus™ KG-1000 y Avicel™ pH302 son CMC (aglutinantes), Acdisol™ SD-711 es croscarmelosa de sodio (disgregante) y Supertab™ 21AN es lactosa (relleno).

Ejemplo 5: Velocidad de liberación de gránulos secos de SMO-7 cargados con fármaco preparados a través de compactación con rodillos

20 Se prepararon gránulos de SMO-7 cargados con fenofibrato como se ha descrito en el ejemplo 4, carrera C (véase la tabla 4). Se usó la fracción de tamaño de partícula de 355-520 µm. El perfil de liberación se registró usando un aparato USP II (paleta). Se usó agua suplementada con lauril sulfato de sodio 25 mM como el medio de liberación. Se dispersó una dosis de 3,35 mg de fenofibrato en 100 ml de medio. El perfil de liberación se muestra en la figura 2 (n = 3; media ± desviación estándar).

25 Los datos en la figura 2 muestran que aproximadamente el 90% de la dosis de fenofibrato se liberó de los gránulos en 60 min.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un granulado seco que comprende desde el 50% al 100% p/p de sílice mesoporosa ordenada que tiene una organización bidimensional hexagonalmente ordenada de poros cilíndricos de tamaño uniforme de 4 a 14 nm; un volumen de poro en el intervalo de 0,8-1,2 ml/g, y un área de superficie específica en el intervalo de 500-1000 m²/g, en donde dicha sílice mesoporosa ordenada está cargada con un ingrediente biológicamente activo que 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, y excipientes opcionales hasta el 100% p/p, teniendo dicho granulado seco un índice de Carr que es igual a o menor de 25.
- 10 2. El granulado seco según la reivindicación 1, en donde el granulado seco comprende desde el 80% al 100% p/p de sílice mesoporosa ordenada cargada con un ingrediente biológicamente activo y excipientes opcionales hasta el 100%.
- 15 3. El granulado seco según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde los excipientes opcionales se seleccionan de uno o más de un disgregante, un aglutinante, un relleno y un lubricante.
- 20 4. El granulado seco según la reivindicación 3, que contiene desde el 3 al 30% en peso de un aglutinante.
- 25 5. El granulado seco según la reivindicación 3 o la reivindicación 4, que contiene desde el 1 al 10% en peso de un disgregante.
- 30 6. El granulado seco según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, que contiene desde el 0,5 al 2% en peso de un lubricante.
- 35 7. El granulado seco según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde dicho ingrediente biológicamente activo es un ingrediente farmacéuticamente activo poco soluble.
- 40 8. El granulado seco según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde la sílice mesoporosa ordenada es una organización bidimensional hexagonalmente ordenada de poros cilíndricos de tamaño uniforme de 5 a 14 nm.
- 45 9. El granulado seco según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde la sílice mesoporosa ordenada es una organización bidimensional hexagonalmente ordenada de poros cilíndricos de tamaño uniforme de 6 a 14 nm; un volumen de poro en el intervalo de 0,9-1,1 ml/g, y un área de superficie específica en el intervalo de 700-1000 m²/g.
- 50 10. Un proceso para preparar un granulado seco como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde una mezcla de sílice mesoporosa ordenada cargada con un ingrediente biológicamente activo y excipientes opcionales se somete a presión que está en el intervalo de 30 a 50 MPa.
- 55 11. El proceso según la reivindicación 10, que comprende una etapa de compactación en donde la compactación se logra por compresión usando troqueles formando de esta manera un comprimido, o por compactación con rodillos, opcionalmente seguida por molido del material compactado.
12. El proceso según la reivindicación 11, en donde el granulado seco así preparado se tamiza a un intervalo de tamaño de partícula deseado.
13. Una forma farmacéutica sólida que comprende el granulado seco según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9.
14. La forma farmacéutica sólida según la reivindicación 13 en forma de un comprimido.
15. La forma farmacéutica sólida según la reivindicación 13, que es una capsula rellena con el granulado seco según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9.

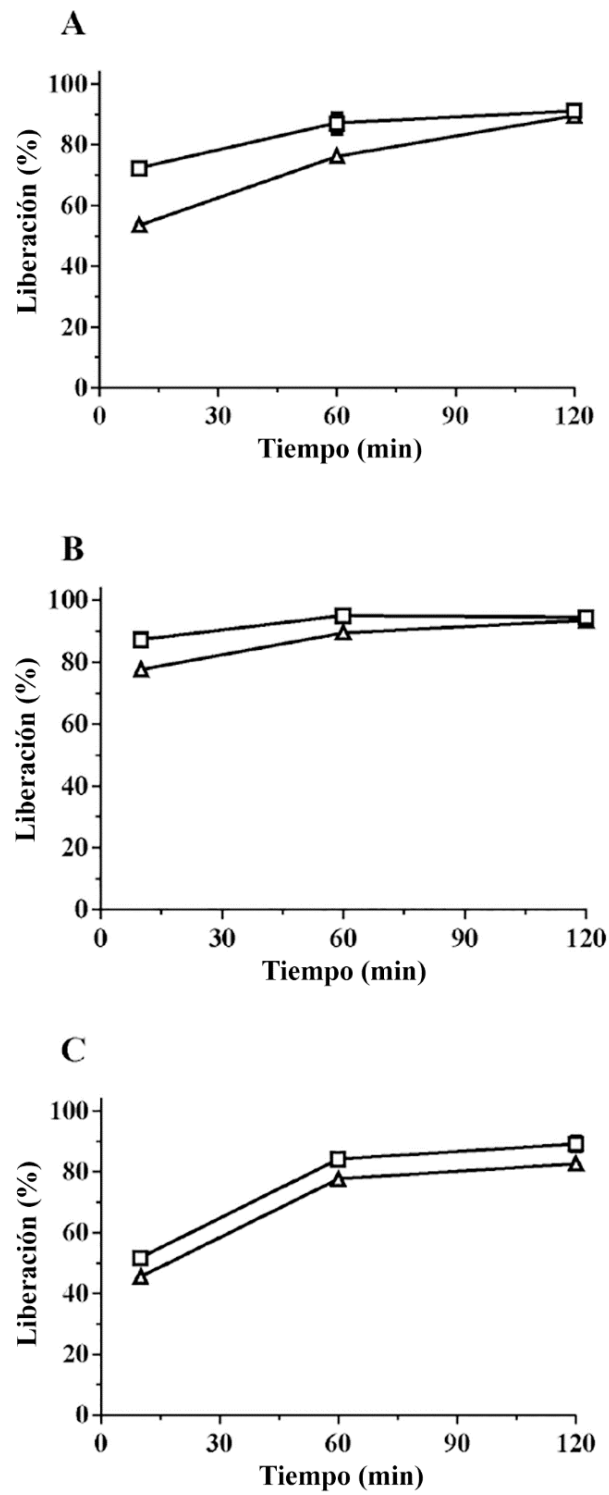


Figura 1

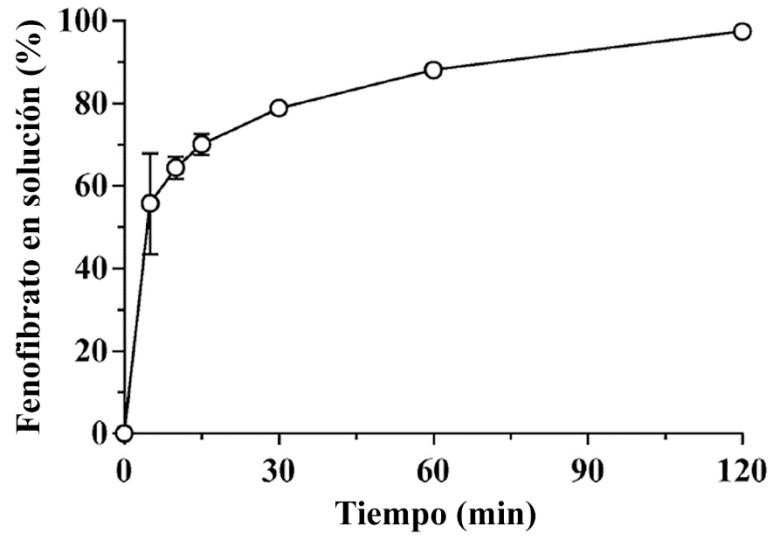


Figura 2