

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 878 017**

51 Int. Cl.:

**A61K 33/00** (2006.01)  
**A61K 45/06** (2006.01)  
**A23L 29/00** (2006.01)  
**A23L 33/10** (2006.01)  
**A23L 33/20** (2006.01)  
**A23L 33/00** (2006.01)  
**A61K 9/14** (2006.01)  
**C01B 33/12** (2006.01)  
**A61P 3/06** (2006.01)

12

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **06.11.2013 PCT/EP2013/073200**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **15.05.2014 WO14072363**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.11.2013 E 13795191 (9)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.04.2021 EP 2916852**

54 Título: **Material de sílice poroso para uso como principio activo farmacéutico o dietético**

30 Prioridad:

**06.11.2012 US 201261723019 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**18.11.2021**

73 Titular/es:

**SIGRID THERAPEUTICS AB (100.0%)  
Drottning Kristinas väg 61  
114 28 Stockholm, SE**

72 Inventor/es:

**CSIKASZ, ROBERT;  
BENGTTSSON, TORE;  
KUPFERSCHMIDT, NATALIA y  
GARCIA-BENNETT, ALFONSO E**

74 Agente/Representante:

**PADIAL MARTÍNEZ, Ana Belén**

ES 2 878 017 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

Material de sílice poroso para uso como principio activo farmacéutico o dietético

5 CAMPO TÉCNICO

La presente invención se refiere a un medio para reducir la composición de la grasa corporal (tejido adiposo) así como a una composición que lo permite.

10 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La obesidad y el sobrepeso son factores muy importantes relacionados con el colesterol alto en sangre y en Estados Unidos se calcula que aproximadamente 300.000 muertes al año están relacionadas directamente con la obesidad y más de un 80 % de estas muertes se producen en pacientes con un IMC superior a 30. Para los pacientes con un IMC superior a 40, la esperanza de vida se reduce significativamente (hasta 20 años para los hombres y cinco años para las mujeres). La obesidad también aumenta el riesgo de desarrollar una serie de enfermedades crónicas, que incluyen: resistencia a la insulina, diabetes de tipo II, presión arterial alta, colesterol alto, apoplejía, ataques cardíacos, apnea del sueño, insuficiencia cardíaca congestiva, osteoartritis y cáncer. En particular, los niveles altos de colesterol se han asociado con enfermedades cardiovasculares así como con aterosclerosis.

En la actualidad solo existe un tratamiento farmacéutico para la obesidad: Orlistat, que está aprobado por la Food and Drug Administration (FDA). Orlistat actúa influyendo en el proceso de adsorción de nutrientes del organismo en el tracto gastrointestinal (GI), bloqueando la digestión de las grasas y reduciendo la absorción calórica al inhibir las lipasas pancreáticas. Además, se ha comercializado un compuesto sin receta médica a base de fibras dietéticas (por ejemplo, fibras fermentables a base de pectina). Otros compuestos a punto de ser aprobados se basan en mecanismos de aumento del metabolismo o supresión del apetito. Recientemente, como alternativas adecuadas para mejorar la eficacia de los compuestos farmacéuticos destinados a la pérdida de peso, se han sugerido fármacos basados en tratamientos de combinación. Sin embargo, varios de ellos tuvieron que ser retirados del mercado debido a la relación con daños en la válvula cardíaca, por ejemplo, fenfluramina y dexfenfluramina. Otro ejemplo, la sibutramina, se ha retirado del mercado en Estados Unidos, Reino Unido, UE, Australia, Canadá, Hong Kong y Colombia. Los riesgos de la sibutramina (infarto de miocardio y apoplejía que no ponen en peligro la vida) superan los beneficios de su uso contra la obesidad.

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), un 8,7 % de la carga total de enfermedad en la Región Europea se puede dirigir al colesterol alto en sangre. [Hockley T *et al.* European Cholesterol Guidelines report 2007]. Además, la reducción del colesterol en pacientes con enfermedad coronaria retrasa o revierte la progresión de la enfermedad aterosclerótica [Garber AM *et al.*, Ann Intern Med, 124: 518-531, 1996]. Las estatinas son el fármaco hipolipemiente usado más ampliamente para la prevención de enfermedades coronarias en pacientes de alto riesgo, aunque existen controversias con respecto a sus efectos positivos en la prevención de la muerte y enfermedades cardiovasculares en pacientes de riesgo bajo y moderado [Tonelli M CMAJ 183: 1189-1202, 2011; Ward S, Health Technol Assess. 11: 1-160, 2007]. Existen alternativas a las estatinas en forma de fibratos y resinas, algunos de ellos aplicados en combinación con terapias basadas en estatinas. Se ha resaltado que los tratamientos hipolipemiantes solo tienen eficacia en un 51 % de los pacientes, después de recomendaciones dietéticas y un aumento de la actividad física [European Heart Journal, 22: 554-572, 2001]. Además, debido a la gran cantidad de pacientes que cumplen los requisitos para terapias basadas en estatinas, existe una gran cantidad de pacientes intolerantes y pacientes con molestias tales como molestias musculares. Estas últimas son el síntoma principal que limita el uso de estatinas.

[Marcini J *et al.*, Canadian J of Cardiology, 27: 635-662, 2011]. Por lo tanto, existe la necesidad de alternativas de tratamiento hipolipemiente nuevas y más eficaces con y sin la combinación de fármacos hipolipemiantes.

En la naturaleza, el silicio se produce de forma natural como dióxido de silicio (SiO<sub>2</sub>) o los correspondientes ácidos silícicos que resultan de la hidratación del óxido. El suero humano contiene 11-25 µg de silicio/dl [EFSA Journal, 2009, 1132, 1-24] y permanece relativamente constante, lo que sugiere que se distribuye rápidamente en el organismo y/o se excreta. El silicio absorbido se excreta principalmente a través de la orina sin evidencias de acumulación tóxica en el organismo [EFSA Journal, 2009; Reffit DM *et al.*, J Inorg Biochem, 76: 141-147, 1999]. Por lo tanto, el contenido de silicio en la orina se puede usar como indicador de la absorción de silicio [Reffit 1999, Jugdaohsingh R *et al.*, Am J Clin Nutr, 75: 887-893, 2002]. Jugdaohsingh *et al.*, demostraron que la sílice que se encuentra en alimentos se digiere y se absorbe en el tracto gastrointestinal de los seres humanos. Una media de un 40,9 % del silicio ingerido se excretó en las 6 h posteriores a la ingesta con algunas variaciones dependiendo de la fuente de silicio, que corresponde a 20 mg de silicio excretado/día [Jugdaohsingh 2002].

La ingesta de sílice ya se ha propuesto para reducir los niveles de lípidos o colesterol en sangre, por ejemplo, en forma de: (a) sílice pirogénica, (b) tierra de diatomeas y (c) hidrogel de sílice:

(a) Los estudios realizados en ratas por Peluso *et al.*, han mostrado que la ingesta tuvo un claro efecto

hipocolesterolémico en ratas alimentadas con colesterol al reducir los niveles totales de colesterol plasmático, con una disminución tanto del colesterol de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDV) como de lipoproteínas de baja densidad (LDL) [Peluso RM *et al.*, J Nutr Met, 124: 853-860, 1994].

La ingesta de dióxido de silicio en (a) fue en forma de sílice pirogénica no porosa (CAB-O-SIL® EH-5, generalmente con un tamaño medio entre 120 y 300 nm, y generalmente con un área superficial BET de aproximadamente 380 m<sup>2</sup>/g). No se observaron cambios en el peso corporal cuando los animales de control se compararon con los animales que recibieron dióxido de silicio [Peluso RM *et al.*, J Nutr Met, 124: 853-860, 1994].

(b) Wachter *et al.*, mostraron un efecto reductor en los niveles de colesterol en sangre en seres humanos después de la ingesta oral de tierra de diatomeas [Wachter H *et al.*, Eur J Med Res, 3: 211-215, 1998; documento de patente EP 0778027 A2]. La tierra de diatomeas es una sílice en gran parte amorfa, de roca sedimentaria, usada como aditivo alimentario dietético para mejorar, por ejemplo, la forma de uñas, cabellos y piel (aprobada por la FDA de Estados Unidos como aditivo alimentario). Su ingesta redujo el colesterol en sangre, así como el colesterol LDL y los triglicéridos. No se observaron cambios de masa corporal [Wachter 1998].

(c) El hidrogel de sílice de tamaño de poro grande que contiene de aproximadamente un 50 a un 80 % en peso de agua puede reducir los niveles en sangre de lípidos o colesterol en pollos alimentados con una dieta de alto contenido de grasa [documento de patente US 4180566 A]. El hidrogel de sílice no tiene efecto en el peso corporal ni con una dieta estándar ni con una dieta con alto contenido de grasa.

El efecto hipolipemiante en sangre en las publicaciones mencionadas anteriormente se adjudicó principalmente al secuestro de ácidos biliares [como también se describe en el documento de patente US 4185088 A] y a la eliminación a través de las heces que conducen a un aumento de la producción de ácidos biliares a partir del colesterol en el organismo. En las publicaciones mencionadas anteriormente no se observan efectos de reducción de la grasa corporal ni del peso corporal. Recientemente, se han estudiado materiales porosos ordenados (por ejemplo, sílice) como vehículos para el suministro de fármacos poco solubles en agua y para la liberación controlada de compuestos farmacéuticos.

[Salonen J, *et al.*, J Control Release 108: 362-374, 2005; Kaukonen AM, *et al.*, Eur J Pharm Biopharm 66: 348-356, 2007; Shen S.C, número de publicación internacional WO 2010/050897 A1, y Garcia-Bennett *et al.*, ChemMedChem, 43-48, 2012].

Los materiales mesoporosos ordenados presentan una matriz ordenada en 2 dimensiones (2-d) o en 3 dimensiones (3-d) de poros cilíndricos o de tipo jaula (en el intervalo de 2 a 50 nm) separados por paredes de sílice finas. Los fármacos bioactivos se pueden dispersar por vía molecular en estos poros hasta una cierta carga. La difusión de entrada de agua a las superficies de los poros proporciona una liberación rápida de fármacos poco solubles en agua si el compuesto farmacológico se carga en un estado amorfo.

Los materiales mesoporosos ordenados han atraído mucha atención debido al tamaño de poro regular y ajustable, diferentes estructuras de poro, área superficial y volumen de poro altos, altas concentraciones de grupos silanol que facilitan su funcionalización y conjugación con otras entidades químicas. Son particularmente útiles para la adsorción selectiva de diferentes moléculas debido a su distribución precisa del tamaño de poro y, como tales, se usan fácilmente en sensores y para la adsorción específica de gases. Se han informado numerosas síntesis de materiales mesoporosos basadas en el uso de moldes, o porógenos, para la formación de porosidad ordenada. Las preparaciones más comunes usan tensioactivos como moldes, lo que permite adaptar las porosidades en el orden de 1,5 a 30 nm con un buen control sobre la distribución de tamaño de poro, la estructura de los poros y el tamaño de las partículas. Algunos ejemplos de estos materiales incluyen MCM-41, AMS-6 y SBA-15. Los materiales nanoporosos de ácido fólico (NFM-1) se han desarrollado usando el ácido fólico no tensioactivo como molde [García-Bennett AE, número de publicación internacional WO 2009/101110 A2]. Estos materiales tienen la estructura de poro hexagonal 2-D con el tamaño de poro controlable en el intervalo entre 1,8 y 3,5 nm y morfologías variadas.

El documento WO 2012/004291 describe un principio activo farmacéutico que comprende sílice porosa que contiene un agente liberable capaz de contribuir en un entorno celular para la diferenciación de células madre en células madre coimplantadas y/o células madre endógenas.

Mahkam Mehrdad, Current Drug Delivery, 8(6), 607-611, (2011) describe nanopartículas de sílice mesoporosas modificadas para la administración oral de insulina, en donde la insulina estaba atrapada en estas nanopartículas.

#### BREVE SUMARIO DE LA INVENCION

La presente invención es tal como se define en las reivindicaciones.

Ahora se ha descubierto sorprendentemente que los materiales porosos, en particular los materiales de sílice porosos, que tienen un cierto contenido de porosidad en el intervalo de la mesoescala (2-50 nm) tienen un efecto inesperado en términos de reducción de la composición de grasa corporal humana o animal.

Por lo tanto, la presente invención se refiere a un medio para reducir la composición de la grasa corporal (tejido

adiposo) así como a una composición que lo permite.

En particular, la presente invención se refiere a un principio activo, aditivo alimentario y formulación para perder peso y reducir el colesterol (hipocolesterolémico) que se compone de un material poroso que tiene un contenido definido de porosidad en el intervalo de la mesoescala. La formulación se puede administrar sola y es especialmente adecuada para administración oral.

De acuerdo con la presente invención, el mecanismo de pérdida de peso y reducción del colesterol se basa en la adsorción de biomoléculas (ácidos biliares, lípidos, proteínas y enzimas) y agua en la matriz porosa del principio activo poroso, o formulación, que se puede diseñar especialmente para la adsorción selectiva de lipoproteínas de baja densidad LDL y otras moléculas gastrointestinales. Esto conduce a un empobrecimiento de la molécula gastrointestinal encapsulada, por ejemplo, lipasas y moléculas relacionadas. El resultado de la administración del principio activo y la formulación innovadores, cuando se diseñan especialmente, es una disminución de la composición de la grasa corporal y, posteriormente, también una disminución del peso, y una reducción del colesterol y otros lípidos en sangre.

Aunque para reducir el colesterol sistémico se han utilizado otros materiales porosos, la presente invención incluye materiales con intervalos de tamaño de poro estrechos que muestran una especificidad significativamente mayor hacia las lipasas y moléculas relacionadas, lo que conduce a una reducción eficaz de la composición de la grasa corporal que a su vez puede dar como resultado un efecto de disminución de peso con efectos secundarios menores o nulos en comparación con otras alternativas de tratamiento existentes para la disminución de peso.

En particular, la presente invención se refiere a una formulación dietética y/o farmacéutica oral que comprende al menos un material de sílice poroso que, cuando se administra por vía oral, por ejemplo, una cápsula, polvo, suspensión, como gel o en solución, da como resultado una reducción de la composición de la grasa corporal (tejido adiposo) a lo largo del tiempo, con o sin una disminución del peso posterior.

En el presente documento también se describe la preparación de una formulación dietética y/o farmacéutica oral que comprende al menos un material de sílice poroso que, cuando se administra como una cápsula, polvo, suspensión, como gel o en solución, da como resultado una disminución del peso a lo largo del tiempo. La reducción de la composición de grasa corporal puede ir acompañada por una reducción de los niveles de colesterol en sangre y otras biomoléculas.

Aunque los materiales de NFM-1 [Garcia-Bennett AE, documento de patente WO 2009/101110 A2] son útiles para la presente invención, se encuentra un grado de pérdida de peso corporal y adsorción de colesterol más elevados en materiales con tamaños de poro en los órdenes entre 3 y 100 nm. Por lo tanto, además se pueden obtener mejoras adicionales incorporando estructuras porosas jerárquicas; definidas en el presente documento por tener poros en varios órdenes de magnitud, por ejemplo macroporos (50 nm y superior) además de mesoporos (de 2 a 50 nm), dentro de una matriz porosa. Algunos ejemplos de tales materiales jerárquicos con composiciones de sílice y alúmina están bien caracterizados por el trabajo de Nakanishi *et al.* [Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects 187-188: 117-122, 2001].

En el presente documento también se describe el uso de otras composiciones de materiales porosos, por ejemplo composiciones de alúmina amorfa, o composiciones de silicio poroso, o composiciones de carbono poroso amorfo, donde también se puede conseguir la adsorción selectiva de biomoléculas similares.

Merece la pena señalar que la presente invención no se refiere al uso de, por ejemplo, tierras de diatomeas (un compuesto de origen natural), sino a un material poroso sintético, preferentemente sílice, con una distribución alta del tamaño de poros en el intervalo de la mesoescala (es decir, entre 2 y 50 nm). La presente invención desvela que el uso de tamaños de poro menores tiene un efecto de inactivación específico de moléculas de colesterol, a diferencia de la unión inespecífica observada con tierras de diatomeas de poros grandes.

Por lo tanto, en su definición más general, la presente invención se refiere a un material de sílice poroso para uso como principio activo farmacéutico o dietético que tiene poros en el intervalo de la mesoescala (2-50 nm), en donde el tamaño medio de poro de los poros en el intervalo de la mesoescala está en el intervalo de 7 a 15 nm, y la distribución de tamaño de poro (PSD) en el intervalo de la mesoescala es tal que al menos un 80 % de los poros están dentro del intervalo de 2 a 25 nm.

De forma ventajosa, el tamaño medio de poro de los poros en el intervalo de la mesoescala está en el intervalo de 7 a 15 nm, preferentemente de 8 a 13 nm, más preferentemente de 10 a 12 nm.

De forma ventajosa, al menos un 90 %, más preferentemente al menos un 95 % de los poros en el intervalo de la mesoescala están dentro del intervalo definido de 2 a 25 nm.

Preferentemente el área superficial BET está entre 300 y 1300 m<sup>2</sup>/g.

De forma ventajosa, el área superficial BET está entre 450 y 950 m<sup>2</sup>/g, preferentemente entre 500 y 900 m<sup>2</sup>/g, más preferentemente entre 550 y 850 m<sup>2</sup>/g, más preferentemente entre 600 y 800 m<sup>2</sup>/g.

5 Preferentemente el volumen de poro medido mediante adsorción de nitrógeno está en el intervalo de 0,3 a 1,7 cm<sup>3</sup>/g, preferentemente de 0,7 a 1,6 cm<sup>3</sup>/g, más preferentemente de 0,8 a 1,5 cm<sup>3</sup>/g, más preferentemente de 0,9 a 1,4 cm<sup>3</sup>/g.

10 En una realización del material de sílice poroso de acuerdo con la presente invención, el material de sílice poroso tiene además una estructura porosa jerárquica que contiene tanto poros en el intervalo de la mesoescala como macroporos, donde los macroporos se definen como poros con un tamaño superior a 50 nm. Por lo tanto además de los mesoporos, los materiales porosos de la invención pueden incluir macroporos (es decir, poros con un tamaño superior a 50 nm). En particular, los materiales porosos de la invención pueden contener una estructura porosa jerárquica definida por poros en el intervalo entre 2 nm y 50 nm y macroporos en el tamaño entre 50 nm y 5 µm.

15 El material de sílice poroso de la invención es adecuado para uso para reducir la composición de grasa corporal animal o humana.

Otros posibles usos del material de sílice poroso de la invención se encuentran en la profilaxis o tratamiento de: obesidad o síndrome metabólico (tal como lo define la International Diabetes Federation) o dislipidemia o presión arterial elevada o hipertensión o diabetes de tipo 2 o resistencia a la insulina o hiperglucemia.

20 Otros posibles usos del material de sílice poroso de la invención son para reducir los triglicéridos o el colesterol incluyendo reducir ApoB o reducir el colesterol no HDL o reducir el LDL-c o aumentar los niveles de HDL-c en sangre.

25 En el presente documento también se describe un uso del material de sílice poroso de la invención para reducir los niveles de glucosa en sangre.

30 Una composición farmacéutica que comprende un material de sílice poroso como se describe en la presente solicitud como principio activo también es parte de la presente invención.

En el presente documento también se describe una composición farmacéutica que puede contener un principio activo farmacéutico adicional o una combinación de ingredientes.

35 La composición farmacéutica de acuerdo con la invención se puede presentar en forma de una píldora, un polvo o una suspensión para administración oral.

40 Como ejemplo, dicho principio o combinación de principios activos farmacéuticos adicionales puede ser un ingrediente o combinación de ingredientes con propiedades de reducción de peso.

En otra realización de la invención, la formulación puede ser un principio activo farmacéutico o dietético que comprenda únicamente un material de sílice poroso, en el que la composición de sílice no exceda una concentración de cloruro de 250 ppm, o una concentración de metal pesado de 25 ppm.

45 Una composición alimentaria que comprende un material de sílice poroso como se describe en la presente solicitud como principio activo también es parte de la presente invención.

La composición alimentaria de acuerdo con la invención puede comprender de forma ventajosa un saborizante líquido o sólido.

50 En general, un material poroso para uso como principio activo farmacéutico o dietético que tiene poros en el intervalo de la mesoescala (2-50 nm), en donde el tamaño medio de poro intervalo de 7 a 15 nm, y la distribución de tamaño de poro (PSD) en el intervalo de la mesoescala es tal que al menos un 80 % de los poros están dentro del intervalo de 2 a 25 nm, es parte de la presente invención.

## 55 DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

### Componente principal del principio activo: material de sílice mesoporoso

60 Los materiales de sílice mesoporosos, que se inventaron en 1992 (Kresge *et al.* Nature 359: 710-712, 1992), son materiales sintéticos con poros en el intervalo de la mesoescala (entre 2 y 50 nm) y paredes porosas amorfas. Tienen áreas superficiales grandes en el intervalo de aproximadamente 300 a 1500 m<sup>2</sup>/g (tal como se mide mediante adsorción de nitrógeno).

65 La presente invención se refiere al uso de materiales porosos, en particular materiales de sílice porosos, para reducir la composición de la grasa corporal animal o humana en donde la sílice porosa tiene distribuciones de tamaño de

poro estrechas en el intervalo de la mesoescala, siendo el tamaño medio de poro de aproximadamente 2 a 25 nm (tal como se mide mediante adsorción de nitrógeno y calculado mediante la teoría del funcional de la densidad) y áreas superficiales BET (teoría de Brunauer-Emmett-Teller) comprendidas entre 300 y 1300 m<sup>2</sup>/g. Los intervalos preferentes de valores de área superficial se encuentran entre 450 y 950 m<sup>2</sup>/g, o entre 500 y 900 m<sup>2</sup>/g, o entre 550 y 850 m<sup>2</sup>/g, o entre 600 y 800 m<sup>2</sup>/g.

En una realización, la sílice porosa tiene una distribución de tamaño de poro estrecha en el intervalo de la mesoescala de aproximadamente 2 a 25 nm tal como se mide mediante adsorción de nitrógeno y calculado usando la teoría del funcional de la densidad.

Preferentemente, la sílice porosa tiene una distribución de tamaño de poro estrecha en el intervalo de la mesoescala de aproximadamente 7 a 15 nm tal como se mide mediante adsorción de nitrógeno y calculado usando la teoría del funcional de la densidad.

Más preferentemente, la sílice porosa tiene una distribución de tamaño de poro estrecha en el intervalo de la mesoescala de aproximadamente 8 a 13 nm tal como se mide mediante adsorción de nitrógeno y calculado usando la teoría del funcional de la densidad.

Incluso más preferentemente, la sílice porosa tiene una distribución de tamaño de poro estrecha en el intervalo de la mesoescala de aproximadamente 10 a 12 nm tal como se mide mediante adsorción de nitrógeno y calculado usando la teoría del funcional de la densidad.

Para los fines de la presente invención, con la expresión distribución de tamaño de poro estrecho en el intervalo de la mesoescala se hace referencia a que al menos un 80 % de los mesoporos (es decir, de los poros en el intervalo de 2-50 nm) están dentro del intervalo de poros que se ha definido anteriormente.

Preferentemente, al menos un 85 % de los mesoporos están dentro del intervalo de poros que se ha definido anteriormente; más preferentemente al menos un 90 % de los mesoporos están dentro del intervalo de poros que se ha definido anteriormente; incluso más preferentemente al menos un 95 % de los mesoporos están dentro del intervalo de poros que se ha definido anteriormente.

La presente invención se diferencia de las publicaciones y patentes mencionadas en los antecedentes, por las distribuciones altas de tamaño de poro en el intervalo de la mesoescala que permiten una mayor selectividad de adsorción y un contenido de agua inferior a un 15 % antes de la preparación de la formulación final. La presente invención no incluye ningún lavado con solución de hidróxido de amonio en ninguna etapa de su preparación.

La sílice amorfa mesoporosa se define aquí como un material que no posee un orden de intervalo largo en la escala atómica y que es capaz de adsorber una cierta cantidad de nitrógeno gaseoso por encima de un nivel de 50 cm<sup>3</sup>/g (tal como se mide mediante experimentos de adsorción de nitrógeno). Se considera que los materiales de sílice amorfos que adsorben nitrógeno por debajo del nivel mencionado anteriormente y para los fines de la presente invención no son porosos y, por lo tanto, se excluyen de la presente invención. Los materiales de sílice porosos útiles para la presente invención se pueden denominar sílice coloidal pero también se pueden conocer como: dióxido de silicio precipitado, gel de sílice, sílice hidratada, ácido silícico hidratado, gel de ácido polisilícico y E55 1; descrito generalmente con los números CAS: 7631-86-9 (sílice), 112945-52-5 (sílice, amorfa, pirogénica, sin cristalinidad) y 112926-00-8 (gel de sílice y sílice precipitada, sin cristalinidad). La presente invención excluye el uso de tierras de diatomeas y zeolitas, ya que las primeras muestran poca especificidad en el contexto de la presente invención, y las últimas no son sílice amorfa sino un material cristalino poroso. Para que la sílice sea útil en la presente invención es necesario un tamaño de poro superior a 2 nm. En la Tabla 1 se incluye un ejemplo de una composición de sílice porosa que se puede usar en la presente invención como principio activo o como parte de una formulación. El método de caracterización también se incluye como se define en la Farmacopea.

Tabla 1

Parámetro de ensayo	Especificación	Método	Resultado
Características, aspecto	Polvo de color blanco o casi blanco, ligero, fino, amorfo	Ph Eur 7.3 01/2011: 0434	Polvo de color blanco, fino
Identificación	Aprobar el ensayo	Ph Eur 7.3 01/2011: 0434	Ensayo aprobado
pH	3,5-5,3	Ph Eur 7.3 01/2011: 0434	4,24
Cloruros	Máx. 250 ppm	Ph Eur 7.3 01/2011: 0434	< 250 ppm
Metales pesados	Máx. 25 ppm	Ph Eur 7.3 01/2011:	< 25 ppm

		0434	
Pérdida en la ignición	Máx. 5 %	Ph Eur 7.3 01/2011: 0434	2,25 %
Ensayo	99,0- 100,5 %	Ph Eur 7.3 01/2011: 0434	100,0 %

Para el mejor modo de uso con respecto a las composiciones de sílice usadas para la presente invención se requiere una distribución de tamaño de partícula mínimo de 300 nm (tal como se mide mediante microscopía electrónica de barrido). Las partículas con tamaños inferiores a este tamaño pueden provocar una adsorción sistémica de sílice y pueden provocar un aumento de los niveles de silicio en sangre. Las partículas con un tamaño superior a este tamaño no están asociadas con la adsorción sistémica y se eliminan rápidamente del tracto GI a través de las heces. La presente invención no identifica una forma o tamaño de partícula en particular, y en los ejemplos se describen varias formas con una variedad de relaciones de aspecto de fibras con respecto a esferas.

#### Composición de la formulación

En el presente documento también se describe una formulación que puede comprender el principio activo (sílice) en varias composiciones diferentes, en particular (véase que todas las concentraciones que siguen a continuación se refieren a porcentajes en peso):

- En un caso, la formulación contiene entre un 95 % y un 100 % de sílice amorfa porosa (componente principal de la presente invención) que actúa como principio activo farmacéutico o ingrediente dietético;
- En otro caso, la formulación contiene entre un 1 % y un 99 % de un principio activo farmacéutico o ingrediente dietético formado por sílice amorfa porosa (componente principal de la presente invención), y entre un 1 y un 99 % de un principio activo farmacéutico secundario. Algunos ejemplos de principios activos farmacéuticos secundarios y combinaciones de estos incluyen los incluidos en las siguientes formulaciones o grupos de compuestos: Orlistat (Xenical), Lorcaserina, Sibutramina (Reductil o Meridia), Rimonabant, Metformina, Exenatida, Exenatida, Pramlintida (Symlin) un análogo sintético de la hormona Amilina, fenilpropanolamina y otras anfetaminas.
- En otro caso, la formulación contiene entre un 5 % y un 99 % de un principio activo farmacéutico o ingrediente dietético formado por sílice amorfa porosa (componente principal de la presente invención), y un principio activo secundario tal como vitaminas liposolubles (A, D, E y K), provitaminas y formas estabilizadas disponibles en el mercado de vitaminas liposolubles y vitaminas hidrosolubles en concentraciones entre un 1 % y un 95 %.
- En otro caso, la formulación puede contener excipientes. Los excipientes son componentes de un producto farmacológico terminado distintos del principio activo farmacéutico y se añaden durante la formulación para una finalidad específica. Aunque la FDA los enumera como principios inactivos, los excipientes tienen generalmente funciones bien definidas en un producto farmacológico.
- En otro caso, la formulación puede contener excipientes tales como: derivados de celulosa tales como metil celulosa, etil celulosa, hidroxietil celulosa, hidroxipropil celulosa, hidroxietil metilcelulosa, hidroxipropil metil celulosa, carboximetil celulosa, etc.; polímeros vinílicos tales como alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona, poli(vinilpirrolidona-co-acetato de vinilo), etc.; y polímeros de etileno tal como PEG. Además la invención puede contener, como constituyentes adicionales, sustancias auxiliares farmacéuticas convencionales tales como cargas, aglutinantes, desintegrantes, lubricantes, sustancias de deslizamiento, materiales hidrófilos erosionables hinchables, materiales comestibles insolubles, enmascaradores del sabor y enmascaradores del olor, sales, azúcares, edulcorantes, extractos vegetales, tensioactivos. Algunos ejemplos de tensioactivos incluyen TPGS, Tween® 20, Cremophor® RH40, etc. De forma similar a los tensioactivos, las ciclodextrinas se conocen bien por su competencia y capacidad de estabilización.
- En otro caso, el material de sílice se puede usar junto con otros compuestos activos farmacéuticos.

En otro caso, los materiales porosos, cuando se usan junto con compuestos farmacéuticos activos secundarios, pueden permitir dosis eficaces menores del segundo componente activo. Esto puede permitir la reducción de los efectos secundarios del segundo componente activo y, por lo tanto, también una mejor conformidad del paciente con respecto al segundo componente activo en la formulación.

El material de sílice se puede evaluar cuando se administra en combinación con estatinas, orlistat u otros principios activos farmacéuticos usados generalmente por la población objetivo, usando modelos de obesidad tales como ratones C57BL/6J con obesidad e hipertensión inducidas por la dieta.

#### Métodos de incorporación de agentes activos farmacéuticos y dietéticos

También descrito en el presente documento, el principio activo se usa junto con un principio activo farmacéutico separado capaz de reducir el colesterol. En el caso de la coadministración, la presente invención se administra mejor en forma de píldora, formada mediante compresión junto con el ingrediente adicional. Se pueden utilizar tecnologías de formación de comprimidos tales como la formación de píldoras, cápsulas, soluciones, dispersiones, emulsiones u

otros. El uso de estos no tiene efecto ni en las propiedades de reducción del colesterol, ni en las propiedades de pérdida de peso obtenidas siempre y cuando la administración se realice por vía oral.

En otro caso, la formulación se puede usar junto con compuestos activos farmacéuticos que se emplean para reducir el colesterol en sangre y tienen un efecto potenciador de su acción.

En otro caso, la formulación se puede usar junto con compuestos activos de origen natural, incluyendo extractos, concentrados, fibras, alimentos ricos en fibra, de plantas, frutas, o vegetales, que se emplean para reducir el colesterol en sangre y que tienen un efecto potenciador de su acción.

En otro caso, la formulación se puede usar junto con otros materiales porosos que incluyen arcillas, cáscaras, cáscaras de nueces, conchas marinas,  $\text{CaCO}_3$  y otros materiales porosos de origen natural que tienen la capacidad de absorber agua, grasas, lípidos y colesterol.

#### Mecanismo de acción

El área superficial grande de la sílice mesoporosa puede actuar de manera similar a la de las fibras dietéticas y adsorber lípidos o ácidos biliares dentro del tracto gastrointestinal, reduciendo de ese modo su absorción y resorción, respectivamente. La sílice puede adsorber ácidos grasos, lípidos, agua, enzimas, proteínas y ácidos biliares conduciendo a su posterior excreción e influyendo en la concentración gastrointestinal de los mencionados anteriormente. A su vez, esto puede conducir a un aumento de la biosíntesis de ácidos biliares hepáticos que da como resultado un efecto de reducción adicional de los niveles de colesterol en sangre. Algunos ejemplos de lípidos son mono, di o triacilglicerol y moléculas relacionadas. Algunos ejemplos de ácidos biliares incluyen; ácido cólico, ácido quenodesoxicólico, ácido desoxicólico y moléculas relacionadas biosintetizadas a partir del colesterol [para ejemplos adicionales, véase Maitra *et al.*, CURRENT SCIENCE, VOL. 87, N.º 12, 25 de diciembre de 2004]. Algunos ejemplos de enzimas que se pueden adsorber o inhibir incluyen lipasas gástricas, hidrolasa de éster carboxílico pancreático y la proteína 2 relacionada con la lipasa pancreática, que desempeñan papeles importantes en la digestión de lípidos y grasas. La ingesta de sílice mesoporosa también puede provocar alteraciones en los productos finales del metabolismo bacteriano de los ácidos biliares, modulando la síntesis de colesterol o su catabolismo a ácidos biliares.

La presente invención excluye los principios activos que dan como resultado adsorción sistémica o aumentos en los niveles de silicio en sangre después de administraciones orales.

La presente invención conduce a una reducción de la composición de la grasa corporal y del peso corporal después de administración oral, lo que la diferencia de las publicaciones y patentes mencionadas en los antecedentes de la invención como (a), (b) y (c), donde la administración de sílice conduce a una reducción de los lípidos en sangre (colesterol) pero no a cambios en el peso o la composición corporal. También a diferencia de las publicaciones y patentes anteriores, no se observan cambios en los niveles en sangre de colesterol, HDL o triglicéridos después de la administración oral de la presente invención durante 12 semanas (véase el Ejemplo 4).

#### Tablas y figuras

La presente invención no se limita a las tablas y figuras que se enumeran a continuación, sino que se incluyen para usarlas como ejemplo de la presente invención.

- Tabla 1. Ejemplo de una composición de sílice porosa que se puede usar en la presente invención como principio activo o como parte de una formulación. El método de caracterización también se incluye de acuerdo con lo definido por la Farmacopea.
- Tabla 2. Ejemplos de propiedades texturales de materiales de sílice porosos que pueden ser adecuados para la presente invención.
- Figuras 1, 2 y 3, Ejemplo 2A. El ejemplo se incluye para mostrar el efecto de un material de Sílice 2 (Tabla 2) habitual en la reducción de la composición de la grasa corporal y el peso corporal.

Figura 1. Imagen de microscopía electrónica de barrido (Figura 1A) y distribución de tamaño de poro (Figura 1B) de un material de sílice mesoporoso incluido en la presente invención.

Figura 2. Desarrollo de peso corporal, composición de la grasa corporal y magro de ratones hembra durante el estudio que se describe en el Ejemplo 2A. La figura muestra un efecto significativo de las partículas de sílice con un tamaño medio de poro de aproximadamente 11 nm (Figura 1) en la reducción de la composición de la grasa corporal y el peso corporal.

Figura 3. Desarrollo del peso corporal, composición de grasa corporal y magro de ratones macho durante el estudio que se describe en el Ejemplo 2A. La figura muestra un efecto significativo de las partículas de sílice con un tamaño medio de poro de aproximadamente 11 nm (Figura 1) en la reducción de la composición de la grasa corporal y el peso corporal.

- Figuras 4, 5 y 6, Ejemplo 2B. El ejemplo se incluye para mostrar que un material con propiedades estructurales



habituales de un material de Sílice 1 (Tabla 2) tiene un efecto más débil que un material de Sílice 2 (Tabla 2) habitual en reducir en la reducción de la grasa corporal y el peso corporal.

Figura 4. Imagen de microscopía electrónica de barrido (Figura 4A) y distribución de tamaño de poro (Figura 4B) de un material de sílice mesoporoso incluido en la presente invención.

Figura 5. Desarrollo del peso corporal, composición de grasa corporal y magro de ratones hembra durante el estudio de 20 semanas que se describe en el Ejemplo 2B. La figura muestra el efecto de las partículas de sílice con un tamaño medio de poro de aproximadamente 3 nm (Figura 4) en la reducción de la composición de la grasa corporal y el peso corporal.

- Figura 6. Desarrollo del peso corporal, composición de grasa corporal y magro de ratones macho durante el estudio que se describe en el Ejemplo 2B. La figura muestra el efecto de las partículas de sílice con un tamaño medio de poro de aproximadamente 3 nm (Figura 4) en la reducción de la composición de la grasa corporal y el peso corporal.

- Figuras 7 y 8, Ejemplo 2C. El ejemplo se incluye para mostrar que un material con propiedades estructurales habituales de un material de tipo Sílice 5 (Tabla 2) tiene un efecto más débil que un material de Sílice 2 (Tabla 2) habitual en la reducción de la composición de la grasa corporal y el peso corporal.

Figura 7. Imagen de microscopía electrónica de barrido (Figura 7A) y distribución de tamaño de poro (Figura 7B) de un material de sílice mesoporoso incluido en la presente invención.

Figura 8. Desarrollo del peso corporal, composición de grasa corporal y magro de ratones macho durante el estudio que se describe en el Ejemplo 2B. La figura muestra el efecto de las partículas de sílice con un tamaño medio de poro de aproximadamente 3 nm (Figura 4) en la reducción de la composición de la grasa corporal y el peso corporal.

- Figura 9. Ingesta de alimento y concentración de sílice en sangre (medida mediante técnica de plasma acoplado inductivamente) de ratones incluidos en los Ejemplos 2A y 2B.

- Figura 10. Niveles de lípidos (colesterol, HDL y triglicéridos) y glucosa en sangre de ratones hembra que recibieron en la dieta material de la Partícula 2 (representativo de Sílice 2 como se describe en la Tabla 2), en comparación con los ratones de control que no recibieron sílice mesoporosa en la dieta.

- Figura 11. Niveles de lípidos (colesterol, HDL y triglicéridos) y glucosa en sangre de ratones hembra que recibieron en la dieta material de la Partícula 1 (representativo de Sílice 1 como se describe en la Tabla 2), en comparación con los ratones de control que no recibieron sílice mesoporosa en la dieta.

- Figura 12. Niveles de lípidos (colesterol, HDL y triglicéridos) en sangre de ratones macho que recibieron en la dieta Partícula 1, Partícula 2 y Partícula 3 (representativos de Sílice 1, 2 y 3 respectivamente como se describe en la Tabla 2), en comparación con los ratones de control que no recibieron sílice mesoporosa en la dieta.

- Figura 13. Ejemplo de un material mesoporoso de poro bimodal con macroporos (que es representativo de la Sílice 5 que se describe en la Tabla 2).

## **Ejemplos y ejemplos de referencia**

Ejemplo 1: Ejemplos de propiedades texturales de materiales de sílice porosos que pueden ser adecuados para la presente invención, y tal como se describen en el presente documento.

Se determinaron las propiedades texturales de los materiales que pueden ser adecuados para la presente invención y se incluyen en la Tabla 2.

La estructura del poro.

La estructura del poro se determinó basándose en patrones de difracción registrados utilizando difracción de rayos X con el método de polvo de ángulo bajo usando radiación  $\text{CuK}\alpha$  ( $\lambda = 1,5418 \text{ \AA}$  a 45 kV y 40 mA) y/o microscopía electrónica de transmisión (TEM) con un microscopio de TEM funcionando a 300 kV (Cs 0,6 mm, resolución 1,7).

Área superficial BET (Brunauer-Emmett-Teller)

El área superficial BET, el volumen de poro y la distribución de tamaño de poro (PSD) se determinan mediante la técnica de adsorción de nitrógeno. Las isothermas de adsorción/desorción de nitrógeno se midieron a la temperatura del nitrógeno líquido (-196 °C) usando un analizador de adsorción volumétrica Micromeritics ASAP2020 para la determinación de la mesoporosidad. Las muestras de material se desgasificaron antes de la medición. La ecuación de BET se usó para calcular el área superficial a partir de los datos de adsorción obtenidos en el intervalo de presión relativa ( $p/p^\circ$ ) de 0,05 y 0,3. El volumen de poro se calculó a partir de la cantidad de gas adsorbido a  $p/p^\circ = 0,91$ . Las curvas de distribución de tamaño de poro de los mesoporos se obtuvieron usando la teoría del funcional de densidad (DFT) suponiendo un modelo de poro cilíndrico; el tamaño de poro y el intervalo de PSD de los mesoporos se obtuvieron a partir de esas curvas de acuerdo con la metodología que se describe en "Gas Adsorption Equilibria: Experimental Methods and Adsorptive Isotherms de Jürgen U. Keller, Springer, 2006".

El tamaño de los macroporos (definido como poros con un tamaño superior a 50 nm) se determinó usando la técnica de porosimetría de mercurio y/o mediante microscopía electrónica de barrido (SEM) midiendo el ancho del poro en imágenes de SEM registradas con un microscopio de SEM sin recubrimiento de oro.

5

Tabla 2

	Sílice 1	Sílice 2	Sílice 3	Sílice 4	Sílice 5
Estructura del poro	2-d-cilíndrica hexagonal	2-d-cilíndrica hexagonal	jerárquica	jerárquica	De tipo gusano
Área superficial BET (m <sup>2</sup> /g)	653	709	300	550	685
Tamaño de poro por DFT	2 nm	11 nm	mesoporos de 12 nm, y macroporos de 2 µm*	mesoporos de 12 nm, y macroporos de 1,5 µm*	30 nm
Volumen de poro (cm <sup>3</sup> /g)	0,32	1,17	1	0,9	1,6
Intervalo de PSD	2-3,5 nm	8-13 nm	10-15 nm y, 1-3 µm*	10-15 nm y, 1-3 µm	5-33 nm

Ejemplo 2A: Un material de sílice mesoporoso de poro grande (Partícula 2 que es representativa de la Sílice 2 que se describe en la Tabla 2).

- 10 Ejemplo del efecto de la administración oral de las partículas de sílice mesoporosas de aproximadamente 10 nm de tamaño de poro (Partícula 2) en el peso corporal, composición de grasa corporal y masa magra en comparación con las partículas Sin sílice (Control) en ratones obesos.

- 15 La Figura 1A muestra una imagen de microscopía electrónica de barrido (SEM) del material (denominado Partícula 2) utilizado en el estudio, que es representativo de la Sílice 2 que se describe en la Tabla 2. La distribución de tamaño de poro del material medida mediante experimentos de adsorción de nitrógeno se muestra en la Figura 1B indicando una distribución de tamaño de poro alta en el intervalo de aproximadamente 8 a 12 nm.

- 20 El material de Partícula 2 se utiliza como ejemplo del efecto de sílices mesoporosas en el peso corporal y en la composición de la grasa corporal (tejido adiposo) cuando se administra por vía oral en un modelo murino de obesidad bien conocido.

- 25 Desde la semana 0 a la semana 7,5, los animales se alimentaron con un alto contenido de grasa para hacerlos obesos; Desde la semana 7,5 a la semana 12, se añadieron partículas de sílice (Partícula 2) en la dieta con alto contenido de grasa; desde la semana 12 a la semana 20, los animales recibieron una dieta estándar *ad libitum* con dos comidas extra con alto contenido de grasa a la semana que contenían partículas de sílice. Las Figuras 2A, C y E muestran el desarrollo de peso corporal, composición de grasa corporal y magro respectivamente durante el estudio de 20 semanas de duración para los animales hembra.

- 30 Las Figuras 2B, D y F muestran solo los datos de las últimas ocho semanas del experimento. Las estrellas indican las diferencias estadísticamente significativas entre ratones que recibieron partículas en la dieta en comparación con los ratones de control que no recibieron partículas en la dieta.

- 35 La Figura 3 muestra lo mismo que la Figura 2 para un estudio con el mismo sistema experimental, pero realizado en machos.

- 40 La disminución tanto de la composición de la grasa corporal como del peso corporal se observa en los grupos de animales que recibieron en la dieta sílice mesoporosa, en comparación con el grupo de control que no recibió sílice porosa, en ratones tanto hembra como macho (Figuras 2 y 3 respectivamente).

- 45 Un material mesoporoso con tamaños de poro de un orden superior a 10 nm, se utilizó como ejemplo de las propiedades positivas de reducción del peso y el colesterol de una sílice porosa. El efecto de la ingesta de partículas mesoporosas de sílice con poros grandes, superiores a 10 nm en los niveles de lípidos en sangre en ratones 6 negros obesos (C57BL/6J) con niveles en sangre de líquidos/colesterol elevados y animales sanos se analiza. Las partículas se incrustan en los gránulos de alimento y se administran a los animales durante un periodo de tiempo de aproximadamente 12 semanas. Los niveles en sangre de colesterol, colesterol de lipoproteínas de alta densidad y

triglicéridos se analizan durante las 12 semanas de la ingesta de partículas. Los niveles de sílice en sangre se miden al final del experimento.

Ejemplo 2B: Un material de sílice mesoporoso de poro pequeño (Partícula 1 que es representativa de la Sílice 1 que se describe en la Tabla 2).

Se realizó otro estudio como se describe en el Ejemplo 2A, pero utilizando un material de sílice mesoporoso con un ancho de poro de aproximadamente 3 nm (Partícula 1) en lugar del material denominado Partícula 2.

La Figura 4A muestra la imagen de SEM de la Partícula 1 que es representativa de la Sílice 1 que se describe en la Tabla 2. La distribución de tamaño de poro del material medida mediante experimentos de adsorción de nitrógeno se muestra en la Figura 4B, indicando una distribución de tamaño de poro estrecha en el intervalo de aproximadamente 2,5 a 3,7 nm.

Las Figuras 5 y 6 muestran el desarrollo de peso corporal, composición de grasa corporal y magro en este estudio. Las Figuras 5 y 6 son equivalentes a las Figuras 2 y 3 como se describe en el Ejemplo 2A, respectivamente.

No se observan diferencias en la composición de la grasa corporal o en el peso corporal en los ratones obesos hembra que recibieron partículas de sílice en la dieta en comparación con el control (Figura 5).

Tanto la composición de la grasa corporal como el peso corporal muestran una tendencia a disminuir en el grupo que recibe sílice porosa en la dieta en comparación con el grupo de control que no recibe sílice porosa en el experimento que utiliza ratones macho (Figura 6).

Un material mesoporoso con tamaños de poro de un orden superior a 3 nm se utilizó como ejemplo de las propiedades positivas de reducción del peso y el colesterol de una sílice porosa. El efecto de la ingesta de partículas mesoporosas de sílice con poros grandes, superiores a 10 nm en los niveles de lípidos en sangre en ratones 6 negros obesos (C57BL/6J) con niveles en sangre de lípidos/colesterol elevados y animales sanos se analiza. Las partículas se incrustan en los gránulos de alimento y se administran a los animales durante un periodo de tiempo de aproximadamente 12 semanas. Los niveles en sangre de colesterol, colesterol de lipoproteínas de alta densidad y triglicéridos se analizan durante las 12 semanas de la ingesta de partículas. Los niveles de sílice en sangre se miden al final del experimento. Ejemplo 2C: Un material de sílice mesoporoso de poro más grande (Partícula 3 que es representativa de la Sílice que se describe en la Tabla 2).

Se realizó otro estudio como se describe en el Ejemplo 2A, pero utilizando un material de sílice mesoporoso con un ancho de poro de aproximadamente 25 nm (Partícula 3) en lugar del material denominado Partícula 2.

La Figura 7A muestra la imagen de SEM del material utilizado en este estudio, Partícula 3. La distribución de tamaño de poro del material medida mediante de adsorción de nitrógeno se muestra en la Figura 7B indicando que la distribución está en el intervalo de aproximadamente 10 a 35 nm.

Tanto la composición de la grasa corporal como el peso corporal muestran una tendencia a disminuir en el grupo que recibe sílice porosa en la dieta en comparación con el grupo de control que no recibe sílice porosa (Figura 8).

Ejemplo 3: Ingesta de alimento y sílice adsorbida para la Partícula 1 y la Partícula 2

Se midió la ingesta de alimento de los ratones incluidos en los Ejemplos 2A y 2B. La ingesta diaria de alimento es la misma para los ratones que reciben partículas en la dieta que en los animales de control que no reciben partículas de sílice en la dieta (Figuras 9A y C para la Partícula 1 y la Partícula 2 respectivamente).

La concentración de sílice en sangre se midió mediante la técnica de plasma acoplado inductivamente al final de los estudios (después de aproximadamente 12 semanas de administración de partículas de sílice en la dieta). No se observan diferencias en el contenido de sílice en sangre entre los ratones que reciben sílice porosa en la dieta y los ratones de control que no reciben sílice porosa en la dieta después de aproximadamente 12 semanas de administración oral (Figuras 9B y D para la Partícula 1 y la Partícula 2 respectivamente).

Ejemplo 4: Niveles de colesterol, HDL, glucosa P y triglicéridos en sangre para la Partícula 1, la Partícula 2 y la Partícula 3.

Los niveles de colesterol, HDL, glucosa y triglicéridos en sangre se analizaron al final de los estudios descritos en los ejemplos 2A, 2B y 2C.

No se observan diferencias en los niveles de glucosa o lípidos en sangre entre las hembras que recibieron la Partícula 2 o la Partícula 1 en la dieta, en comparación con los ratones de control que no recibieron sílice mesoporosa en la dieta después de aproximadamente 12 semanas de administración oral (Figura 10 y Figura 11 respectivamente). Para ratones macho se obtienen resultados similares, donde no se observan diferencias en los

niveles de lípidos en sangre entre los ratones que reciben la Partícula 1, la Partícula 2 o la Partícula 3 en la dieta, en comparación con los ratones de control que no reciben sílice mesoporosa en la dieta después de aproximadamente 12 semanas de administración oral (Figura 12).

- 5 Ejemplo 5: Ejemplo de un material mesoporoso de poro bimodal con macroporos (que es representativo de la Sílice 5 que se describe en la Tabla 2).

La Figura 13A muestra una imagen de SEM de un material representativo para la Sílice 5 como se describe en la Tabla 2. La Figura 13B muestra una imagen de microscopía electrónica de transmisión (TEM) del mismo material.

- 10 Una descripción del material más detallada se resume en la tabla en la Figura 13 C.

## REIVINDICACIONES

- 5 1. Un material de sílice mesoporoso que tiene poros en el intervalo de 2 a 50 nm para uso como producto farmacéutico o medicamento, en donde el tamaño medio de poro de los poros en el intervalo de 2 a 50 nm está en el intervalo de 7 a 15 nm, y la distribución de tamaño de poro (PSD) de los poros en el intervalo de 2 a 50 nm es tal que al menos un 80 % de los poros están dentro del intervalo de 2 a 25 nm, en donde el material de sílice no se administra con otros compuestos activos farmacéuticos.
- 10 2. Un material de sílice mesoporoso para el uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el tamaño medio de poro de los poros en el intervalo de 2 a 50 nm está en el intervalo de 8 a 13 nm.
3. Un material de sílice mesoporoso para el uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el tamaño medio de poro de los poros en el intervalo de 2 a 50 nm está en el intervalo de 10 a 12 nm.
- 15 4. Un material de sílice mesoporoso para el uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde la distribución de tamaño de poro (PSD) de los poros en el intervalo de 2 a 50 nm es tal que al menos un 90 % de los poros están dentro del intervalo de 2 a 25 nm.
- 20 5. Un material de sílice mesoporoso para el uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde el área superficial BET (teoría de Brunauer-Emmett-Teller) está entre 300 y 1300 m<sup>2</sup>/g.
6. Un material de sílice mesoporoso para el uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde el volumen de poro medido mediante adsorción de nitrógeno está en el intervalo de 0,3 a 1,7 cm<sup>3</sup>/g.
- 25 7. Un material de sílice mesoporoso para el uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, que además tiene una estructura porosa jerárquica que contiene tanto poros en el intervalo de 2 a 50 nm como poros mayores de 50 nm.
- 30 8. Un material de sílice mesoporoso como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para uso en:
  - (a) el tratamiento o profilaxis de obesidad, dislipidemia o hipertensión;
  - (b) un método terapéutico para reducir los niveles de triglicéridos o colesterol en sangre; o
  - (c) un método terapéutico para reducir la composición de la grasa corporal.
- 35 9. Un método no terapéutico para:
  - (i) reducir la composición de la grasa corporal, que comprende administrar a un sujeto un material de sílice mesoporoso como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7.
- 40 10. El material de sílice mesoporoso para el uso de la reivindicación 8 o el método de la reivindicación 9, en donde el material de sílice no se administra con otros compuestos activos farmacéuticos.
- 45 11. Una formulación farmacéutica que comprende un material de sílice mesoporoso como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 como principio activo farmacéutico para uso en:
  - (a) el tratamiento o profilaxis de obesidad, dislipidemia o hipertensión;
  - (b) un método terapéutico para reducir los niveles de triglicéridos o colesterol en sangre; o
  - (c) un método terapéutico para reducir la composición de la grasa corporal.
- 50 12. El uso de un material de sílice mesoporoso como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 como principio activo dietético en una formulación dietética oral o en una composición alimentaria, que comprende opcionalmente un saborizante líquido o sólido.

Figura 1

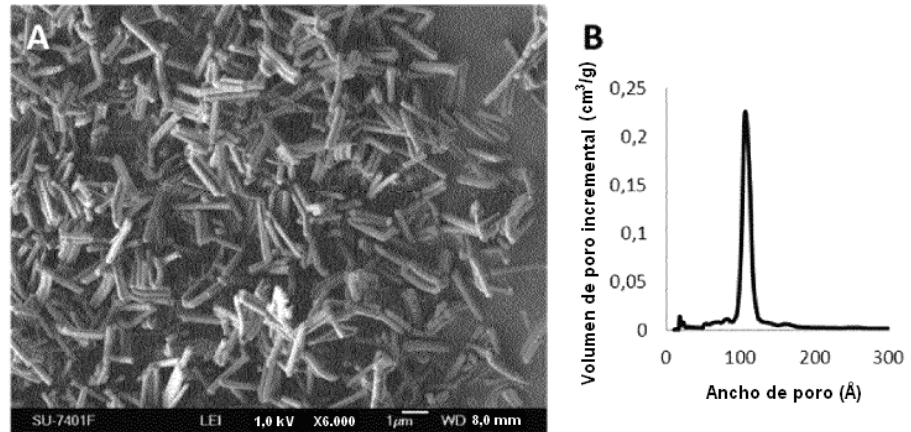


Figura 2

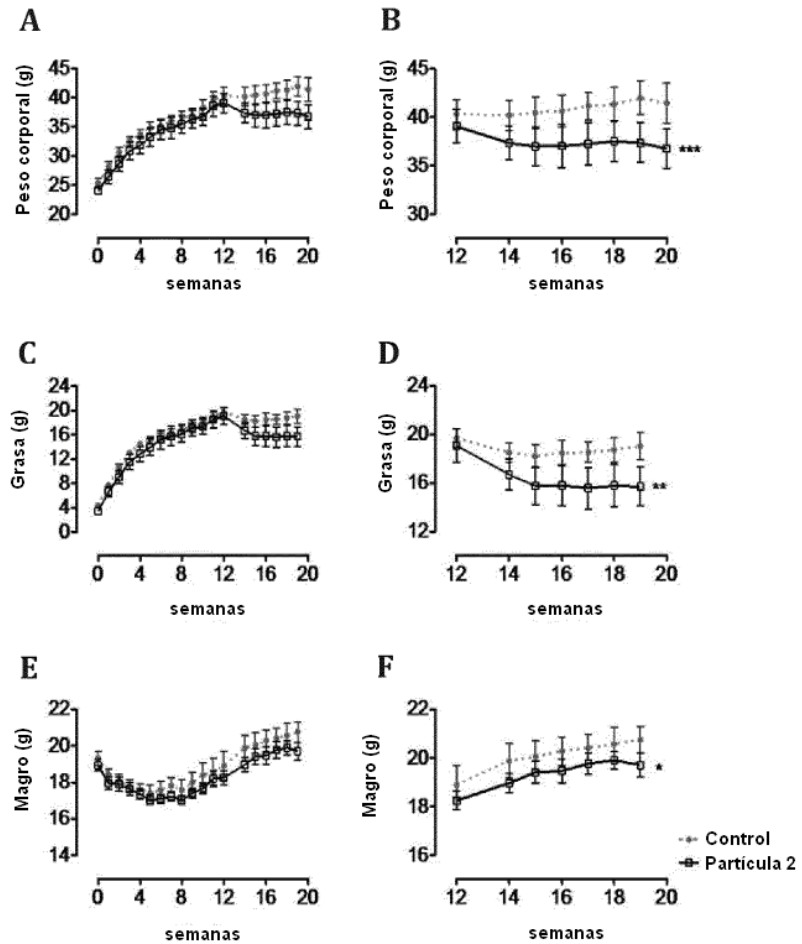


Figura 3

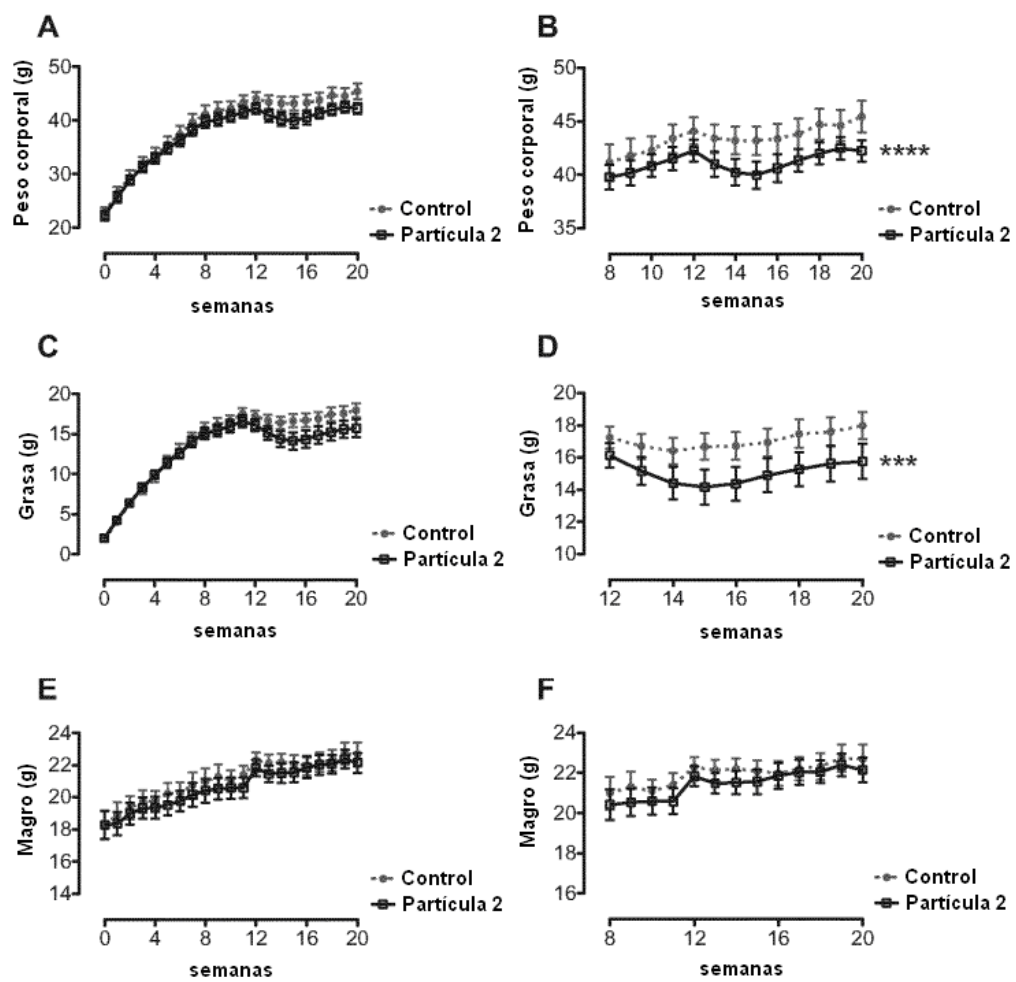


Figura 4

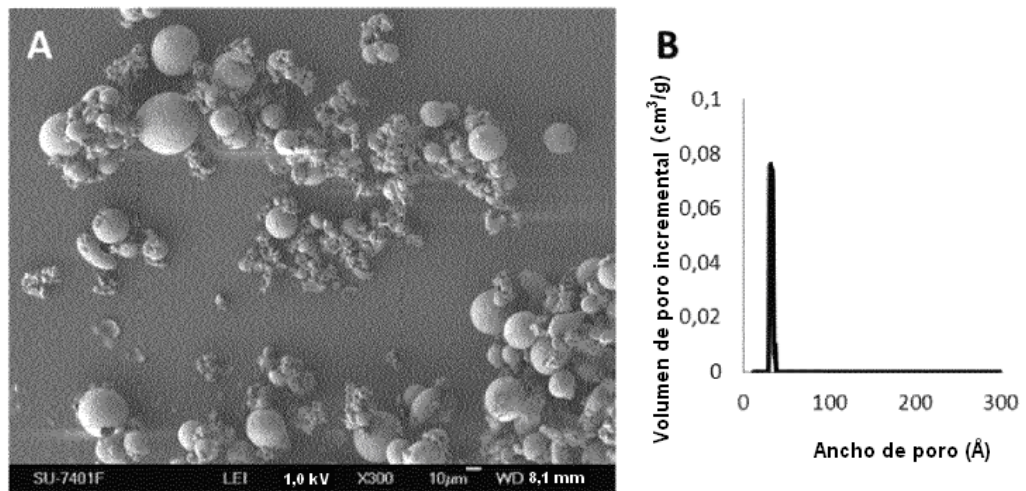


Figura 5

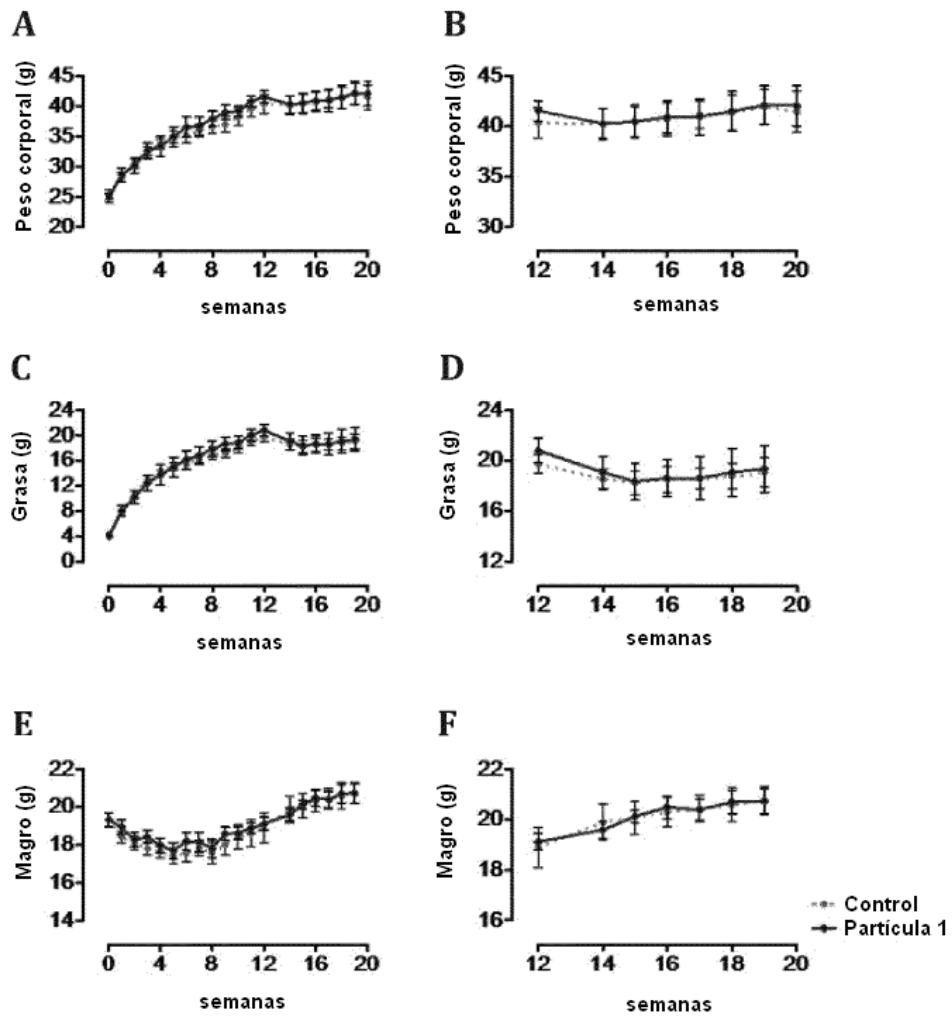




Figura 6

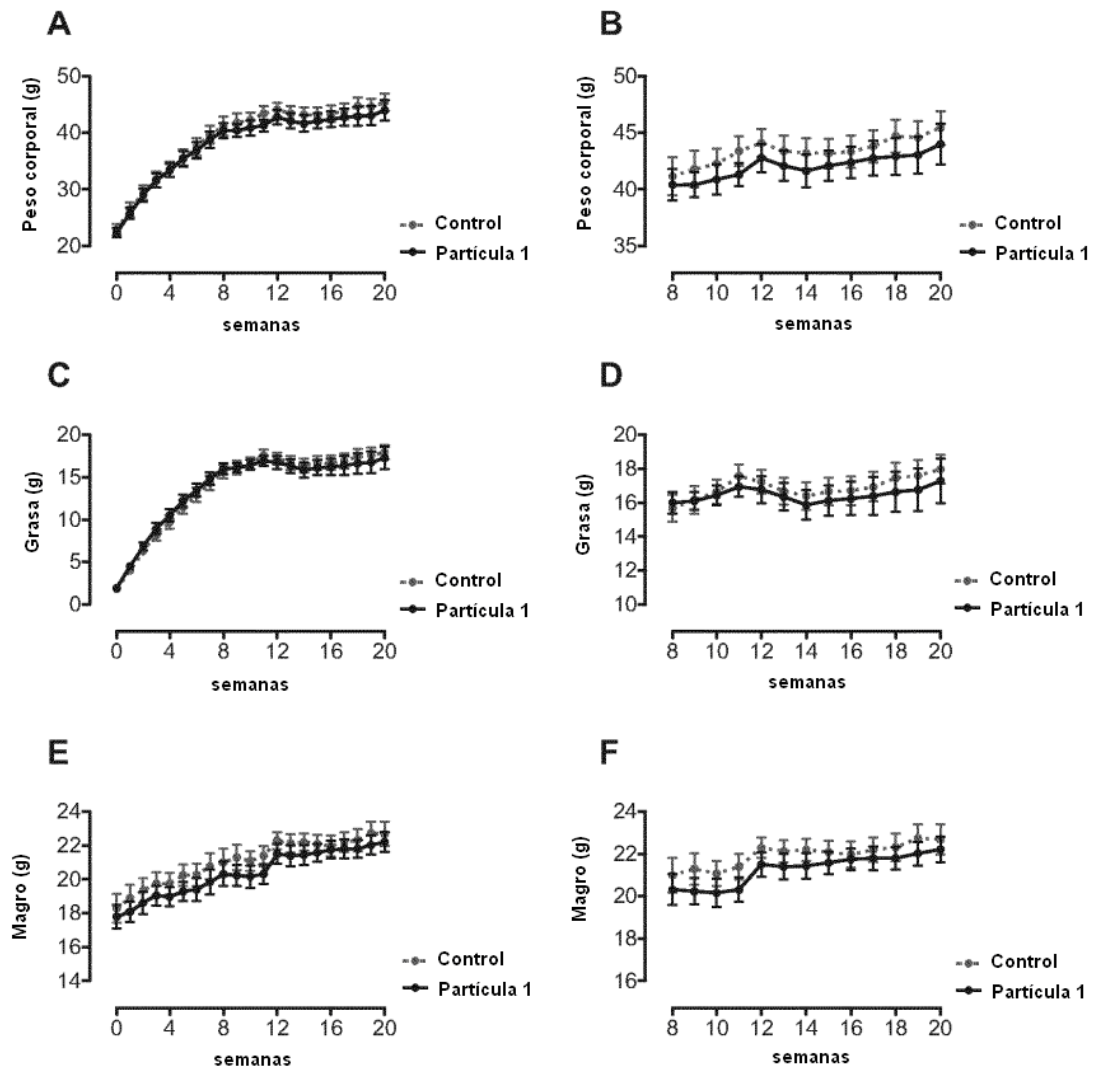


Figura 7

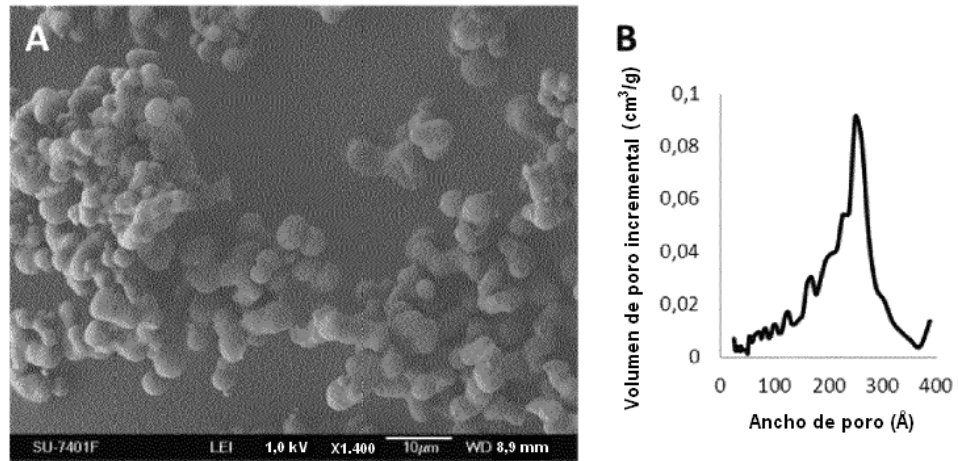
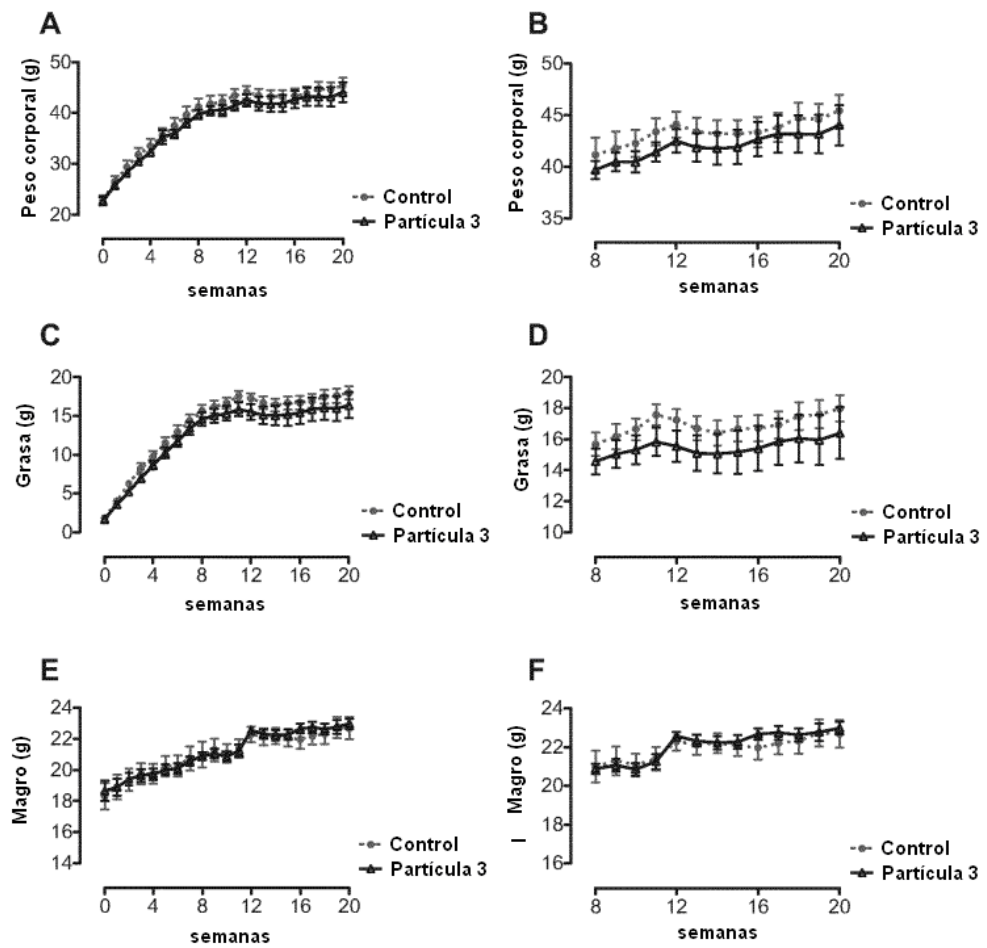


Figura 8



**Figura 9**

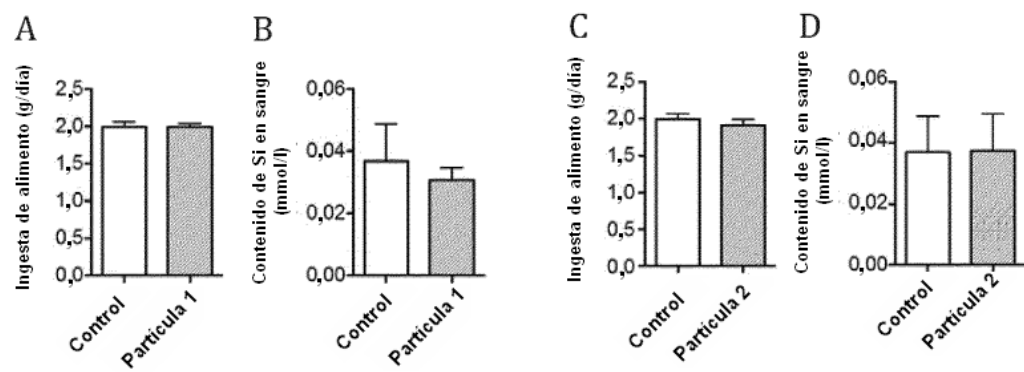


Figura 10

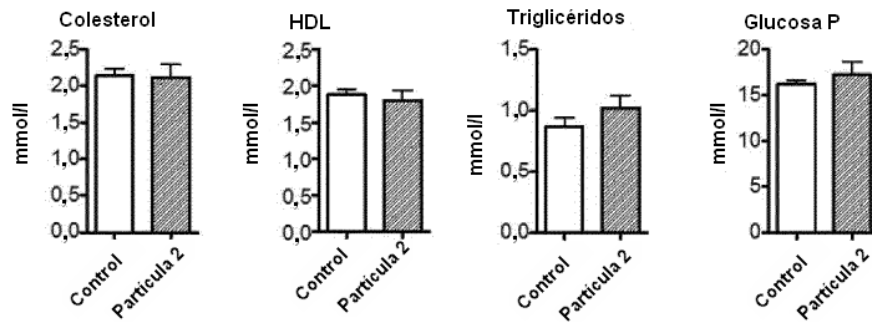


Figura 11

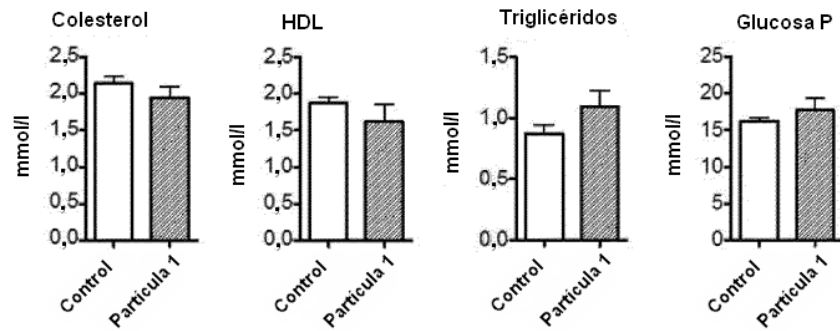
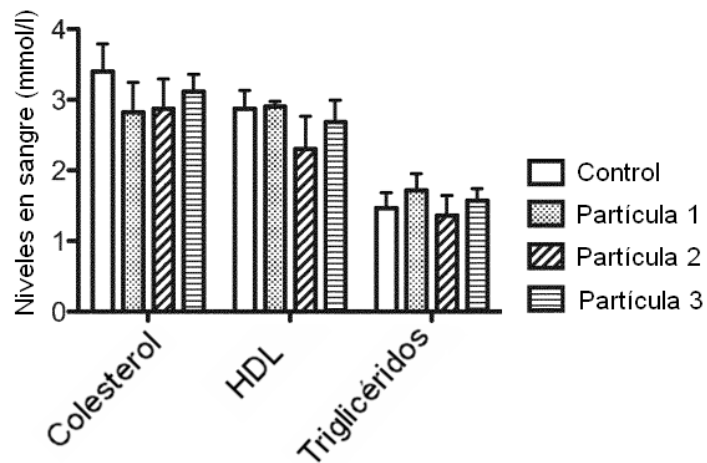
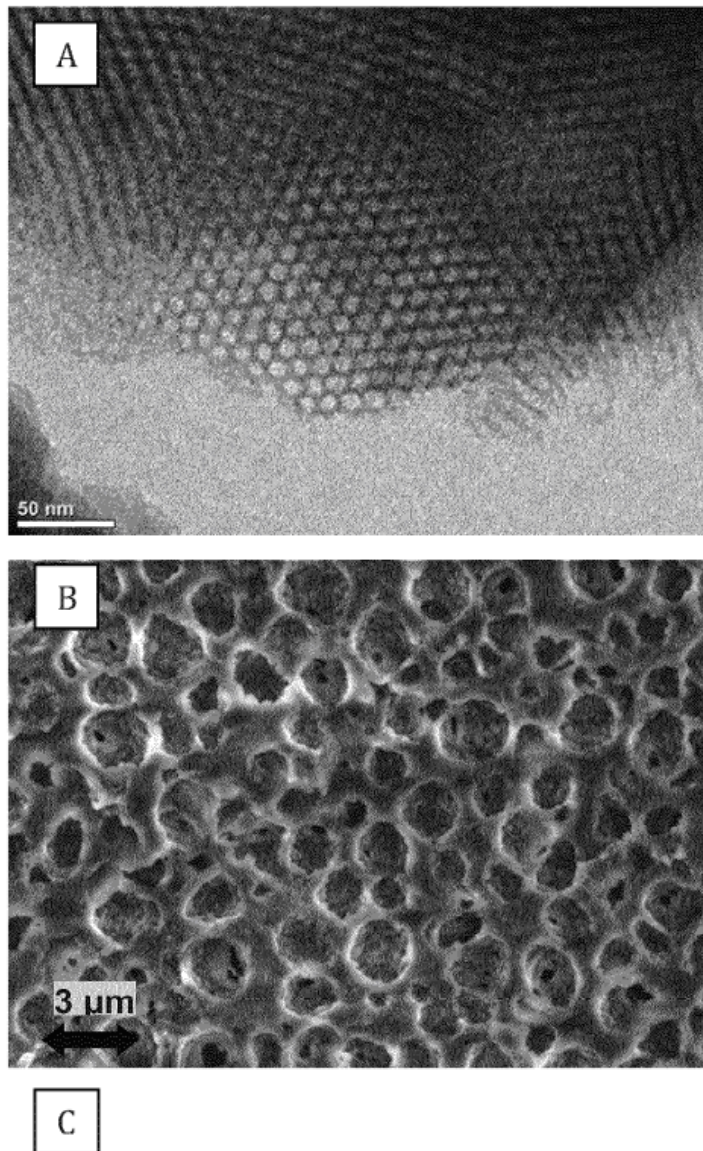


Figura 12



**Figura 13**



### Caracterización textural y estructural

Morfología .....	Cavidades esféricas (SC)
Tamaño macroporoso medio (SEM).....	1,5 μm
Tamaño medio de mesoporo .....	12 nm
Área superficial (BET).....	550 m <sup>2</sup> /g
Volumen de poro.....	0,9 cm <sup>3</sup> /g
(Isotermas de adsorción de nitrógeno)	
Densidad de la sílice .....	2,2 g/ cm <sup>3</sup>