



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 350 742**

51 Int. Cl.:
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 8/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **03809723 .4**
96 Fecha de presentación : **07.10.2003**
97 Número de publicación de la solicitud: **1558212**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **03.08.2005**

54 Título: **Formulaciones farmacéuticas y cosméticas.**

30 Prioridad: **31.10.2002 DE 102 50 711**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
26.01.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
26.01.2011

73 Titular/es: **EVONIK DEGUSSA GmbH**
Rellinghauser Strasse 1-11
45128 Essen, DE

72 Inventor/es: **Drechsler, Margarete y**
Hasenzahl, Steffen

74 Agente: **Lehmann Novo, María Isabel**

ES 2 350 742 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).

ES 2 350 742 T3

DESCRIPCIÓN

Formulaciones farmacéuticas y cosméticas.

5 La invención se refiere a formulaciones farmacéuticas y cosméticas que comprenden dióxido de silicio hidrófobo muy disperso.

En un medicamento se hace una distinción entre dos grupos de sustancias con diferentes funciones, a saber, com-
puestos activos y sustancias auxiliares.

10 Los compuestos activos se caracterizan por su acción farmacológica específica. Son el constituyente activo de un medicamento. Como tales, también se identifican cuantitativamente en el envasado y en el folleto del envase.

15 Además del compuesto activo real, los medicamentos comprenden sustancias auxiliares o también adyuvantes a fin de convertir el compuesto activo en formulaciones adecuadas que son activas en el sitio deseado de uso. Un medicamento comprende convencionalmente varias sustancias auxiliares con diferentes funciones, por ejemplo cargas, aglutinantes, agentes disgregantes, lubricantes, agentes engrasantes o agentes de liberación del molde.

20 Se puede recurrir a un gran número de sustancias auxiliares en el desarrollo de medicamentos estables, fáciles de manipular y activos a partir de un compuesto o compuestos activos y sustancias auxiliares.

El dióxido de silicio muy disperso, tal como, por ejemplo, Aerosil® 200, es una sustancia auxiliar importante que se emplea a menudo para formulaciones farmacéuticas y cosméticas.

25 El dióxido de silicio muy disperso se prepara mediante hidrólisis de llama de clorosilanos, y por lo tanto también se denomina dióxido de silicio pirógeno. Se enuncia en numerosas farmacopeas como lo siguiente: "Hochdisperses Siliciumdioxid" (Farmacopea Alemana); "Sílice, Anhidra Coloidal" (Farmacopea Europea); "Dióxido de Sílice Coloidal" (Farmacopea de los Estados Unidos/National Formulary), "Sílice Anhidra Coloidal" (Farmacopea Británica) y "Ácido Silícico Anhidro Liger" (Farmacopea Japonesa). El dióxido de silicio muy disperso se puede usar, por ejemplo, en
30 formas de productos sólidos como un agente que regula el flujo, adsorbente y secante, y en formas de productos líquidos y semisólidos como un estabilizante de la suspensión y un agente formador de matriz y de gel. Además, se puede usar para incrementar la estabilidad mecánica y la velocidad de disgregación de los comprimidos. Además, puede mejorar la distribución del compuesto activo. En algunos medicamentos, el dióxido de silicio muy disperso también
35 funciona como el compuesto activo.

El dióxido de silicio pirógeno, muy disperso, tiene una afinidad elevada por el agua, y es humedecido completamente por ésta. Se distingue por las propiedades hidrófilas.

40 El dióxido de silicio hidrófobo muy disperso, tal como, por ejemplo, Aerosil® R 972, puede tener ventajas significativas con respecto al dióxido de silicio hidrófilo muy disperso en composiciones farmacéuticas y cosméticas. Aunque no se describe en la Farmacopea, se ha usado por lo tanto por algunas compañías farmacéuticas durante muchos años. La Lista Roja - la lista de preparaciones médicas para Alemania - nombra así un número de preparaciones en las que Aerosil® R 972 o el dióxido de silicio metilado se menciona como una sustancia auxiliar.

45 El dióxido de silicio hidrófobo muy disperso como material bruto farmacéutico se describe generalmente por H. P. Fiedler, Lexikon der Hilfsstoffe [Diccionario de Sustancias Auxiliares], Editio Cantor Verlag, Aulendorf. Aquí se trabaja explícitamente con Aerosil® R 812 y R 972. Además, la información sobre el uso de Aerosil® R 972 en composiciones farmacéuticas y cosméticas se encuentra en la serie de publicaciones Pigmente Nr. 49, Aerosil in Pharmazie und Kosmetik [Pigments no. 49, Aerosil in Pharmacy and Cosmetics], Degussa.

50 El dióxido de silicio hidrófobo muy disperso, tal como, por ejemplo, Aerosil® R 972, es adecuado como un regulador del flujo para sustancias higroscópicas, pulverulentas. Mediante la formación de una capa de partículas de Aerosil® R 972 sobre las partículas del polvo, su captación de agua (vapor) se reduce o se ralentiza (H.P. Fiedler, Lexikon der Hilfsstoffe [Diccionario de Sustancias Auxiliares], Editio Cantor Verlag Aulendorf, 3ª edición, 1989).
55 Adicionalmente, no se forma ninguna película de agua sobre las partículas del propio dióxido de silicio hidrófobo, de forma que las fuerzas adhesivas entre las partículas de polvo "revestidas" siguen siendo bajas. De esta manera, por ejemplo, una adición de 0,5% en peso de Aerosil® R 972 adquiere las propiedades de fluidez del almidón de maíz incluso a humedades atmosféricas elevadas (H. v. Czetsch Lindenwald *et al.*, J. Soc. Cosmetics Chemists 16 (1965) 251). Por otro lado, si se usa Aerosil® 200, que es hidrófilo, a menudo no se puede evitar la aglomeración
60 de sustancias higroscópicas - incluso con contenidos relativamente elevados de Aerosil -. Los polvos higroscópicos contenidos en cápsulas también siguen siendo fluidos por una adición de Aerosil® R 972, que es hidrófobo (H.P. Fiedler, Lexikon der Hilfsstoffe [Diccionario de Sustancias Auxiliares], Editio Cantor Verlag Aulendorf, 3ª edición, 1989).

65 Aerosil® R 972 también se puede emplear en la granulación de productos higroscópicos, por ejemplo extractos vegetales. Esto es posible incluso en disoluciones acuosas, de forma que se pueden omitir los disolventes orgánicos. El dióxido de silicio hidrófilo es inadecuado aquí.

ES 2 350 742 T3

Aerosil® R 972 mejora además las propiedades de materias primas en polvo. De este modo, por ejemplo, el valor de dispersión de kieselguhr se incrementa en ocho veces (F. Gstirner, Arch. Pharmz. 300 (1967) 757). Además, los polvos retienen su consistencia, incluso a humedades atmosféricas relativas elevadas.

5 También hay ventajas en la obtención de comprimidos a partir de polvos o gránulos higroscópicos. El dióxido de silicio higroscópico muy disperso es superior aquí si se va a lograr una disgregación lenta del comprimido o una liberación retrasada del compuesto activo, por ejemplo en el caso de formulaciones de liberación sostenida. El dióxido de silicio hidrófilo acelera la disgregación del comprimido en muchos casos, puesto que puede ser humedecido por el agua y de esta manera promueve el transporte de agua al interior del comprimido (efecto de mecha). Por lo tanto,
10 junto con los compuestos hinchables en agua, también se emplea como agente disgregante. Puesto que el dióxido de silicio hidrófobo no es humedecido por el agua, no muestra ningún efecto mecha.

En lo siguiente se describen algunos ejemplos específicos de formulaciones de liberación sostenida para formas de medicamentos sólidos, orales, con Aerosil® R 972:

15 en comprimidos de ibuprofeno, Aerosil® R 972 reduce la liberación de compuesto activo hasta un grado mayor que los dióxidos de silicio hidrófilos muy dispersos (E.M. Samy *et al.*; Bull. Pharm. Sci. Assiut University 19 (1996) 19).

20 Si el acetaminofeno o teofilina se somete a granulación en seco con Aerosil® R 972 y la mezcla resultante se introduce en cápsulas, la velocidad de liberación del compuesto activo de las mismas se reduce drásticamente. Una adición de 0,6% en peso de Aerosil® R 972 es óptima. Con esto, el 80-100% del compuesto activo se libera en ocho horas (V.R. Sista *et al.*; Drug Development and Industrial Pharmacy, 22 (1996) 153).

25 Los comprimidos de aspartato o cápsulas de gelatina que contienen sales minerales con una liberación lenta de compuesto activo se pueden preparar usando Aerosil® R 972 (O. Gattnar, patente eslovaca CS 236300, 1985, L. Gyarmati *et al.*, patente húngara HU 26263, 1983). Takeda Chem. Ind. Ltd., patente japonesa 0 823 9301, 1996, también describe cápsulas con una liberación retrasada de compuesto activo. Estas contienen una "red" de carboximetilcelulosa y sales polivalentes solubles en agua, en las que está encerrado el compuesto activo disuelto en agua. Según la
30 memoria descriptiva de la patente, Aerosil® R 972 sirve como un adsorbente.

Además, Aerosil® R 972 es el auxiliar de flujo más eficaz en rellenos de cápsulas de gelatina duras (H.v. Czetsch-Lindenwald *et al.*, J. Soc. Cosmetics Chemists 16 (1965) 251).

35 El dióxido de silicio hidrófilo muy disperso es inadecuado para estabilizar o espesar emulsiones w/o (agua en aceite), puesto que migra a la fase acuosa debido a su carácter hidrófilo (H.v. Czetsch-Lindenwald, Pharm. Ind. 27 (1965) 300). Por contra, la estabilización se efectúa con Aerosil® R 972 debido a que este permanece en la fase oleosa como material hidrófobo y forma aquí una estructura de gel. Los ungüentos de agua en aceite (w/o) formulados con Aerosil® R 972 todavía siguen siendo así extensibles 10 a 20°C por encima de su punto de fusión. La liberación de
40 compuestos activos acuosos a partir de tales bases se ralentiza adicionalmente.

Aerosil® R 972 espesa geles de bálsamos hasta un grado considerablemente menor que los dióxidos de silicio hidrófilos muy dispersos. Esto es ventajoso si se emplea dióxido de silicio muy disperso como un vehículo del compuesto activo o para la conversión de compuestos activos similares a pastas en pulverulentos (E. Toricht *et al.*, Pharmazie 32
45 (1977) 109).

3% de Aerosil® R 972 es suficiente para la preparación de suspensiones de ZnO al 10% en aceites, mientras que se requieren cantidades mayores de dióxido de silicio hidrófilo muy disperso a fin de lograr el mismo efecto. Después del almacenamiento durante 100 días, según H.v. Czetsch-Lindenwald, Pharm. Ind. 27 (1965) 300, se forma un gel,
50 que se puede licuar fácilmente de nuevo mediante agitación. El contenido de Aerosil® R 972 no se percibe sobre la piel.

El dióxido de silicio muy disperso es una sustancia auxiliar valiosa en la preparación de supositorios: evita la sedimentación de compuestos activos suspendidos durante el vertido y solidificación incrementando la viscosidad de la base fundida, influye - por ejemplo en mezclas eutécticas - en las propiedades de fusión y la fortaleza de ruptura de los productos, y se puede usar como un vehículo para la incorporación de sustancias auxiliares líquidas. Aquí también el dióxido de silicio hidrófobo muy disperso tiene ventajas con respecto a la variante hidrófila en un número de usos (H. Rupprecht *et al.*, Deutsche Apotheker Zeitung 11 (1978) 385).

60 De este modo, la viscosidad de la grasa dura fundida que contiene 4% en peso de aminofenazona se incrementa considerablemente mediante 4% en peso de Aerosil® R 972, mientras que el efecto de 4% en peso de dióxido de silicio hidrófilo muy disperso es bajo (H. Rupprecht *et al.*, Deutsche Apotheker Zeitung 11 (1978) 385). De esta manera se puede asegurar una distribución uniforme del compuesto activo en la masa del supositorio más fácilmente con Aerosil® R 972 que con dióxido de silicio hidrófilo muy disperso. Además, aquél ralentiza la liberación del compuesto
65 activo en un grado mayor que éste último (H. Rupprecht *et al.* Pharmazie 32 (1977) 354). La liberación retrasada de un compuesto activo soluble en agua a partir de una masa de supositorio Witepsol W 35 preparada con 2% de Aerosil® R 972 se describe en H.v. Czetsch-Lindenwald, Pharm. Ind. 27 (1965) 300. Los supositorios con liberación sostenida

ES 2 350 742 T3

de compuesto activo que comprenden el compuesto activo soluble en agua sulfato de morfina, un compuesto orgánico hinchable (hidroxipropilmetilcelulosa) y Aerosil® R 972 se describen por T. Jauw, Patente Europea 550100 B1, 1996.

5 Los parches médicos, cuya capa adhesiva comprende en cada caso 7,1% en peso de Aerosil® R 972 y dióxido de silicio hidrófilo muy disperso (basado en la materia seca), además del compuesto activo y diversos polímeros, se describen por Sekisui Chem. Ind. Com. Ltd., *patente japonesa* 06256178, 1996 y Sekisui Chem. Ind. Com. Ltd., *patente japonesa* 06256173, 1994 y *patente japonesa* 04312525, 1992). Aerosil® R 972 y el dióxido de silicio hidrófilo
10 muy disperso incrementa la viscosidad de la disolución que contiene polímero y compuesto activo que se aplica al soporte y se seca. Los compuestos activos también se adsorben opcionalmente sobre la superficie del dióxido de silicio muy disperso, cuya consecuencia es una liberación más lenta y más uniforme del compuesto activo.

Aerosil® R 972 y R 812 se emplean además para la preparación de formulaciones farmacéuticas y cosméticas embotelladas en botellas de gas a presión (H. v. Czetsch Lindenwald *et al.*, J. Soc. Cosmetics Chemists 16 (1965)
15 251).

En el documento EP 1179349 A1, por ejemplo, se describen disoluciones para inyección basadas en emulsiones de agua en aceite (w/o) que contienen Aerosil® R 974.

20 Puesto que en la preparación de productos farmacéuticos cosméticos se deben de satisfacer los requisitos de pureza más exigentes, el desarrollo considerable de polvo en particular presenta problemas cuando se trabaja con tipos de dióxidos de silicio hidrófobos muy dispersos - los productos comercialmente disponibles son, por ejemplo, Aerosil® R 972 y Aerosil® R 974 (ambos de Degussa), Wacker HDK H15 y Wacker HDK H20 (ambos de Wacker) y Cab-O-Sil TS 610 y Cab-O-Sil TS 620 (ambos de Cabot). Puesto que los tipos de dióxidos de silicio hidrófobos muy dispersos
25 como regla tienen partículas más finas que los productos hidrófilos (por ejemplo Aerosil® 200), el problema del polvo es aquí incluso más serio. Otra desventaja es la baja densidad aparente y aparente compactada de los tipos de productos hidrófobos, cuyos valores típicos son 40-50 g/l, que provoca un gasto adicional considerable de esfuerzo y tiempo en la preparación de formulaciones farmacéuticas y cosméticas.

30 En el uso de dióxido de silicio hidrófobo muy disperso en formulaciones farmacéuticas y cosméticos, además sería deseable una capacidad de fluidez mejorada de mezclas producidas con éste, a fin de ser capaces de lograr, por ejemplo, una mayor exactitud de dosificación en la producción de comprimidos y cápsulas. Mediante esto, sería posible por un lado lograr una menor variación en los pesos de los comprimidos y cápsulas, y por otro lado mejorar la rentabilidad de procedimientos que conducen a estas formas de presentación.

35 El objeto de la presente invención es proporcionar formulaciones farmacéuticas y cosméticas que evitan las desventajas de la técnica anterior.

40 La invención proporciona formulaciones farmacéuticas y cosméticas que comprenden dióxido de silicio hidrófobo muy disperso, que se caracterizan porque el dióxido de silicio tiene una densidad compactada de 70 a 400 g/l, determinada según DIN 55943.

45 La invención también proporciona formulaciones farmacéuticas y cosméticas que comprenden dióxido de silicio hidrófobo muy disperso, que se caracterizan porque el dióxido de silicio contiene un máximo de 3,0% en peso de contenidos humectables por agua.

50 La invención también proporciona formulaciones farmacéuticas y cosméticas que comprenden dióxido de silicio hidrófobo muy disperso, que se caracterizan porque el dióxido de silicio tiene una densidad compactada de 70 a 400 g/l, determinada según DIN 55943, y contiene un máximo de 3,0% en peso de contenidos humectables con agua.

55 Se ha encontrado que cuando se trabaja con las formulaciones según la invención sólo se produce un bajo desarrollo de polvo, y la capacidad de fluidez de las formulaciones es significativamente mayor que en el caso de aquellas según la técnica anterior. Además, la estabilidad mecánica de los comprimidos se mejora, y el peso de las cápsulas se incrementa. Adicionalmente, las propiedades de liberación de los comprimidos y cápsulas se pueden ajustar de manera controlada.

60 Este resultado es sorprendente, puesto que no fue posible suponer que las propiedades, tales como, por ejemplo, la capacidad de fluidez o la estabilidad mecánica, de las formulaciones farmacéuticas y cosméticas están influidas por la densidad compactada del dióxido de silicio pirógeno usado. Según el artículo "Kolloidale Kieselsäure als Gelbildner [Sílice Coloidal como Agente Formador de Gel]" (www.pharmazeutische-zeitung.de/pza/2001-51/pharm.5.htm), incluso era de esperar que las sílices compactadas muy dispersas tienen desventajas en comparación con los tipos de productos no compactados. Se describen aquí problemas con Aerosil® 200 V (densidad compactada de 120 g/l), puesto que no logra el comportamiento de espesamiento requerido en comparación con los productos estándar Aerosil® 200 (densidad compactada de 50 g/l).

65 Adicionalmente es sorprendente que la liberación de compuestos activos y el tiempo de disgregación de las formulaciones farmacéuticas y cosméticas están influidas por la densidad compactada del dióxido de silicio hidrófobo usado.

ES 2 350 742 T3

Se ha encontrado que es particularmente favorable elegir una densidad compactada con percusión del dióxido de silicio hidrófobo muy disperso de entre 70 y 400 g/l, en particular entre 75 y 300 g/l.

Adicionalmente, es ventajoso elegir dióxido de silicio hidrófobo muy disperso con una superficie específica de BET, determinada según DIN 66131, de 50 a 400 m²/g. Una superficie específica de BET de 90-300 m²/g es particularmente ventajosa.

La preparación del dióxido de silicio se conoce, por ejemplo, de Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry, vol. A23, página 635 y siguientes, 5ª edición, 1993.

10

El dióxido de silicio hidrófilo muy disperso se puede preparar mediante hidrólisis de llama de clorosilanos, y es químicamente muy puro. Posee grupos silanol sobre su superficie. Como resultado, tiene una afinidad elevada por el agua - es hidrófilo -, y es humedecido completamente por ésta. Los grupos alquilo se pueden anclar químicamente sobre la superficie de la sustancia mediante reacción de los grupos silanol con compuestos de silicio orgánicos. Los productos resultantes entonces ya no son humedecidos por el agua, y son hidrófobos.

15

Aerosil® R 972 y Aerosil® R 974 se forman así haciendo reaccionar Aerosil® recientemente preparado con dime-
tildiclorosilano en una atmósfera de un gas inerte a 400 a 600°C en presencia de vapor de agua (serie de publicaciones
Pigmente Nr. 5, "Hydrophobes Aerosil, Herstellung, Eigenschaften und Anwendungen" [Pigments no. 5, "Hydropho-
bic Aerosil, Preparation, Properties and Uses"], Degussa). El Aerosil también se puede hacer parcial o completamente
hidrófobo con otros organosilanos. Los ejemplos de estos son Aerosil® R 812 (reacción con hexametildisilazano),
Aerosil® R 805 (reacción con trimetoxioctilsilano) y Aerosil® R 202 (con aceite de silicona). En los documentos DE-
A-1163784, DE-A-19616781, DE-A-19757210 o DE-A-4402370, por ejemplo, se encuentran procedimientos para el
tratamiento con un agente modificador de la superficie.

25

El dióxido de silicio hidrófobo muy disperso adquiere su densidad compactada directamente durante la etapa de
preparación o en una etapa subsiguiente del proceso. De este modo, por ejemplo, los procedimientos de compactación
para el dióxido de silicio pirógeno se describen en los documentos DE-A-3238427 y DE-A-3741846. La elevada den-
sidad compactada se puede lograr además mediante una molienda, tal como se describe, por ejemplo, en el documento
EP 0637616 A1. Los gránulos de dióxido de silicio hidrófobo muy disperso del documento EP 0725037 también
tienen una elevada densidad compactada por percusión, y son adecuados según la invención para formulaciones far-
macéuticas y cosméticas.

30

Los tipos de dióxidos de silicio hidrófobos muy dispersos que son adecuados según la invención y están ya co-
mercialmente disponibles son Aerosil® R 972 V, Aerosil® R 974 V, Aerosil® R 976 V (Degussa), Aerosil® R 8200
(Degussa), Aerosil® R 972 W (Nippon Aerosil Corporation), Wacker HDK H15P, HDK H2000 y HDK H3004 (Wac-
ker) y Reolosil DM10 (Tokuyama). Son particularmente adecuados Aerosil® R 972 V, Aerosil® R 974 V y Aerosil®
R 972 W, y Aerosil® R 812 compactado y Aerosil® 812 S.

35

El dióxido de silicio hidrófobo muy disperso no es humedecido por el agua. Para la determinación de la hidro-
fobia o el grado de hidrofobia, se conocen diversos métodos, por ejemplo la humectabilidad en metanol de Corning
Glass.

40

A continuación se describe un método simple para la determinación de los contenidos humectables por agua: se
agitan intensamente alrededor de 0,2 g de sustancia, pesada exactamente hasta 0,001 g, con 50 ml de agua en un
embudo de separación con forma de pera, de 250 ml, durante 1 minuto. El embudo se deja reposar entonces durante
una hora. Durante este tiempo, la porción predominante del sólido flota en la parte superior. Sin agitar la suspensión
nuevamente, se drenan gota a gota 45 ml del líquido, que puede ser ligeramente turbio, y se transfieren a una cápsula
que se ha secado a 140°C y se ha enfriado en un secador. El líquido se elimina completamente por evaporación a
110-150°C, durante lo cual se debe asegurar de que ninguna sustancia se pulveriza fuera. Tras enfriar en un secador,
la cápsula se pesa nuevamente. La diferencia de peso con respecto a la cápsula vacía no debería ser mayor de 0,006
g. Esto corresponde a 3,0% en peso de la sustancia pesada. El dióxido de silicio hidrófobo muy disperso, en el que
los contenidos humectables por agua constituyen un máximo de 3,0% en peso, es particularmente adecuado para las
formulaciones farmacéuticas y cosméticas según la invención.

55

El dióxido de silicio pirógeno también incluye óxidos dopados y óxidos mixtos en los que el contenido de dióxido
de silicio es al menos 90%. Los dióxidos de silicio pirógenos dopados se pueden obtener, por ejemplo, mediante
el procedimiento descrito en el documento DE-A-19650500, en el que el dopaje se introduce vía un aerosol de una
disolución o suspensión salina en una llama tal como se usa para la preparación de óxidos pirógenos. Un óxido mixto
con un contenido de dióxido de silicio mayor de 90% en peso se puede obtener, por ejemplo, mediante el procedimiento
descrito en el documento DE-A-19919635.

60

Para las formulaciones según la invención también se pueden usar mezclas de dióxido de silicio pirógeno con
dióxido de silicio dopado con un contenido de SiO₂ de 90%, con óxidos mixtos con un contenido de SiO₂ de 90% o
más y/o dióxido de silicio que se ha hecho hidrófobo.

65

El dióxido de silicio hidrófobo muy disperso está presente preferiblemente en la formulación según la invención
en una cantidad de 0,01 a 30% en peso, particularmente de forma preferible en una cantidad de 0,1 a 15,0% en peso.

Convencionalmente se emplea como una sustancia auxiliar, pero también se puede usar como un compuesto activo, siendo entonces la acción principalmente una acción física.

El dióxido de silicio hidrófobo muy disperso con una densidad compactada de entre 70 y 400 g/l se puede emplear según la invención en cualquier formulación farmacéutica sólida, semisólida o líquida deseada (formas de medicamentos), preferiblemente para usos oral y/o tópico, por ejemplo en suspensiones, emulsiones, aerosoles, disoluciones para inyección, ungüentos, cremas, geles, pastas, supositorios, barritas, polvos, polvos finos, gránulos, comprimidos, pastillas, comprimidos recubiertos, comprimidos recubiertos con películas, cápsulas de gelatina duras, cápsulas de gelatina blandas, extrusados, microcápsulas o microesferas. Se prefieren particularmente las formas medicamentosas sólidas, tales como, por ejemplo, polvos, polvos finos, gránulos, comprimidos y cápsulas.

La expresión formulaciones farmacéuticas en el contexto de la presente invención también incluye precursores y productos intermedios para la preparación de gránulos, comprimidos, cápsulas, suspensiones, zumos espesados y gotas espesadas. Tales precursores y productos intermedios pueden tener por ejemplo la forma de un polvo, gránulos o un extrusado.

Los métodos para la preparación de formas medicamentosas sólidas, semisólidas y líquidas son conocidos y se describen en numerosas publicaciones y libros de texto de tecnología farmacéutica; véase, por ejemplo, K.H. Bauer, K.-H. Frömming, C. Führer, Lehrbuch der pharmazeutischen Technologie [Textbook of Pharmaceutical Technology], 6ª edición, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart 1999.

Las formulaciones según la invención pueden comprender cualquier compuesto activo farmacéutico deseado. Los ejemplos que se pueden mencionar son: inhibidor de α -proteínasa, abacavir, abciximab, acarbosa, ácido acetilsalicílico, aciclovir, adenosina, albuterol, aldesleucina, alendronato, alfuzosina, alosetrón, alprazolam, alteplasa, ambroxol, amifostina, amiodarona, amisulprida, amlodipina, amoxicilina, anfetamina, anfotericina, ampicilina, amprenavir, anagrelida, anastrozol, ancrod, factor antihemofílico, aprotinina, atenolol, atorvastatina, atropina, azelastina, azitromicina, azuleno, barnidipina, beclometasona, benazepril, benserazida, beraprost, betametasona, betaxolol, bezafibrato, bicalutamida, bisabolol, bisoprolol, toxina botulínica, brimonidina, bromazepam, bromocriptina, budesonida, bupivacaína, bupropiona, buspirona, butorfanol, cabergolina, calcipotrieno, calcitonina, calcitriol, alcanfor, candesartán, candesartan cilexetilo, captoprilo, carbamazepina, carbidopa, carboplatino, carvedilol, cefaclor, cefadroxilo, cefaxitina, cefazolina, cefdinir, cefepima, cefixima, cefmetazol, cefoperazona, cefotiam, cefoxopran, cefpodoxima, cefprozilo, ceftazidima, ceftibuteno, ceftriaxona, cefuroxima, celecoxib, celiprolol, cefalexina, cerivastatina, cetirizina, cloranfenicol, cilastatina, cilazapril, cimetidina, ciprofibrato, ciprofloxacina, cisaprida, cisplatino, citalopram, claritromicina, ácido clavulánico, clindamicina, clomipramina, clonazepam, clonidina, clopidogrel, clotrimazol, clozapina, cromolina, ciclofosfamida, ciclosporina, ciproterona, dalteparina, deferoxamina, desogestrel, dextroanfetamina, diazepam, diclofenaco, didanosina, digitoxina, digoxina, dihidroergotamina, diltiazem, proteína antidiftérica, toroide diftérico, divalproex, dobutamina, docetaxel, dolasetrón, donepezilo, dornasa- α , dorzolamida, doxazosina, doxifluridina, doxorubicina, didrogesterona, ecabet, efavirenz, enalapril, enoxaparina, eperisona, epinastina, epirubicina, eptifibatida, eritropoyetina- α , eritropoyetina- β , etanercept, etinilestradiol, etodolaco, etopósido, factor VIII, famiciclovir, famotidina, faropenem, felodipina, fenofibrato, fenoldopam, fentanilo, fexofenadina, filgrastim, finasterida, flomoxef, flucanazol, fludarabina, flunisolida, flunitrazepam, fluoxetina, flutamida, fluticasona, fluvastatina, fluvoxamina, folitropina- α , folitropina- β , formoterol, fosinopril, furosemida, gabapentina, gadodiamida, ganciclovir, gatifloxacina, gemcitabina, gestodeno, glatiramer, glibenclamida, glimepirida, glipizida, gliburida, gosereлина, granisetrón, griseofulvina, antígeno de la hepatitis B, ácido hialurónico, hicosina, hidroclorotiazida, hidrocodona, hidrocortisona, hidromorfofona, hidroxicloquinina, hylan g-f 20, ibuprofeno, ifosfamida, imidapril, imiglucerasa, imipenem, inmunoglobulina, indinavir, indometacina, infliximab, insulina, insulina humana, insulina lispro, insulina aspart, interferón- β , interferón- α , yodo-125, yodixanol, yohexol, yomeprol, yopromida, yopromida, yoversol, yoxoproleno, ipratropio, ipriflavona, irbesartán, irinotecán, isosorbida, isotretinoína, isradipina, itraconazol, clorazepato potásico, cloruro potásico, quetorolaco, quetotifeno, vacuna antitosferínica, factor IX de coagulación, lamivudina, lamotrigina, lansoprazol, latanoprost, leflunomida, lenograstim, letrozol, leuprolida, levodopa, levofloxacina, levonorgestrel, levotiroxina, lidocaína, linezolid, lisinopril, lopamidol, loracarbef, loratadina, lorazepam, losartán, lovastatina, lisina-ácido acetilsalicílico, manidipina, mecobalamina, medroxiprogesterona, megestrol, meloxicam, menatetrenona, vacuno antimeningítica, menotropina, meropenem, mesalamina, metaxalona, metformina, metilfenidato, metilprednisolona, metoprolol, midazolam, milrinona, minociclina, mirtazapina, misoprostol, mitoxantrona, moclobemida, modafinilo, mometasona, montelukast, morniflumato, morfium, moxifloxacina, micofenolato, nabumetona, nadroparina, naproxeno, naratriptán, nefazodona, nelfinavir, nevirapina, niacina, nifedipina, nicergolina, nifedipina, nilutamida, nilvadipina, nimodipina, nitroglicerina, nizatidina, noretindrona, norfloxacina, octreotida, olanzapina, omeprazol, ondansetrón, orlistat, oseltamivir, estradiol, estrógenos, oxaliplatino, oxaprozina, ácido oxalínico, oxibutinina, paclitaxel, palivizumab, pamidronato, pancrelipasa, panipenem, pantoprazol, pantoprazol, paracetamol, paroxetina, pentoxifilina, pergolida, fenitoína, pioglitazona, piperacilina, piroxicam, pramipexol, pravastatina, prazosina, probucol, progesterona, propafenona, propofol, propoxifeno, prostaglandina, quetiapina, quinapril, rabeprazol, raloxifeno, ramipril, ranitidina, repaglinida, reserpina, ribavirina, riluzol, risperidona, ritonavir, rituximab, rivastigmina, rizatriptán, rofecoxib, ropinirol, rosiglitazona, salmeterol, saquinavir, sargramostim, serrapeptasa, sertralina, sevelamer, sibutramina, sildenafil, simvastatina, somatropina, somatropina, sotalol, espirolactona, estavudina, sulbactam, sulfaetidol, sulfametoxazol, sulfasalazina, sulpirida, sumatriptán, tacrolimus, tamoxifeno, tamsulosina, tazobactam, teicoplanina, temocapril, temozolomida, tenecteplasa, tenoxicam, teprenona, terazosina, terbinafina, terbutalina, toxoide tetánico, tetrabenazina, tetrazepam, timol, tiagabina, tibolona, ticarcilina, ticlopidina, timolol, tirofibán, tizanidina, tobramicina, nicotinato de

ES 2 350 742 T3

tocoferilo, tolterodina, topiramato, topotecán, torasemida, tramadol, trandolapril, trastuzumab, triamcinolona, triazolam, trimebutina, trimetoprima, troglitazona, tropisetron, tulobuterol, unoprostone, urofolitropina, valaciclovir, ácido valproico, valsartán, vancomicina, venlafaxina, verapamilo, verteporfina, vigabatrina, vinorelbina, vinpocetina, voglibosa, warfarina, zafirlukast, zaleplona, zanamivir, zidovudina, zolmitriptán, zolpidem, zopiclona, y sus derivados.

5 Sin embargo, también se entiende que los compuestos activos farmacéuticos significa otras sustancias, tales como vitaminas, provitaminas, ácidos grasos esenciales, extractos de origen vegetal y animal, y aceites de origen vegetal y animal.

10 Las composiciones farmacéuticas en las que se puede emplear dióxido de silicio hidrófobo muy disperso con una densidad compactada de entre 70 y 400 g/l también incluyen formulaciones medicamentosas de plantas y formulaciones homeopáticas.

15 Las formulaciones farmacéuticas según la invención también pueden ser formas medicamentosas denominadas de liberación sostenida y de depósito, con liberación controlada de los compuestos activos. Las formulaciones farmacéuticas según la invención pueden ser parte además de sistemas terapéuticos, tales como, por ejemplo, sistemas terapéuticos para uso local y sistemas terapéuticos transdérmicos.

20 Otros constituyentes de las composiciones farmacéuticas pueden ser sustancias auxiliares convencionales, tales como, por ejemplo, antioxidantes, aglutinantes, emulsionantes, colorantes, agentes formadores de películas, cargas, sustancias aromáticas, saborizantes, agentes formadores de gel, conservantes, disolventes, aceites, bases para polvos, bases para ungüentos, ácidos y sales para formulación de receta, preparación a pequeña escala y preparación de composiciones farmacéuticas, agentes engrasantes, agentes disgregantes, bases para supositorios, estabilizantes de suspensiones, edulcorantes, gases propelentes, plastificantes y sustitutos de azúcar.

25 Según una realización ventajosa, las formulaciones según la invención pueden comprender como compuesto activo paracetamol, ácido acetilsalicílico o ibuprofeno.

30 El dióxido de silicio hidrófobo muy disperso con una densidad compactada de entre 70 y 400 g/l se puede usar adicionalmente según la invención en formulaciones cosméticas de cualquier consistencia deseada, por ejemplo en polvos, líquidos, espumas, pulverizaciones, geles, cremas, ungüentos, pastas, barritas o comprimidos. Las formulaciones cosméticas en consecuencia pueden ser sistemas de una sola fase o de múltiples fases, tales como, por ejemplo, emulsiones, suspensiones o aerosoles.

35 La formulación cosmética según la invención puede ser, por ejemplo, un jabón; un detergente sintético; una preparación líquida para el lavado o para la ducha; un aditivo para el baño; una composición desmaquilladora; una preparación exfoliante; una crema para la piel; una loción para la piel; una máscara facial; una composición para el cuidado del pie; una composición de protección solar; una composición para el bronceado de la piel; una composición despigmentante; una composición repelente de insectos; una composición para el afeitado en húmedo, tal como, por ejemplo, una barrita, una crema, un gel o una espuma; una preparación para antes del afeitado; una composición para el cuidado después del afeitado; una composición para la depilación; una crema dental; un champú para el cabello; una composición para el cuidado del cabello, tal como, por ejemplo, un tratamiento capilar, un aclarado o un acondicionador; una composición para la permanente; una composición alisadora, una composición para dar estilo, tal como, por ejemplo, una composición de gomina para el cabello, una pulverización para el cabello, una laca para el cabello, un gel para el cabello o una cera para el pelo; una composición que modifique el color del cabello, tal como, por ejemplo, una composición para dar un tono rubio, una composición colorante del cabello, un pigmento orgánico o un potenciador del color; un desodorante o una composición antitranspirante, tal como, por ejemplo, una barrita, una bola giratoria, una loción, un polvo o una pulverización; un maquillaje facial, tal como, por ejemplo, una crema para el día tintada, una crema en polvo, un polvo facial, un maquillaje en crema o un colorete; un maquillaje para los ojos, tal como, por ejemplo, una sombra, una máscara, una barrita de kaja, un delineador de los ojos o un lápiz para las pestañas; una composición para el cuidado de los labios; una composición decorativa para el cuidado de los labios, tal como, por ejemplo, una barra de labios, un lápiz para el brillo de labios o un lápiz para el contorno de los labios; o una composición para el cuidado de las uñas, tal como, por ejemplo, un barniz para las uñas, un desbarnizador de las uñas, un eliminador de cutículas, un endurecedor de uñas, o una crema para el cuidado de las uñas.

55 La presente invención también proporciona una formulación cosmética que comprende el dióxido de silicio hidrófobo muy disperso y al menos un constituyente elegido de absorbentes, astringentes, sustancias antimicrobianas, antioxidantes, antitranspirantes, antiespumantes, compuestos activos contra la caspa, antiestáticos, aditivos biológicos aglutinantes, agentes blanqueantes, agentes quelantes, agentes desodorizantes, emolientes, emulsionantes, estabilizantes de las emulsiones, agentes depiladores, tintes, humectantes, agentes formadores de películas, sustancias aromáticas, saborizantes, agentes para dar color al cabello, conservantes, agentes de protección contra la corrosión, aceites cosméticos, disolventes, sustancias para el cuidado oral, agentes oxidantes, constituyentes vegetales, sustancias tamponantes, agentes reductores, abrasivos, tensioactivos, gases propelentes, agentes opacificantes, filtros y absorbentes de la radiación UV, desnaturalizantes, reguladores de la viscosidad y vitaminas.

65

ES 2 350 742 T3

Ejemplos

Formulaciones farmacéuticas

- 5 Las sustancias de partida pulverulentas se pesaron exactamente hasta 0,01 g en la secuencia señalada, y se mezclaron manualmente en una botella de vidrio. Esta mezcla se tamiza a través de un tamiz de anchura de malla 0,71 mm, y se homogeneiza en una botella de vidrio con una mezcladora Turbula durante cinco minutos.

10 TABLA 1

Formulaciones (datos en % en peso)

	Formulación	Formulación	Formulación
	1	2	3
15	Paracetamol	83,3	-
20	Ácido acetilsalicílico	-	83,3
25	Lactosa	-	79,7
	Celulosa en polvo	13,3	10,4
	Almidón de maíz	3,0	5,0
30	Estearato de magnesio	0,1	-
	Ácido esteárico	-	1,0
35	Dióxido de silicio	0,3	0,3

- 40 Como el dióxido de silicio, se usaron Aerosil® R 972 (densidad compactada de aproximadamente 50 g/l; ejemplos de comparación) y Aerosil® R 972 V (densidad compactada de 90 g/l; según la invención).

- El caudal y/o la altura del cono vertida se determinan como una medida de la capacidad de fluidez. Además, los comprimidos se prensan y las cápsulas se rellenan con las formulaciones según la tabla 1.

45 Cápsulas de gelatina duras

- 50 Usando un aparato para llenar cápsulas, se rellenan cápsulas de gelatina duras de tamaño 1 con un peso en vacío de 71-78 mg con las formulaciones según la tabla 1. En cada caso se preparan 60 cápsulas, y se determina el peso medio de las cápsulas.

- Los valores para la formulación 1 se encuentran en la tabla 2, aquellos para la formulación 2 en la tabla 3, y aquellos para la formulación 3 en la tabla 4.

55 Comprimidos

- 60 Las formulaciones según la tabla 1 se prensan a la misma presión de compresión usando una prensa excéntrica (EKO, Korsch) para dar comprimidos con un peso de aproximadamente 600 mg. La dureza del comprimido se determina en cada caso sobre 10 comprimidos por medio de un aparato de ensayo de dureza semiautomático. Además, el tiempo de disgregación en agua, calentada hasta 37°C (fabricante Erweka, modelo ZT 31), se determina sobre seis comprimidos.

- 65 Los valores para la formulación 1 se encuentran en la tabla 2, aquellos para la formulación 2 en la tabla 3, y aquellos para la formulación 3 en la tabla 4.

ES 2 350 742 T3

TABLA 2

Propiedades de la formulación 1

Densidad compactada SiO ₂ [g/l]	Altura del cono vertida (cm)	Dureza del comprimido [N]	Tiempo de disgregación [s]	Peso de la cápsula [mg]
50	2,4	59	25	380
90	2,2	79	30	399

*Altura del cono vertida determinada según la serie de publicaciones Pigmente [Pigmentos], número 31 de Degussa, 6^a edición. Cuanto menor es la altura del cono vertida de una mezcla de polvos, mejor son las propiedades de fluidez.

TABLA 3

Propiedades de la formulación 2

Densidad compactada SiO ₂ [g/l]	Altura del cono vertida (cm)	Dureza del comprimido [N]	Tiempo de disgregación [s]	Peso de la cápsula [mg]
50	2,4	93	25	375
90	2,2	95	35	381

TABLA 4

Propiedades de la formulación 3

Densidad compactada SiO ₂ [g/l]	Altura del cono vertida (cm)	Dureza del comprimido [N]	Tiempo de disgregación [s]	Peso de la cápsula [mg]
50	2,3	141	25	345
90	2,2	238	75	350

Las formulaciones según la invención muestran ventajas claras en las propiedades de fluidez, dureza del comprimido y peso de la cápsula. Además, tienen un tiempo de disgregación más prolongado.

Mezclas de sustancias auxiliares farmacéuticas

Se premezclan manualmente 198,0 g de Avicel PH101 y en cada caso 2,0 g de Aerosil® R 972 (Degussa; densidad compactada de 50 g/l; ejemplo de comparación), Aerosil® R 972 V (Degussa; densidad compactada de 90 g/l; según la invención), y Aerosil® R 972 W (Nippon Aerosil Corporation; densidad compactada de 160 g/l) en una botella de boca ancha de 1 litro, y la mezcla se tamiza a través de un tamiz de 0,71 mm y se mezcla en una mezcladora de caída libre (Turbula) durante 10 min. a 42 revoluciones por minuto. Entonces se determinan el caudal y la altura del cono vertida de la mezcla.

ES 2 350 742 T3

Los resultados de los experimentos se resumen en la tabla 5.

TABLA 5

Propiedades de las mezclas de sustancias auxiliares farmacéuticas

Densidad compactada SiO ₂ [g/l]	Caudal	Altura del cono vertida (cm)
50	3	2,0
90	2,5	1,9
160	2	1,75
* Caudal y altura del cono vertida determinados según la serie de publicaciones Pigmente [Pigmentos], número 31 de Degussa, 6ª edición. Cuanto menor es el caudal o la altura del cono vertida de una mezcla de polvos, mejor son las propiedades de fluidez.		

Determinación de los contenidos humectables por agua de dióxido de silicio hidrófobo muy disperso

Se agitan intensamente alrededor de 0,2 g de sustancia, pesada exactamente hasta 0,001 g, con 50 ml de agua R en un embudo de separación con forma de pera, de 250 ml, durante 1 minuto. El embudo se deja entonces reposar durante 1 hora. Durante esto, la porción predominante del sólido flota en la parte superior. Sin agitar la suspensión nuevamente, se separa gota a gota mediante drenaje 45 ml del líquido, que puede ser ligeramente turbio, y se transfiere a una cápsula que se había secado a 140°C y enfriado en un secador. El líquido se eliminó completamente mediante evaporación a 110-150°C, durante lo cual se debería de asegurar que ninguna sustancia se pulveriza fuera. Tras enfriar en un secador, la cápsula se pesa nuevamente. La diferencia de peso con respecto a la cápsula vacía no debería ser mayor de 0,006 g. Esto corresponde a 3,0% en peso de la sustancia pesada.

TABLA 6

Contenidos humectables por agua de las sílices hidrófobas muy dispersas usadas

Producto	Aerosil® 972	Aerosil® 972 V	CP 1	CP 2
Densidad compactada (g/l)	50	90	50	90
Contenidos humectables por agua (%)	3,0	2,0	7,0	6,0

Los productos de comparación CP1 y CP2 se preparan de forma análoga a Aerosil® R 972 y Aerosil® R 972 V, pero con una cantidad de partida de dimetildiclorosilano reducida en 10%. Por lo tanto, los productos tienen un contenido en cierto modo mayor de contenidos humectables por agua. Las formulaciones farmacéuticas 2 y 3 de la tabla 1 también se preparan con CP 1 y CP 2. En las tablas 7 y 8 se resumen los datos analíticos de las formulaciones.

ES 2 350 742 T3

TABLA 7

Propiedades de la formulación 2

Producto	Altura del cono vertida (cm)	Dureza del comprimido [N]	Tiempo de disgregación [s]	Peso de la cápsula [mg]
Aerosil® R 972	2,4	93	25	375
CP 1	2,6	80	15	355
Aerosil® R 972V	2,2	95	35	381
CP 2	2,4	88	20	368

TABLA 8

Propiedades de la formulación 3

Producto	Altura del cono vertida (cm)	Dureza del comprimido [N]	Tiempo de disgregación [s]	Peso de la cápsula [mg]
Aerosil® R 972	2,3	141	25	345
CP 1	2,5	125	20	335
Aerosil® R 972V	2,2	238	75	350
CP 2	2,4	202	60	340

Los experimentos muestran que, además de la densidad compactada por percusión, los contenidos humectables por agua tienen una influencia considerable sobre las propiedades de las formulaciones farmacéuticas. El dióxido de silicio hidrófobo muy disperso, en el que los contenidos humectables por agua constituyen un máximo de 3,0% en peso, es en consecuencia particularmente adecuado para las formulaciones farmacéuticas y cosméticas según la invención.

ES 2 350 742 T3

REIVINDICACIONES

5 1. Formulaciones farmacéuticas y cosméticas que comprenden dióxido de silicio hidrófobo muy disperso, **carac-**
terizadas porque el dióxido de silicio tiene una densidad compactada de 70 a 400 g/l, determinada según DIN 55943.

2. Formulaciones según la reivindicación 1, **caracterizadas** porque la superficie específica de BET del dióxido de silicio hidrófobo muy disperso está entre 50 y 400 m²/g.

10 3. Formulaciones según la reivindicación 1 ó 2, **caracterizadas** porque el dióxido de silicio hidrófobo muy disperso está presente en las formulaciones en una cantidad de 0,01 a 30% en peso.

4. Formulaciones según la reivindicación 1 ó 2 que comprenden dióxido de silicio hidrófobo muy disperso, **carac-**
terizadas porque el dióxido de silicio contiene un máximo de 3,0% en peso de contenidos humectables por agua.

15 5. Formulaciones según la reivindicación 1 ó 2 que comprenden dióxido de silicio hidrófobo muy disperso, **carac-**
terizadas porque el dióxido de silicio tiene una densidad compactada de 70 a 400 g/l, determinada según DIN 55943, y contiene un máximo de 3,0% en peso de contenidos humectables por agua.

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65