



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



① Número de publicación: **2 097 087**

② Número de solicitud: 9401748

⑤ Int. Cl.<sup>6</sup>: A61K 47/48

A61K 47/30

A61K 31/485

A61K 9/22

⑫

PATENTE DE INVENCION

B1

⑫ Fecha de presentación: **01.08.94**

⑬ Fecha de publicación de la solicitud: **16.03.97**

Fecha de concesión: **17.11.97**

⑮ Fecha de anuncio de la concesión: **16.12.97**

⑯ Fecha de publicación del folleto de patente:  
**16.12.97**

⑰ Titular/es: **Universidad de Sevilla,  
Vicerrectorado de Investigación y  
Transferencia Tecnológica.  
C/ Valparaiso, 5  
41013 Sevilla, ES**

⑱ Inventor/es: **Rabasco Alvarez, Antonio María;  
Fernández Arévalo, Mercedes;  
Alvarez Fuentes, Josefa;  
Hogaldo Villafuerte, María Angeles y  
Carballo Rodríguez, Isidoro**

⑳ Agente: **No consta**

㉑ Título: **Sistema de liberación controlada de morfina y otros fármacos solubles en agua por complejación con sustancias poliméricas.**

㉒ Resumen:

Sistema de liberación controlada de morfina y otros fármacos solubles en agua por complejación con sustancias poliméricas.

Método de obtención de un sistema de liberación controlada de fármacos de elevada solubilidad acuosa por complejación con sustancias poliméricas, consistente en hacer reaccionar químicamente una resina acrílica, p.ej. Eudragit<sup>®</sup> L 30D, con la sal del fármaco en cuestión, p.ej. morfina. Primero se neutraliza parcialmente un volumen determinado de suspensión acuosa de Eudragit<sup>®</sup> L 6D, a la que posteriormente se le añade la solución acuosa de la sal del fármaco a complejar, produciéndose la reacción entre el fármaco y la resina y se obtiene un precipitado que, secado en estufa, da lugar al complejo fármaco-Eudragit.

Es de aplicación en la Industria Farmacéutica para la fabricación de formas sólidas de administración oral que permitan alcanzar rápidamente concentraciones plasmáticas terapéuticas y mantenerlas, posteriormente, durante un período prolongado hasta la total liberación del principio activo, optimizando así la terapia medicamentosa.

Aviso: Se puede realizar consulta prevista por el artº 37.3.8 LP.

Venta de fascículos: Oficina Española de Patentes y Marcas. C/Panamá, 1 - 28036 Madrid

ES 2 097 087 B1

## DESCRIPCION

Sistema de liberación controlada de morfina y otros fármacos solubles en agua por complejación con sustancias poliméricas.

### Objeto de la invención

La presente invención está relacionada con un método de obtención de un Sistema de Liberación Controlada (S.L.C.) de fármacos de elevada solubilidad acuosa, en base a la complejación de éstos con sustancias poliméricas, de aplicación en la Industria Farmacéutica para la fabricación de cápsulas y comprimidos de liberación controlada de fármacos pertenecientes a grupos terapéuticos de gran interés y utilización:  $\beta$ -bloqueantes, antihistamínicos, vasodilatadores, antagonistas opiáceos, antihipertensivos, etc., siendo de particular interés su aplicación para la obtención de S.L.C. de morfina.

### Estado de la técnica

Uno de los retos de la Industria Farmacéutica actual se centra en la problemática que presentan una serie de fármacos, de reducida semivida biológica ( $t_{1/2}$ ), cuando son administrados vía oral bajo formas de dosificación convencionales: después de la administración oral de una dosis simple se alcanza una concentración plasmática máxima ( $c_{max}$ ) a un tiempo determinado ( $t_{max}$ ) para, posteriormente, producirse una rápida caída en los niveles plasmáticos del fármaco. Sólo con una nueva administración se conseguirá elevar los niveles sanguíneos del principio activo.

En base a lo anteriormente expuesto, empleando formas de dosificación convencionales para la administración de fármacos de reducida  $t_{1/2}$ , tradicionalmente, pueden establecerse dos tipos de terapia medicamentosa con objeto de mantener el mayor tiempo posible sus concentraciones plasmáticas dentro del intervalo terapéutico. Una de las opciones consiste en la administración frecuente de dosis reducidas, circunstancia que exige una adecuada colaboración del paciente para asegurar el éxito terapéutico. Utilizando esta alternativa es frecuente, unas veces por descuido y otras por comodidad, que el paciente no cumpla correctamente la terapia establecida, con lo que ésta deja de ofrecer plena efectividad. La segunda posibilidad consiste en la administración de dosis más elevadas a intervalos de dosificación más prolongados; en este caso, las perspectivas en cuanto a eficacia y seguridad no son suficientes, pudiendo aparecer importantes efectos secundarios (Voigt y Bornschein, 1982; Longer y Robinson, 1987).

Por todo ello, la Investigación Farmacéutica en tomo a estos fármacos de corta  $t_{1/2}$  se esfuerza en el desarrollo de formas galénicas de administración que controlen, por sí solas, los perfiles de liberación de los principios activos contenidos en ellas (Holgado *et al.*, 1990; Rabasco *et al.*, 1991).

El principal interés del diseño de todo S.L.C. radica, por tanto, en proporcionar una respuesta terapéutica rápida, continua y uniforme al permitir, gracias a la liberación controlada del fármaco, alcanzar en breve tiempo concentraciones plasmáticas terapéuticas y mantenerlas, posteriormente, durante todo el tiempo deseado (Voigt y Bornschein, 1982). Así, y en función de

sus características de liberación, los S.L.C. ofrecen nuevas perspectivas en el campo farmacéutico en cuanto a un uso más racional del medicamento, constituyendo así una de las alternativas para la optimización de la terapia medicamentosa (Därr, 1981).

En este sentido, desde hace ya algunos años es muy frecuente el uso de sustancias poliméricas como material de recubrimiento de núcleos constituidos por fármacos de alta solubilidad acuosa, con el fin de *retrasar* su liberación (Conrad y Robinson, 1982). El mecanismo de cesión del fármaco desde estos sistemas se relaciona con las características de solubilidad del polímero en función del pH. Así, el recubrimiento impide la liberación del fármaco siempre que las condiciones de pH del tracto gastrointestinal no sean las adecuadas para la solubilización de la película de recubrimiento. Por otro lado, cuando el pH del medio supera el de solubilización de la resina, el sistema deja de ser una barrera para la disolución del fármaco. Se produce entonces lo que se conoce, según la F.D.A., como *liberación retardada* del fármaco. Estos sistemas pues, presentan dos grandes inconvenientes:

- \* por un lado, caso de producirse variaciones no previstas en el pH gastrointestinal, se puede provocar una solubilización prematura y brusca del material de recubrimiento, dando lugar a una elevación importante de la concentración plasmática del fármaco y, por tanto, efectos tóxicos (fenómeno conocido como "dose-dumping");
- \* y por otro, al *retrasar* simplemente la liberación no proporcionan con rapidez niveles plasmáticos efectivos por lo que no pueden ser incluidos dentro de los verdaderos S.L.C.

Es evidente que, desde el punto de vista de eficacia terapéutica (alcanzar pronto concentraciones plasmáticas terapéuticas y mantenerlas constantes, evitando fluctuaciones, durante el mayor tiempo posible), es más interesante una liberación progresiva y *controlada* del fármaco que una cesión del mismo *retrasada* en el tiempo.

Del estudio de las diversas estrategias alternativas capaces de originar formas que *controlen* los perfiles de liberación de fármacos, en esta Memoria presentamos un novedoso método basado en la *obtención de un sistema constituido por fármacos solubles complejados en estructuras poliméricas*.

De esta forma, surge el interés de un nuevo uso para las resinas acrílicas tipo Eudragit<sup>®</sup> (Eudragit es una marca registrada de Rohm Pharma) empleadas normalmente como material de recubrimiento: formación de complejos acrílicos entre el Eudragit<sup>®</sup> L 30D, soluble a  $\text{pH} \geq 5.5$ , y fármacos con determinadas características fisicoquímicas. El complejo formado impide la inmediata disolución del fármaco en los fluidos corporales. Así, la liberación del principio activo desde estos sistemas será función tan sólo de la desaparición de la interacción fármaco - resina, siempre que el pH sea inferior a 5.5 unidades. Por ello, se producirá una liberación *controlada* en el fluido gastrointestinal, siguiendo una cinética determi-

nada hasta que se alcancen valores de pH superiores a 5.5 unidades, momento a partir del cual se garantiza la liberación progresiva y total de la pequeña cantidad de sustancia activa que aún persista en el sistema (fig. 2). Según esto, debido a las propias características de liberación de este sistema, se anula la posibilidad de producirse fenómenos de "dose-dumping" y se garantiza, por otra parte, el máximo rendimiento de liberación. La propia descripción del sistema argumenta, por sí sola, las ventajas de éste frente a las formas de recubrimiento polimérico.

Además de satisfacer los requisitos farmacocinéticos necesarios para su empleo bajo S.L.C., existen una serie de requisitos fisicoquímicos que deben cumplir los principios activos para poder ser incluidos en este novedoso S.L.C. Pueden resumirse de forma muy general: peso molecular superior a 200,  $pK_a$  comprendido entre 4 y 12 unidades y ser insolubles en agua en forma de base, pero solubles como sal.

Analizando las características anteriormente citadas, aparece un gran número de agentes farmacológicamente activos susceptibles de poder ser empleados en el proceso de complejación: morfina, difenhidramina, carteolol, dextrometorfano, bunitrolol, etc.

En el caso de los fármacos opiáceos y derivados, éstos han sido ampliamente usados en la actualidad en el tratamiento sintomático de enfermos con dolores crónicos y severos, y particularmente relacionados con enfermedades terminales como el cáncer (directivas de la O.M.S., publicadas en 1986). En este sentido existen una serie de trabajos cuyos objetivos son el diseño de S.L.C. de morfina de administración oral capaces de sustituir la administración intramuscular del fármaco, tan molesta en una terapia crónica. De hecho, algunos autores afirman que la analgesia producida por formas orales de liberación sostenida de morfina es comparable con la desarrollada tras su administración intramuscular (Fell et al., 1982), considerando viable el uso de dichos sistemas e incluso aconsejándose su administración dos veces al día (Yosselson-Superstine, 1985) en el tratamiento de males severos. No obstante, los sistemas patentados en la actualidad no son de liberación controlada propiamente dicha, sino que se basan en núcleos de morfina recubiertos con diversos materiales poliméricos, que como anteriormente hemos comentado, proporcionan, mas bien, una cesión retardada del fármaco (por ejemplo, EP-A-0 377 518 A2 (F.H. FAULDING & Co. LIMITED) y EP-A-0 502 642 A1 (RECKITT AND COLMAN PRODUCTS LIMITED)). En cuanto a la preparación conocida como MST continus® (MST continus es una marca registrada de Sarget), la combinación de los datos farmacocinéticos y farmacodinámicos existentes, sugiere que se trata de un producto de cesión retardada con algunas características de liberación controlada.

En virtud de todo lo anteriormente expuesto, el empleo del sistema propuesto para el diseño de un S.L.C. de morfina, haría de éste el único existente en el mercado capaz de proporcionar la liberación controlada propiamente dicha de la morfina a partir de un sistema a base de polímeros

acrílicos. De forma resumida, la morfina se encontraría inserta en la estructura polimérica del Eudragit® L 30D con lo que el producto resultante es capaz de controlar, por sí mismo, la cesión del fármaco en él incluido. Posteriormente, tras el procesamiento de los complejos hacia formas sólidas de administración oral (cápsulas o comprimidos), se logran cinéticas de liberación controlada en un amplio intervalo de velocidades, que previamente pueden ser seleccionadas.

Según los estudios de liberación realizados, en medio gástrico artificial con condiciones de gradiente de pH, se demuestra por un lado la cesión ralentizada del fármaco desde el producto de complejación, y por otro, una alta eficacia de cesión del mismo debida a la solubilización del polímero en la fase final del proceso (fig. 2).

Además de esta ventaja, de gran trascendencia terapéutica, es necesario contemplar su interés desde el punto de vista económico. Por un lado, debido a la facilidad de la técnica de complejación propuesta, se obtiene un elevado rendimiento en los procesos de producción. Por otra parte, es interesante señalar la notable mejoría experimentada en las características reológicas de los polvos sometidos al proceso de complejación: esta circunstancia se traduce en un substancial aumento en las propiedades de fluidez de los productos, por lo que la producción a gran escala de las cápsulas y comprimidos finales se llevará a cabo de forma más eficaz y, por tanto, más económica.

#### Descripción general de la invención

Como se ha comentado anteriormente, asimismo pueden ser utilizados bajo esta técnica otros fármacos pertenecientes a grupos terapéuticos de gran interés y utilización:  $\beta$ -bloqueantes, antihistamínicos, vasodilatadores, antagonistas opiáceos, antihipertensivos, etc. En cualquier caso, la técnica de formación de complejos para cada uno de los fármacos seleccionados, se basa en la reacción química que tiene lugar entre la resina acrílica Eudragit® L 30D y la sal del fármaco en cuestión. De forma general, el primer paso en la técnica es neutralizar parcialmente un volumen determinado de una suspensión acuosa de Eudragit L 6D, solución a la que posteriormente se le añadirá la solución acuosa de la sal del fármaco a complejar. De esta forma se produce la reacción entre el fármaco y la resina y se obtiene un precipitado que, tras ser secado en estufa, da lugar al complejo fármaco-Eudragit.

#### Descripción detallada

A continuación se detalla la secuencia descrita previamente para el caso de la morfina y a título de ejemplo, que debe entenderse no tiene carácter limitativo de la invención pues, obviamente, la técnica puede ser ilustrada con cualquier fármaco que cumpla las condiciones anteriormente comentadas de peso molecular, constante de disociación y solubilidad.

En primer lugar, partiendo de la suspensión comercial de Eudragit® L 30D, se prepara otra al 6% p/v de riqueza en residuo seco. A esta suspensión así preparada se le añade c.s. de solución de hidróxido sódico 1 N, en función del índice de acidez del polímero (315 mg KOH/g) para neutralizar parcialmente la resina. En cualquier caso, el

porcentaje de neutralización empleado será aquel que permita el máximo rendimiento de la técnica: en el caso de la morfina, el 40 %.

El volumen de solución alcalina se añade lentamente, a temperatura ambiente y bajo agitación, manteniendo el sistema en estas condiciones durante 15 minutos, transcurridos los cuales se deja en reposo durante 24 horas. A la solución así obtenida se le añade la cantidad de fármaco que sea susceptible de reaccionar con la resina; dicha cantidad será calculada equivalente a equivalente. En el caso de la morfina son 5.6 meq de clorhidrato de morfina por gramo de resina, que tras su solubilización en c.s. de agua, se añaden a la resina neutralizada bajo fuerte agitación, manteniéndose ésta posteriormente durante 30 minutos y siempre a temperatura ambiente.

La reacción entre el Eudragit® L y la morfina transcurre muy rápidamente. Pasado el tiempo de agitación, se deja un día en reposo para que sedimente el sólido formado. Posteriormente, se separa dicho sedimento por filtración y se deseca en estufa a 35 - 40°C durante 2 días; el producto resultante se pulveriza y lava con agua desionizada, para obtener de nuevo, por filtración, un residuo que se deseca en estufa en idénticas condiciones, obteniéndose por último, tras pulverización, el *complejo Eudragit® L - morfina*.

El ensayo de liberación, tanto para el fármaco como para el complejo, se lleva a cabo utilizando el aparato 1 de disolución Turu Grau, mod. D-6 de comprimidos y cápsulas (USP XXII) ajustado a  $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$  y a 50 r.p.m. Se emplea una técnica de gradiente de pH (Mangues *et al.*, 1984; Martín *et al.*, 1985), con un volumen receptor inicial de 700 mL de medio gástrico artificial sin enzimas. El ensayo se realiza durante un período de 8 horas. Durante la primera, se mantiene el pH del medio receptor a 1.2; transcurrida ésta, se adiciona un volumen determinado de solución de NaOH 4 N hasta alcanzar un pH de 1.9; esta operación se repite a partir de la segunda y tercera horas para conseguir unos pHs de 5.8 y 6.8 unidades, respectivamente (fig. 1).

*Explicación de las figuras:*

Figura 1: Evolución del pH para los ensayos de liberación.

En horizontal se representa el tiempo en horas, y en vertical las unidades de pH.

Figura 2: Ensayos de liberación para la morfina y el complejo polimérico de morfina.

Se representa el porcentaje de fármaco liberado (ordenadas) frente al tiempo en minutos (abscisas). M = morfina, C = complejo Eudragit® L-morfina,  $t_{50\%}$  = tiempo para una liberación del 50 % de fármaco.

5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

## REIVINDICACIONES

1. Método de obtención de un sistema de liberación controlada de fármacos de elevada solubilidad acuosa por complejación con sustancias poliméricas, consistente en hacer reaccionar químicamente una resina acrílica con la sal del fármaco en cuestión, de aplicación en la Industria Farmacéutica para la fabricación de formas sólidas de administración oral que permitan alcanzar rápidamente concentraciones plasmáticas terapéuticas y mantenerlas, posteriormente, durante un período prolongado hasta la total liberación del principio activo, optimizando así la terapia medicamentosa.

2. Método de obtención de un sistema de liberación controlada de fármacos, según reivindicación 1, **caracterizado** porque los fármacos susceptibles de ser empleados deben cumplir los siguientes requisitos fisicoquímicos: peso molecular superior a 200,  $pK_a$  comprendido entre 4 y 12 unidades, y ser insolubles en agua en forma de base, pero solubles como sal.

3. Método de obtención de un sistema de liberación controlada de fármacos, según reivindicaciones 1 y 2, en el que el componente polimérico es una resina acrílica del tipo Eudragit<sup>®</sup> y el principio activo pertenece a alguno de los siguientes grupos terapéuticos: agonistas y antagonistas

opiáceos,  $\beta$ -bloqueantes, antihistamínicos, vasodilatadores y antihipertensivos.

4. Método de obtención de un sistema de liberación controlada de fármacos, según reivindicaciones 1 a 3, en el que el principio activo es morfina o un derivado mórfico, difenhidramina, carteolol, dextrometorfano o bunitrolol, y la resina acrílica es Eudragit<sup>®</sup> L 30D.

5. Método de obtención de un sistema de liberación controlada de morfina, según reivindicaciones 1 a 4, consistente en hacer reaccionar una suspensión al 6% p/v de riqueza en residuo seco, preparada a partir de Eudragit<sup>®</sup> L 30D y parcialmente neutralizada al 40% con solución de hidróxido sódico 1N, con una solución acuosa de clorhidrato de morfina, en proporción 5.6 miliequivalentes de fármaco por gramo de resina. La mezcla se produce bajo fuerte agitación, que se mantiene durante 30 minutos y a temperatura ambiente; pasado este tiempo se deja reposar durante 24 horas para que sedimente el sólido formado, que se separa por filtración y se deseca en estufa a 35-40°C durante 48 horas; el producto resultante se pulveriza y lava con agua desionizada, para obtener de nuevo, por filtración, un residuo que se deseca en estufa en idénticas condiciones, obteniéndose por último, tras pulverización, el complejo Eudragit<sup>®</sup> L -morfina.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

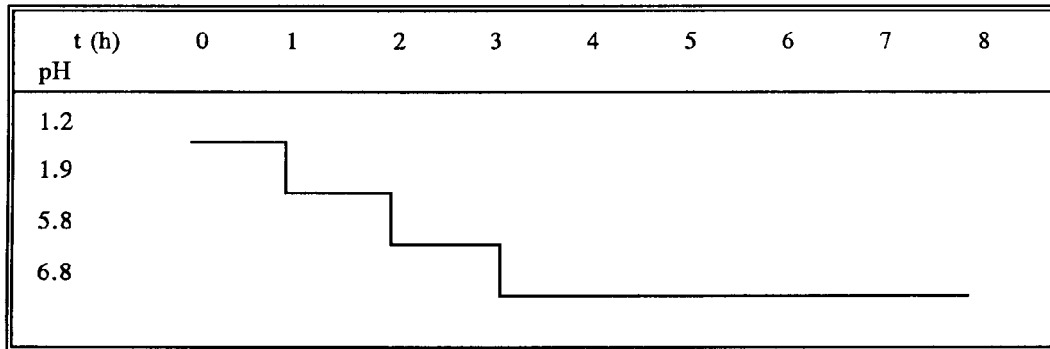
50

55

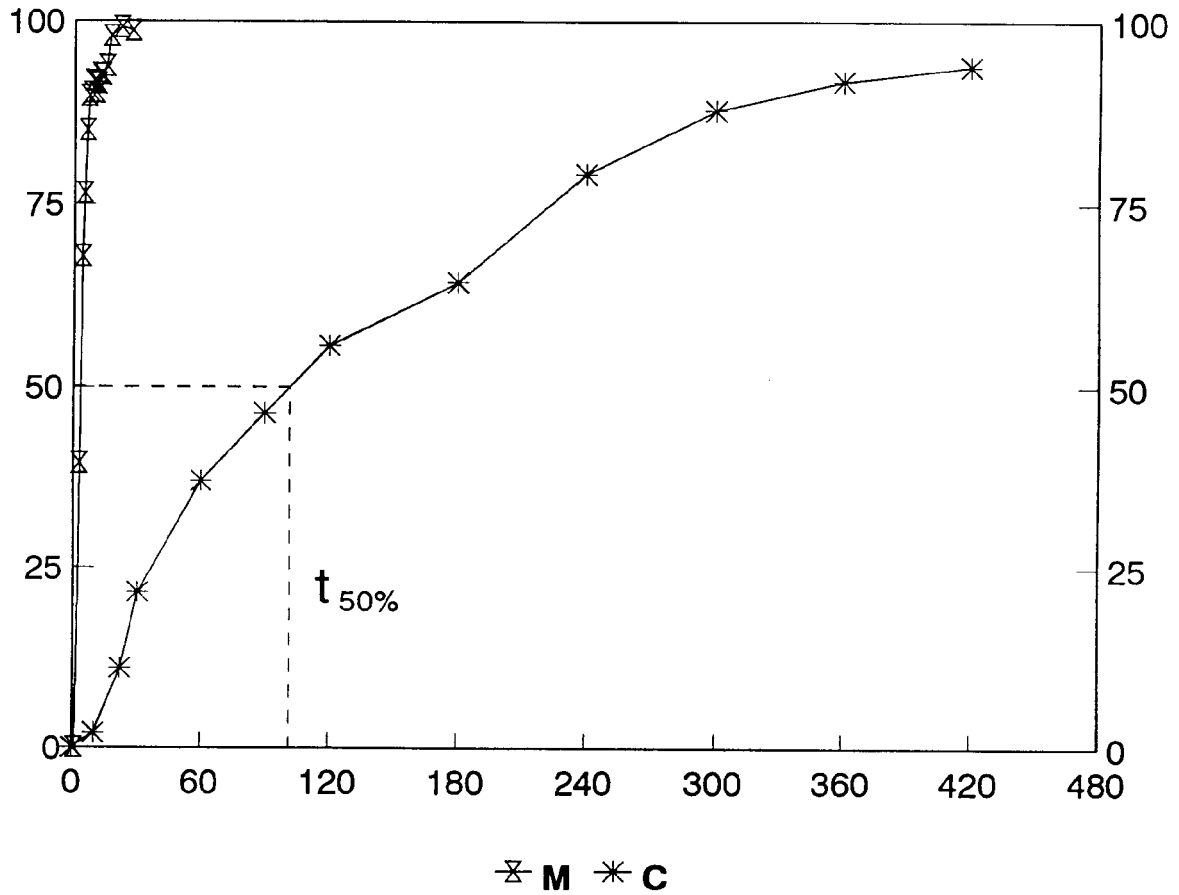
60

65

*Figura 1*



*Figura 2*





INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

⑤ Int. Cl.<sup>6</sup>: A61K 47/48, 47/30, 31/485, 9/22

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
X	US-4539199-A (ORBAN et al.) 03.09.85 * Columna 4, líneas 17-26,50,60-65; columna 5, líneas 1-8 *	1-5
X	ES-2016033-A (SOCIETE CORTIAL S.A.) 01.10.90 * Columna 1, líneas 1-6; columna 3, líneas 15-16,24-25; columna 4, líneas 60-64 *	1-4
X	ES-2033259-T (EURO-CELTIQUE S.A.) 16.03.93 * Página 4, líneas 15-17,42-47 *	1-4
X	WO-9211038-A (RICHARDSON-VICKS INC) 09.07.92 * Página 1, líneas 5-8,26-29; página 7, línea 10; resumen; reivindicación 1 *	1

**Categoría de los documentos citados**

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

**El presente informe ha sido realizado**

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones n.º:

Fecha de realización del informe  
29.01.97

Examinador  
S. González Peñalba

Página  
1/1