



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



① Número de publicación: **2 208 096**

② Número de solicitud: 200201927

⑤ Int. Cl.7: **A61K 31/485**

A61K 47/48

A61K 9/22

⑫

PATENTE DE INVENCION CON EXAMEN PREVIO

B2

② Fecha de presentación: **14.08.2002**

④ Fecha de publicación de la solicitud: **01.06.2004**

Fecha de la concesión: **28.03.2005**

④ Fecha de anuncio de la concesión: **16.04.2005**

④ Fecha de publicación del folleto de la patente:  
**16.04.2005**

⑦ Titular/es: **Universidad de Sevilla  
c/ Valparaiso 5 1ª Planta  
41013 Sevilla, ES**

⑦ Inventor/es: **Fernández Arévalo, Mercedes;  
Álvarez Fuentes, Josefa;  
Millán Jiménez, Mónica;  
Holgado Villafuerte, María Ángeles;  
Caraballo Rodríguez, Isidoro;  
Peris Ribera, José Esteban y  
Rebasco Álvarez, Antonio María**

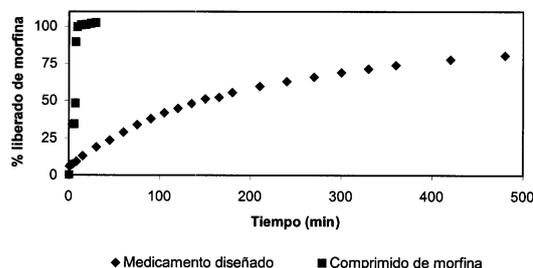
⑦ Agente: **No consta**

⑤ Título: **Composición farmacéutica y medicamento de liberación controlada de morfina basado en un complejo de morfina con un polímero acrílico.**

⑤ Resumen:

Composición farmacéutica y medicamento de liberación controlada de morfina basado en un complejo de morfina con un polímero acrílico.

La composición farmacéutica comprende un complejo de liberación controlada de morfina que contiene morfina complejada con un polímero acrílico, una sal farmacéuticamente aceptable de morfina libre, y uno o más excipientes inertes respecto a la liberación controlada. Dicha composición es útil para elaborar un comprimido oral de liberación controlada de morfina para el tratamiento del dolor crónico severo sin necesidad de tener que administrar simultáneamente morfina vía parenteral.



ES 2 208 096 B2

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

**DESCRIPCIÓN**

Composición farmacéutica y medicamento de liberación controlada de morfina basado en un complejo de morfina con un polímero acrílico.

**Campo de la invención**

La invención se relaciona con una composición farmacéutica y con un medicamento de liberación controlada de morfina que comprende un sistema de liberación controlada de morfina que contiene morfina complejada con un polímero acrílico y una sal farmacéuticamente aceptable de morfina libre.

**Antecedentes de la invención**

Los medicamentos de liberación controlada poseen numerosas ventajas, entre las que se encuentran, mayor eficacia del tratamiento, disminución de los efectos secundarios al evitarse los picos de concentración plasmática, mejor cumplimiento posológico por parte del paciente y, además, en general, disminuyen las molestias para el paciente, al reducir el número de administraciones.

Por todo ello, la elaboración de medicamentos de liberación controlada, destinados a un número cada vez mayor de pacientes, es uno de los principales objetivos de la Industria Farmacéutica actual [Caraballo *et al.*, Percolation thresholds in ultrasound compacted tablets. *Journal of Controlled Release*, 69, 345-355 (2000)].

En el caso concreto de la morfina, el tratamiento con medicamentos convencionales presenta 2 inconvenientes principales:

- en primer lugar, el tratamiento se realiza por vía intramuscular, por lo que este tipo de administración es muy desagradable para tratamientos crónicos, especialmente cuando las inyecciones deben repetirse cada 4 horas, como es el caso de la morfina; y
- en segundo lugar, el intervalo posológico de este fármaco (4 horas) no permite un descanso nocturno suficiente cuando se administra en un medicamento convencional, lo que implica un importante deterioro en la calidad de vida del paciente, que debe ser despertado para una nueva administración ya que, de lo contrario, la concentración de fármaco cae por debajo de la Concentración Efectiva y reaparece el dolor.

Los sistemas patentados en la actualidad para la administración de morfina, basados en núcleos de fármaco recubiertos de materiales que, al disolverse, dejan al descubierto la morfina para que se disuelva libremente, no pueden ser considerados propiamente sistemas de liberación controlada, sino de liberación retardada [véase, 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 continuus® (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, lo que obliga, en la práctica clínica, una administración parenteral concomitante con la primera dosis.

La patente española ES 2 097 087 B1, a nombre de la Universidad de Sevilla, describe la obtención de un complejo de liberación controlada de morfina por formación de puentes de hidrógeno entre un polímero acrílico que se solubiliza a un determinado valor de pH y morfina. La liberación de la morfina a partir de dicho complejo depende únicamente de la ruptura de dichas interacciones, con lo que se obtiene una liberación controlada en el fluido gastrointestinal, hasta que se alcanza un valor de pH en el que el polímero se solubiliza y, de ese modo, aumenta la velocidad de liberación de la fracción de fármaco complejado remanente [Alvarez-Fuentes *et al.*, Preclinical study of a controlled release oral morphine system in rats. *International Journal of Pharmaceutics*, 139, 237-241 (1996); Alvarez-Fuentes *et al.*, Influence of the pH of the dissolution medium on the release profiles of morphine controlled release complexes. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 23, (6), 553-559 (1997)].

**Compendio de la invención**

La invención se enfrenta con el problema de proporcionar un medicamento de liberación controlada de morfina que evite la necesidad de tener que administrar simultáneamente una dosis de morfina convencional vía parenteral.

La solución proporcionada por la presente invención se basa en la combinación de un sistema de liberación controlada de morfina que contiene morfina complejada con un polímero acrílico, una sal farmacéuticamente aceptable de morfina libre y uno o más excipientes inertes respecto a la liberación controlada.

El sistema de liberación controlada de morfina permite la liberación controlada del fármaco en el fluido gastrointestinal hasta que se alcanza un valor de pH a partir del cual el polímero se solubiliza y aumenta la velocidad de liberación de la fracción de fármaco complejado remanente.

La sal farmacéuticamente aceptable de morfina libre ayuda a alcanzar rápidamente niveles terapéuticos del fármaco

co, con lo que se evita la necesidad de tener que administrar morfina por vía intraparenteral de forma simultánea a la administración oral de morfina, lo que representa una importante ventaja en la práctica respecto a otros sistemas orales de administración de morfina.

5 La adición de la sal farmacéuticamente aceptable de morfina libre y del excipiente inerte respecto a la liberación controlada al sistema de liberación controlada de morfina permite modular la velocidad de liberación de la morfina hasta obtener los perfiles plasmáticos deseados, tanto *in vitro* como *in vivo*, en animales y en humanos.

10 Por tanto, un aspecto de esta invención se relaciona con una composición farmacéutica para la liberación controlada de morfina cuando se administra por vía oral.

Un aspecto adicional de esta invención se relaciona con un medicamento para la administración por vía oral de morfina que comprende dicha composición farmacéutica en una forma farmacéutica de administración por vía oral.

15 Otro aspecto adicional de esta invención se relaciona con el empleo de dicha composición farmacéutica en la elaboración de un medicamento para el tratamiento por vía oral del dolor crónico severo.

### Breve descripción de las figuras

20 La Figura 1 es una gráfica que muestra los perfiles de liberación *in vitro*, obtenidos a gradiente de pH, de comprimidos de morfina de liberación inmediata y los comprimidos de liberación controlada de morfina desarrollados por la presente invención.

### Descripción detallada de la invención

25 En un primer aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica, en adelante composición farmacéutica de la invención, que comprende:

- a) un sistema de liberación controlada de morfina;
- 30 b) una sal farmacéuticamente aceptable de morfina libre; y
- c) al menos, un excipiente inerte respecto a la liberación controlada.

35 El sistema de liberación controlada de morfina permite la liberación controlada del fármaco en el fluido gastrointestinal. En principio, cualquier sistema de liberación controlada de morfina puede ser utilizado para la puesta en práctica de la presente invención, por ejemplo, un polímero acrílico, tal como un polímero acrílico de tipo Eudragit®. En el sentido utilizado en esta descripción el término “polímero” incluye tanto homopolímeros (obtenidos a partir de un único monómero) como copolímeros (obtenidos a partir de dos o más monómeros). En una realización particular, dicho sistema de liberación controlada comprende morfina complejada con un polímero acrílico, soluble en agua a un pH superior a 5,5, por ejemplo, Eudragit® L, tal como se describe en la patente española ES 2 097 087 B1.

45 La sal farmacéuticamente aceptable de morfina libre ayuda a alcanzar rápidamente niveles terapéuticos del fármaco, evitando la necesidad de tener que administrar una dosis convencional de morfina por vía parenteral, de forma simultánea o concomitante a la administración oral.

50 Tal como se utiliza en esta descripción, la expresión “sal farmacéuticamente aceptable de morfina libre” incluye a cualquier sal farmacéuticamente aceptable de morfina, por ejemplo, clorhidrato, sulfato, etc., que, en la composición farmacéutica de la invención se encuentra en estado libre, es decir, no complejada. En principio, cualquier sal farmacéuticamente aceptable de morfina puede ser utilizada para la puesta en práctica de la presente invención, por ejemplo, clorhidrato, sulfato, etc. No obstante, en una realización particular, dicho sal farmacéuticamente aceptable de morfina es el clorhidrato de morfina.

55 La composición farmacéutica de la invención comprende, al menos, un excipiente inerte respecto a la liberación controlada. Tal como se utiliza en esta descripción, la expresión “excipiente inerte respecto a la liberación controlada” se refiere a un excipiente, farmacéuticamente aceptable, que, en contacto con agua o con fluidos biológicos, por ejemplo, los fluidos biológicos del tracto gastrointestinal, ni se disuelve ni se hincha aunque, ocasionalmente, pueda erosionarse lentamente. A modo ilustrativo, dicho excipiente inerte respecto a la liberación controlada, puede ser (i) un polímero acrílico, tal como el comercializado con la marca Eudragit® RS, por ejemplo, Eudragit® RS-PM o Eudragit® RS-PO; (ii) aceite de ricino hidrogenado; (iii) un éter de celulosa, por ejemplo, etilcelulosa que, aunque sufra una cierta degradación en agua suele incluirse entre los excipientes inertes; o (iv) mezclas de dichos productos.

60 En principio, cualquier excipiente inerte respecto a la liberación controlada puede ser utilizado para la puesta en práctica de la presente invención. No obstante, en una realización particular, dicho excipiente inerte respecto a la liberación controlada es un polímero acrílico, por ejemplo, un polímero de ésteres de ácidos acrílico y metacrílico, insoluble en agua, de baja permeabilidad, tal como el comercializado con la marca Eudragit® RS-PM.

Dicho excipiente inerte respecto a la liberación controlada coadyuva en la modulación de la velocidad de liberación

## ES 2 208 096 B2

de morfina para obtener el perfil plasmático deseado, tanto *in vitro* como *in vivo*, en animales y en humanos.

La composición farmacéutica de la invención puede contener uno o más excipientes inertes respecto a la liberación controlada, opcionalmente junto con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables independientemente de que no sean excipientes inertes respecto a la liberación controlada.

La composición farmacéutica de la invención puede obtenerse mediante dosificación, mezcla y homogenización de sus componentes, en las cantidades apropiadas.

La cantidad de sistema de liberación controlada de morfina, sal farmacéuticamente aceptable de morfina libre y excipiente inerte respecto a la liberación controlada presente en la composición farmacéutica de la invención puede variar dentro de un amplio intervalo, dependiendo, entre otros factores, de la dosificación de morfina que se quiera incluir en la forma farmacéutica de administración por vía oral de morfina, del perfil de liberación de fármaco deseado según la forma de administración, etc. A modo ilustrativo, si la dosis de morfina a administrar es elevada, dado que el peso total del medicamento está acotado, pueden utilizarse cantidades altas (en porcentaje) de la sal farmacéuticamente aceptable de morfina libre en detrimento de los otros componentes (sistema de liberación controlada de morfina y excipiente inerte respecto a la liberación controlada). Alternativamente, se podrían utilizar cantidades elevadas del sistema de liberación controlada de morfina y cantidades menores de dicha sal farmacéuticamente aceptable de morfina libre.

La composición farmacéutica de la invención puede ser utilizada para la elaboración de una forma farmacéutica de administración por vía oral de morfina. En una realización particular, dicha forma farmacéutica de administración por vía oral de morfina es un comprimido de liberación controlada.

Por tanto, en otro aspecto, la invención se relaciona con un medicamento para la administración por vía oral de morfina que comprende la composición farmacéutica de la invención en una forma farmacéutica de administración por vía oral. Una revisión de las distintas formas farmacéuticas de administración de fármacos y de su preparación puede encontrarse en el libro "Tratado de Farmacia Galénica", de C. Faulí i Trillo, 1ª Edición, 1993, Luzán 5, S.A. de Ediciones. En una realización particular, dicha forma farmacéutica de administración de morfina por vía oral es un comprimido oral de liberación controlada de morfina.

En una realización particular (véase el Ejemplo 1), la composición de la invención se utiliza para la elaboración, por compresión directa, de comprimidos orales de liberación controlada de morfina para el tratamiento del dolor crónico severo. Los comprimidos obtenidos contienen una dosis total de morfina de 60 mg para un peso total de 150 mg.

Un medicamento como el proporcionado por la presente invención presenta, entre otras, la ventaja, frente a los sistemas conocidos de administración de morfina por vía oral, de proporcionar desde el inicio niveles suficientes de morfina como para evitar el tener que administrar simultáneamente una dosis de morfina convencional vía parenteral. Medicamentos obtenidos según la presente invención han sido ensayados en perros Beagle en la Universidad de Valencia para un estudio farmacocinético, así como en pacientes voluntarios en la Unidad del Dolor del Hospital Universitario Puerta del Mar de Cádiz. Los estudios realizados han puesto de manifiesto la eficacia de la formulación desarrollada en esta invención.

En otro aspecto, la invención se relaciona con el empleo de la composición farmacéutica de la invención en la elaboración de un medicamento para el tratamiento por vía oral del dolor crónico severo.

El siguiente ejemplo ilustra la invención y no debe ser considerado limitativo del alcance de la misma.

### Ejemplo 1

#### *Comprimidos orales de liberación controlada de morfina*

En este Ejemplo se describe el procedimiento seguido para la obtención de comprimidos orales de liberación controlada de morfina, de 150 mg de peso total, conteniendo una dosis total de morfina de 60 mg, que presentan la siguiente composición cuantitativa:

<u>Componente</u>	<u>Porcentaje en peso respecto al total</u>
Clorhidrato de morfina	15,00%
Complejo de morfina*	62,50%
Eudragit® RS-PM	22,50%

\*Complejo de morfina: complejo morfina-Eudragit® L obtenido según la técnica de complejación patentada por la Universidad de Sevilla (ES 2 097 087 B1).

Para ello, en primer lugar, se procedió a la obtención del complejo de morfina según el procedimiento descrito en

## ES 2 208 096 B2

ES 2 097 087 B1. En este caso se ha elaborado a partir de una suspensión de Eudragit® L al 12% (p/p) de riqueza, con un grado de neutralización del 40% y la cantidad suficiente de solución saturada de clorhidrato de morfina para reaccionar con el 54% de los grupos carboxílicos/carboxilatos del polímero.

5 Tras la obtención del complejo se seleccionaron, de todos los componentes (complejo de morfina, clorhidrato de morfina libre y Eudragit® RS-PM), las fracciones granulométricas comprendidas entre 100 y 250  $\mu\text{m}$ .

A continuación, se elaboraron por compresión directa comprimidos con la composición previamente indicada. Para ello se utilizaron punzones de 8,9 mm y se empleó la máxima fuerza de compresión admitida por la formulación.

10

Se obtuvieron comprimidos cuyas características galénicas fueron las siguientes:

15

- El aspecto externo que presentaron los comprimidos fue de color amarillo claro, ligeramente moteados, superficie lisa y brillante.
- Peso 150 mg (las variaciones encontradas están dentro de los límites permitidos por la Farmacopea Española: 1% considerando el peso medio de los comprimidos).
- Dimensiones: diámetro medio 9,070 mm y altura media 2,009 mm.
- Resistencia a la fractura: 6,92 Kp de media.
- Friabilidad: 0,7% de pérdida.

20

25 El ensayo de liberación *in vitro*, se llevó a cabo utilizando el aparato 1 de disolución *Turu Grau, mod. D-6* de comprimidos y cápsulas (USP 24), a una velocidad de 50 rpm.

30

Para simular las condiciones de pH del tracto gastrointestinal, se empleó como medio de disolución inicial 700 ml de medio gástrico artificial sin enzimas, con un valor de pH inicial de 1,2 (USP 24), al que progresivamente se le aumenta el valor del pH mediante la adición de diferentes cantidades de soluciones de NaOH de diferentes concentraciones (4N, 1N y 0,01N). El ensayo se realizó durante un periodo de 8 horas. Los resultados obtenidos se muestran en la Figura 1.

35

Los cambios de pH y tiempos en los que se realizó el estudio se recogen en la Tabla 1.

TABLA 1

*Valores de pH y tiempos de cambio*

40

Tiempo (min)	pH
0	1,2
60	5,8
45 120	6,5
240	7,4

45

50 En la Tabla 2 se recogen los parámetros de liberación de los comprimidos de morfina desarrollados por esta invención (ED = Eficacia de disolución a distintos tiempos,  $t_{10\%}$  = tiempo para una liberación del 10% de fármaco, y  $t_{80\%}$  = tiempo para una liberación del 80% de fármaco).

TABLA 2

55

*Parámetros de liberación de los comprimidos de morfina desarrollados por esta invención*

60

Comprimidos de liberación controlada de morfina desarrollados por esta invención		
ED	1 hora	8,642
	4 horas	19,668
	8 horas	25,787
$T_{10\%}$ (min)		9,2
$T_{80\%}$ (min)		478,8

65

# ES 2 208 096 B2

## REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que comprende:

- 5 a) un sistema de liberación controlada de morfina;  
b) una sal farmacéuticamente aceptable de morfina libre; y  
10 c) al menos, un excipiente inerte respecto a la liberación controlada.

2. Composición según la reivindicación 1, en la que dicho sistema de liberación controlada de morfina comprende morfina complejada con un polímero acrílico.

15 3. Composición según la reivindicación 2, en la que dicho sistema de liberación controlada de morfina comprende morfina complejada con un polímero acrílico, soluble en agua a un pH superior a 5,5.

4. Composición según la reivindicación 3, en la que dicho sistema de liberación controlada de morfina comprende un complejo morfina-Eudragit® L.

20 5. Composición según la reivindicación 1, en la que dicha sal farmacéuticamente aceptable de morfina se selecciona entre clorhidrato de morfina y sulfato de morfina.

6. Composición según la reivindicación 1, en la que dicho excipiente inerte respecto a la liberación controlada se selecciona entre un polímero acrílico, aceite de ricino hidrogenado, un éter de celulosa, y sus mezclas.

25 7. Composición según la reivindicación 6, en la que dicho excipiente inerte respecto a la liberación controlada se selecciona entre Eudragit® RS-PM, Eudragit® RS-PO, aceite de ricino hidrogenado, etilcelulosa y sus mezclas.

30 8. Un medicamento para la administración por vía oral de morfina que comprende una composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 en una forma farmacéutica de administración por vía oral.

9. Medicamento según la reivindicación 8, en el que dicha forma farmacéutica de administración de morfina por vía oral es un comprimido oral de liberación controlada.

35 10. Medicamento según la reivindicación 8, en el que dicho comprimido oral de liberación controlada de morfina comprende

<u>Componente</u>	<u>Porcentaje en peso respecto al total</u>
Clorhidrato de morfina	15,00%
Complejo de morfina-Eudragit® L	62,50%
45 Eudragit® RS-PM	22,50%

50 11. Empleo de una composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 en la elaboración de un medicamento para el tratamiento por vía oral del dolor crónico severo.

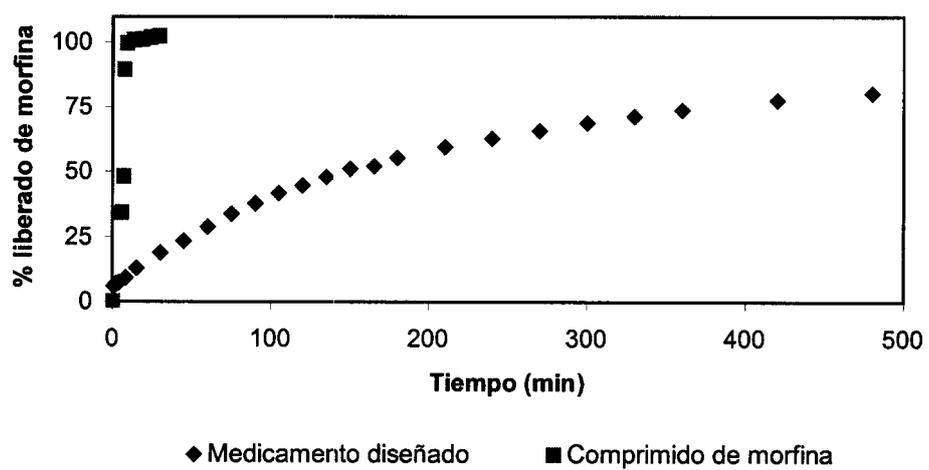
50

55

60

65

**Figura 1**





OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

① ES 2 208 096

② Nº de solicitud: 200201927

③ Fecha de presentación de la solicitud: 14.08.2002

④ Fecha de prioridad:

## INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑤ Int. Cl.7: A61K 31/485, 47/48, 9/22

### DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	ES 2097087 B (UNIVERSIDAD DE SEVILLA) 16.03.1997, todo el documento.	1-11
A	EP 647448 A (EUROCELTIQUE S.A.) 12.04.1995, ejemplo 2.	1-11
A	ES 2033259 A (EUROCELTIQUE, S.A.) 16.03.1993, página 3, línea 41 - página 4, línea 15; ejemplo IV.	1-11
A	US 6066339 A (STARK et al.) 23.05.2000, columna 2, línea 58 - columna 6, línea 63.	1-11

#### 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 nº:

Fecha de realización del informe

12.04.2004

Examinador

N. Vera Gutiérrez

Página

1/1