



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



① Número de publicación: **2 206 047**

② Número de solicitud: 200202435

⑤ Int. Cl.7: **A61K 31/485**

A61K 47/38

A61K 9/10

A61P 25/04

⑫

PATENTE DE INVENCION

B1

⑫ Fecha de presentación: **22.10.2002**

⑬ Fecha de publicación de la solicitud: **01.05.2004**

Fecha de la concesión: **27.06.2005**

⑭ Fecha de anuncio de la concesión: **01.08.2005**

⑮ Fecha de publicación del folleto de la patente:
01.08.2005

⑰ Titular/es: **Universidad de Granada
Cuesta del Hospicio, s/n
18071 Granada, ES**

⑱ Inventor/es: **Ruiz Martínez, María Adolfina;
Gallardo Lara, Visitación y
Hernández Morales, M. Encarnación**

⑳ Agente: **Herrera Dávila, Álvaro**

②④ Título: **Síntesis de un transportador de morfina para formas farmacéuticas líquidas orales de acción controlada.**

②⑤ Resumen:

Síntesis de un transportador de morfina para formas farmacéuticas líquidas orales de acción controlada.

La presente invención se refiere a la obtención de una suspensión de clorhidrato de morfina destinada a la administración oral que permite controlar la liberación durante veinticuatro horas según proceso en varias etapas a partir de Etilcelulosa, Benceno, etanol (85: 15), n-decano, laurilsulfato sódico, agua destilada y clorhidrato de morfina.

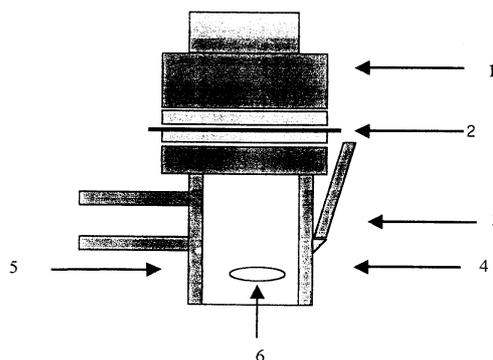


FIG. 1

ES 2 206 047 B1

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

DESCRIPCIÓN

Síntesis de un transportador de morfina para formas farmacéuticas líquidas orales de acción controlada.

5 La presente invención se refiere a la obtención de una suspensión de clorhidrato de morfina destinada a la administración oral que permite controlar la liberación durante 24 horas. Con ello se consigue reducir el número de dosis requeridas, así como las reacciones adversas producidas por el fármaco, y por tanto mejorando la calidad de vida del paciente.

10 En los últimos años, se han estudiado nuevos sistemas como vehículos transportadores de principios activos con objeto de obtener una liberación sostenida. Actualmente, muchos se centran en el comportamiento de los látex y sus aplicaciones en diversos campos, en particular en el farmacéutico, donde empiezan a ser considerados como importantes vehículos en algunas formas farmacéuticas. Estos sistemas están basados en mecanismos de adsorción del principio activo sobre la superficie del látex, con el que debe ser biocompatible. La gran superficie específica de
15 estos sistemas hace que puedan transportar gran cantidad de fármaco, lo cual representa una ventaja en numerosas ocasiones, además de conseguir que la liberación del fármaco se haga de manera más lenta y progresiva.

En lo referente a su utilización en formulaciones orales, los látex están siendo utilizados para la obtención de películas poliméricas empleadas en el recubrimiento de principios activos y en la obtención de comprimidos matriciales. De esta forma se obtienen formas farmacéuticas de liberación sostenida o prolongada. En la actualidad, existe una considerable cantidad de patentes que consideran a los materiales poliméricos como sustancias coadyuvantes, en este tipo de sistemas.

25 Este aumento en el uso de látex, se aplica al empleo de formas líquidas orales, siendo este uno de nuestros objetivos. Tanto en el aspecto teórico como en el tecnológico se continua avanzando, tratando de incrementar la eficacia y especificidad de los polímeros, entre estos, los derivados de la celulosa y polímeros acrílicos son el grupo que presenta mejores características para adecuados recubrimientos acuosos de formas farmacéuticas.

30 No obstante, esta no es la única vía de administración en la que se utilizan. Se han usado látex biodegradables como vehículos de principios activos en inyectables. Igualmente, se han probado en formas oftálmicas de liberación prolongada, incrementando el tiempo de contacto sobre la superficie del ojo.

35 La importancia de los éteres de celulosa ha ido aumentando en los últimos años en virtud de factores económicos y a causa de una amplia variedad de aplicaciones. Además, muchos de los polímeros usados por la Industria Farmacéutica, son derivados de la celulosa: metilcelulosa, hidroxipropil metilcelulosa, etilcelulosa, etc. Estos son los preferidos en la elaboración de pseudolátex (por ejemplo, Aquacoat y Aquateric) debido a su aprobación de todas las regulaciones y a su utilidad en formas farmacéuticas de liberación controlada. Esto nos ha llevado a la elección de la Etilcelulosa para la síntesis del látex objeto de nuestra investigación.

40 Las dispersiones acuosas de etilcelulosa se caracterizan por tener un elevado contenido en sólidos, baja viscosidad, un aspecto blanquecino y lechoso con el olor típico de la etilcelulosa. Así pues, hemos elegido a este polímero-etilcelulosa- como componente mayoritario en la preparación de un látex que incorpora, además, alcohol cetílico, n-decano y agua. Como fármaco para poder administrarlo por vía oral y conseguir acción prolongada, se ha utilizado morfina clorhidrato.

45 La morfina es el principal alcaloide del opio y prototipo del resto de agonistas opiáceos. Además del efecto analgésico, posee numerosas acciones farmacológicas adicionales (sedación, euforia, antitusígeno, miótico, depresor respiratorio, emético, antidiarreico, etc.) que en ocasiones hay que encuadrarlas como efectos adversos ligados a la actividad analgésica buscada, mientras que otras veces son coadyuvantes de la acción fundamental.

50 La morfina es de elección en dolores intensos de muy corta duración (como postoperatorio) y en dolor asociado a la fase terminal de estados cancerosos. Su vida media es corta, de ahí la necesidad de administrarla en sistemas de liberación prolongada.

55 En la actualidad, las únicas formas orales que encontramos comercializadas son sólidas, tanto comprimidos como cápsulas de liberación prolongada, de ahí la necesidad de preparación de formas orales líquidas de acción prolongada, objetivo conseguido con la preparación que hemos diseñado y estudiado.

60 Se describe a continuación el proceso de emulsión a partir de un polímero preformado de coloides poliméricos, lo que se denomina pseudolátex. La utilización de este tipo de coloides queda plenamente justificada si se tiene en cuenta su elevada reproducibilidad en el laboratorio y su amplio campo de aplicaciones, fundamentalmente como transportador de fármacos.

65 El polímero seleccionado para la elaboración del pseudolátex es la Etilcelulosa (9004-57-3), que se caracteriza por un contenido en etoxilos del 48-49,5% y una viscosidad en tolueno o alcohol (solución al 5%) de 45cPs. La técnica seguida es la propuesta por Vanderhoff y colaboradores, aunque la fórmula original se ha sometido a varias modificaciones, hasta la obtención de la que proponemos en la presente invención.

ES 2 206 047 B1

El benceno, etanol y n-decano empleados son de calidad analítica. El agua utilizada en la preparación de soluciones y suspensiones es de calidad Milli-Q (Millipore).

A partir de las materias primas citadas, el proceso se lleva a cabo llevando a cabo las siguientes etapas:

- 5 1. Se disuelve la etilcelulosa en una mezcla de disolventes y se deja en reposo durante 24 horas, a temperatura ambiente. Así, tendremos la fase polimérica. Los disolventes empleados son benceno y etanol, en una proporción de 85:15.
- 10 2. Transcurridas 24 horas, se adiciona a la fase polimérica n- Decano en la cantidad indicada en la fórmula.
3. La fase acuosa se obtiene adicionando al agua destilada el laurilsulfato sódico. Seguidamente, se calienta durante 30 minutos a 67°C en un baño termostataado (para aseguramos de que esté perfectamente disuelto).
- 15 4. Disolvemos el clorhidrato de morfina en la fase acuosa.
5. Se incorpora la fase orgánica sobre la acuosa. Para evitar cambios bruscos de temperatura, la fase polimérica se somete, previamente, a un ligero calentamiento. La mezcla se realiza bajo agitación manual continua.
- 20 6. Finalmente, terminado el proceso de emulsión, se mantiene en agitación durante 24 horas para que se evaporen los disolventes orgánicos.

La fórmula resultante es la siguiente:

25	Etilcelulosa	18.75 g
	Benceno - etanol (85: 15)	106.25 g
	n-decano	1.25g
	Laurilsulfato sódico	2 g
30	Agua destilada	375.00 g
	Clorhidrato de morfina	0.030 g

Una vez que se sintetizó el látex queda caracterizado mediante los siguientes tipos de ensayos:

- 35
 - Determinación del contenido en sólidos 4.5-5%
 - Conductividad 15.32 $\mu\text{S}/\text{cm}$
 - 40 • pH 6.5 \pm 0.1
 - Propiedades reológicas: comportamiento plástico y propiedades viscoelásticas.

Así mismo, a partir de la formulación anterior, se ha comparado con otra estándar a la que fue incorporado el fármaco en la fase posterior a la síntesis del látex para poder comprobar la diferencia y, por tanto, la validez del método utilizado.

Con objeto de presentar una realización de la invención se presentan a continuación una figura en las que se representa de un modo práctico la realización de la invención descrita.

- 50
 - Figura (1): Esquema de célula de difusión tipo Franz.
 - Figura (2): Cantidad cedida por fórmula estándar (susp. A) y nueva fórmula (susp. B).

En dicha figura, los elementos numerados se relacionan a continuación:

- 55 (1): Compartimento donador
- (2): Membrana
- 60 (3): Tubuladura para toma de muestras
- (4): Compartimento receptor
- 65 (5): Camisa calefactora

A partir de un ejemplo de realización preferente de la “Síntesis de un transportador de morfina para formas farmacéuticas líquidas orales de acción controlada” se ha estudiado la cantidad de morfina cedida mediante espectrofotome-

ES 2 206 047 B1

tría a 285nm, longitud de onda de máxima absorción. Previamente, se procedió a la validación de la metódica analítica para comprobar que es exacta, precisa y lineal en un rango de concentraciones que van desde 15.62 $\mu\text{g/ml}$ hasta 375 $\mu\text{g/ml}$.

5 Estudios de cesión

Un paso previo a la realización de estos ensayos consiste en seleccionar la membrana que ofrezca menos resistencia al paso del fármaco. Tras probar con membranas de nylon, metilcelulosa y polisulfona y en base a los resultados obtenidos, la membrana más operativa para nuestro estudio es la de metilcelulosa.

10

Para los estudios de cesión de fármacos, una de las metodologías más empleadas consiste en la utilización de células de Franz. Es este trabajo, se han utilizado células de Franz (FDC- 400) de 1 cm de diámetro..

15

Las células (Figura 1) constan de 2 compartimentos: donador(1) y compartimiento receptor(4). En el compartimiento donador(1), se coloca 1.25 ml de la forma farmacéutica objeto de estudio con ayuda de una pipeta volumétrica. De esta forma, se conoce perfectamente la dosis (6) de fármaco utilizada. En el compartimiento receptor(4), se coloca aproximadamente 13 ml de una solución que nos permita mantener las condiciones Sink en el transcurso del ensayo. En nuestro caso, se trata de un tampón Sorensen a un pH 6.2. Hemos escogido este pH por ser el de las primeras porciones del intestino delgado, donde se absorbe el fármaco tras su administración oral.

20

Entre los dos compartimentos, se sitúa la membrana (2) de cesión(2). Debe trabajarse con un tipo de membrana que minimice al máximo la resistencia al paso del fármaco, con objeto de determinar con fiabilidad la influencia de la suspensión en la cesión del mismo. Por este motivo, se ensaya con tres tipos de membranas (2): nylon, polisulfona y metilcelulosa. Estos ensayos se llevan a cabo con una solución de fármaco libre, concretamente a la misma concentración que la suspensión más concentrada (5mg/ml), utilizando como solvente la solución receptora. El paso de fármaco a través de la membrana (2) a partir de una solución libre del mismo, es discriminativo de la resistencia y/o interacción de la membrana(2) con el fármaco(6).

25

30

En todas los experimentos, se toman muestras del compartimiento receptor (400 μl) de acuerdo con un intervalo de tiempo prefijado. El volumen extraído se repone con solución receptora. Las cantidades de fármaco estimadas en cada muestra se corrigen en función del número de muestras precedentes. En cada ensayo se han realizado 4 replicados.

Los datos experimentales se han ajustado a funciones de orden uno, cero y Weibull.

35

Una vez preparada la formulación, se ha comparado con otra estándar a la que fue incorporado el fármaco en la fase posterior a la síntesis del látex para poder comprobar las diferencias y, por tanto, la validez del método utilizado. Para ello, hemos recurrido a ensayos de cesión con células tipo Franz.

Estudio de la fórmula de aproximación

40

Un paso previo a la realización de este ensayo consiste en seleccionar la membrana que ofrezca menos resistencia al paso del fármaco.

45

La elección del modelo que mejor explica el proceso de velocidad de cesión, se basa en el hecho de que los valores residuales deben estar distribuidos aleatoriamente y la suma de los cuadrados de los residuales (SSQ) tiene que ser razonablemente pequeña o mínima.

50

Cuanto mayor es el número de parámetros de la función de ajuste, mayor es la posibilidad de que sea menor el valor de SSQ, por eso recurrimos a un parámetro discriminatorio de modelos. Uno de los más utilizados es el criterio de información de Akaike, cuya ecuación es:

$$\text{AIC} = n \cdot \ln \text{SSQ} + 2p$$

siendo:

55

n = número de pares de valores experimentales

SSQ = suma de los cuadrados de los residuales

60

p = número de parámetros de la función de ajuste

La función que presente el menor valor de AIC es la que, estadísticamente, explica mejor el proceso de disolución estudiado. Los valores de AIC correspondientes a cada replicado y formulación ensayada, quedan recogidos en las tablas siguientes.

65

ES 2 206 047 B1

TABLA 1

Modelo	Célula 1	Célula 2	Célula 3	Célula 4
Orden cero	149.22	155.57	172.88	178.35
Orden uno	124.50	142.58	114.20	167.28
Weibull	24.41	28.1	104.68	167.77

TABLA 2

Modelo	Célula 1	Célula 2	Célula 3	Célula 4
Orden cero	184.10	193.49	196.08	196.53
Orden uno	117.81	147.79	141.30	143.04
Weibull	113.22	112.65	130.1	118.26

De acuerdo con dichos datos, las dos suspensiones se ajustan a funciones de Weibull.

Las suspensiones ensayadas tienen dosis distintas, por este motivo comparamos la cantidad de fármaco cedida normalizada por la dosis. Como se observa en la gráfica de la figura 2, no existen diferencias significativas en la cesión durante las tres primeras horas, sin embargo la fórmula estándar (suspensión B) alcanza la asíntota a partir de las 4 horas y la nueva fórmula (suspensión A) continúa liberando morfina hasta las 24 horas

A la vista de los resultados obtenidos, podemos concluir que las dos suspensiones ensayadas siguen el mismo proceso de cesión, un Weibull. Sin embargo, encontramos diferencias estadísticamente significativas en la fracción de dosis cedida y en la eficiencia, así como en la cantidad máxima cedida normalizada por la dosis. Con todo esto, queda demostrado que la suspensión preparada libera el fármaco de manera más adecuada, puesto que la fracción cedida es mayor y el tiempo de cesión pasa de 4 a 24 horas.

No se considera necesario hacer más extensa la presente memoria descriptiva para que cualquier experto en la materia comprenda el alcance de la invención y las ventajas que de su uso se derivan.

Los términos en que se ha escrito la presente memoria deberán ser tomados siempre con carácter ilustrativo y no limitativo.

ES 2 206 047 B1

REIVINDICACIONES

5 1. Síntesis de un transportador de morfina para formas farmacéuticas líquidas orales de acción controlada **carac-**
terizado por su proceso de obtención según las siguientes etapas:

- 10 a) Se disuelve 18.75 gramos de etilcelulosa en una mezcla de 106,25 gramos de benceno y etanol de calidad analítica en una proporción de 85:15 y se deja en reposo durante 24 horas, a temperatura ambiente.
- 15 b) A continuación se adiciona a la fase polimérica 1,25 gramos de n-Decano de calidad analítica.
- c) La fase acuosa se obtiene adicionando a 375,00 gramos de agua destilada de calidad Milli-Q (Millipore) 2 gramos de laurilsulfato sódico y se calienta durante 30 minutos a 67°C en un baño termostatado.
- d) Disolución de 0,030 gramos de clorhidrato de morfina en la fase acuosa.
- e) Se somete la fase polimérica a un ligero calentamiento y a continuación se mezcla la fase orgánica sobre la acuosa bajo agitación manual continua.
- 20 f) Finalmente, terminado el proceso de emulsión, se mantiene en agitación durante 24 horas.

2. Síntesis de un transportador de morfina para formas farmacéuticas líquidas orales de acción controlada según reivindicación 1 **caracterizado** porque el polímero que emplea en su proceso de obtención es la Etilcelulosa de contenido en etoxilos del 48-49,5% y una viscosidad en tolueno o alcohol (solución al 5%) de 45cPs.

25 3. Síntesis de un transportador de morfina para formas farmacéuticas líquidas orales de acción controlada según reivindicación 1 y 2 **caracterizado** porque el látex resultado de la síntesis queda caracterizado mediante los siguientes ensayos:

- 30 • Determinación del contenido en sólidos 4.5-5%
- Conductividad 15.32 $\mu\text{S}/\text{cm}$
- pH 6.5 \pm 0.1
- 35 • Propiedades reológicas: comportamiento plástico y propiedades viscoelásticas.

40

45

50

55

60

65

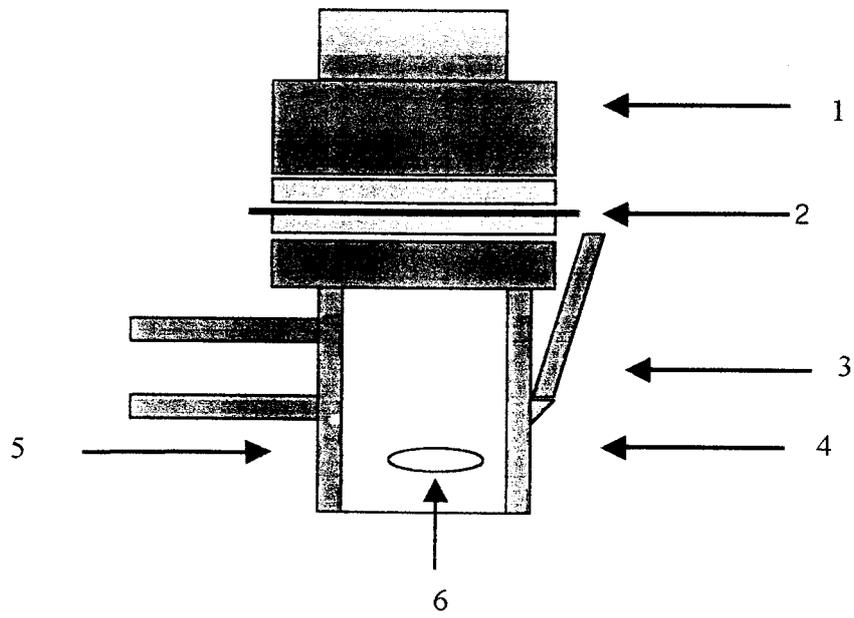


FIG. 1

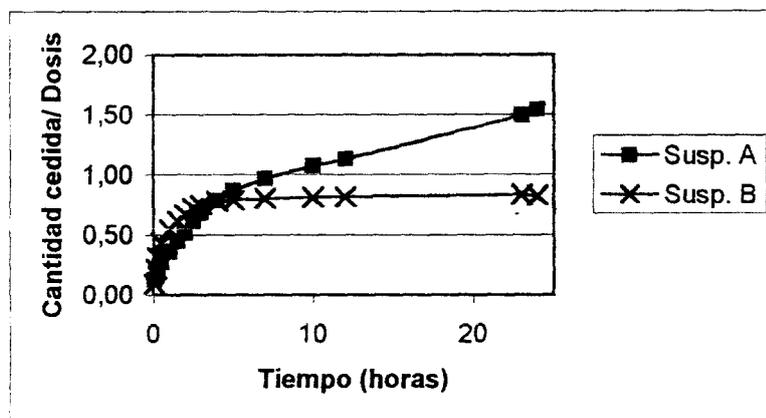


FIG. 2



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

① ES 2 206 047

② Nº de solicitud: 200202435

③ Fecha de presentación de la solicitud: **22.10.2002**

④ Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑤ Int. Cl.7: A61K 31/485, 47/38, 9/10, A61P 25/04

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	EP 565301 A (ROHTO PHARMACEUTICAL CO.) 13.10.1993, todo el documento.	1-3
A	JP 05-213740 A (DAINIPPON PHARM. CO. LTD) 24.08.1993 (resumen) [en línea] [Recuperado el 30.01.2004] Recuperado de EPO WPI Database, DW 199338, nº de acceso 1993-299540 [38].	1
A	EP 630646 A (EUROCELTIQUE S.A.) 28.12.1994, reivindicaciones 1,10; página 5, línea 29 - página 7, línea 36.	1
A	WO 2001019901 A (SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION) 22.03.2001, reivindicaciones 1,22; página 9, líneas 4-13; página 30, línea 28 - página 31, línea 6.	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 nº:

Fecha de realización del informe 02.02.2004	Examinador N. Vera Gutiérrez	Página 1/1
---	--	----------------------