

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 376 095**

21 Número de solicitud: 201190024

51 Int. Cl.:

A61K 9/50 (2006.01)

A61K 31/381 (2006.01)

12

SOLICITUD DE PATENTE

A1

22 Fecha de presentación: **02.10.2009**

43 Fecha de publicación de la solicitud: **09.03.2012**

43 Fecha de publicación del folleto de la solicitud:
09.03.2012

71 Solicitante/s:
LABORATORIOS DEL DR. ESTEVE, S.A.
AV. DE LA MARE DE DEU DE MONTSERRAT, 221
08041 BARCELONA, ES

72 Inventor/es:
CASADEVALL PUJALS, Gemma y
GARCÍA ROVIRA, Montserrat

74 Agente/Representante:
Arias Sanz, Juan

54 Título: **PELLETS ENTÉRICOS DE DULOXETINA.**

57 Resumen:

La presente invención se refiere a pellets que comprenden un núcleo con duloxetina, una capa intermedia no porosa que comprende uno o más polímeros solubles en agua formadores de película, y una capa entérica que comprende ftalato de polivinilacetato como polímero entérico, a un procedimiento para preparar los mismos, al uso de los pellets para la fabricación de una forma de dosificación farmacéutica, ya una forma de dosificación que los contiene.

ES 2 376 095 A1

DESCRIPCIÓN

Pellets entéricos de duloxetina.

La presente invención se refiere a pellets entéricos de duloxetina o sus sales farmacéuticamente aceptables y a un procedimiento para su fabricación.

5 Antecedentes de la invención

La duloxetina es un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina y norepinefrina con el nombre químico (+)-(S)-N-metil-γ-(1-naftiloxi)-2-tiofenpropilamina. La duloxetina, que se vende como su sal de clorhidrato, se describe en la solicitud de patente europea EP 273658.

1 0 Las formulaciones de liberación retardada son ventajosas, puesto que evitan la exposición de un principio farmacéutico activo (PFA) sensible a ácidos al entorno ácido del estómago del paciente, evitando la degradación del PFA y/o la irritación del estómago del paciente.

Puesto que la duloxetina es un PFA lábil a ácidos, es aconsejable formularla como una formulación entérica.

1 5 La solicitud de patente europea EP 0693282 A2 describe una formulación de duloxetina de liberación retardada en forma de pellet de duloxetina recubierto de una capa entérica. El polímero del recubrimiento entérico seleccionado es acetatosuccinato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCAS). Cuando el polímero entérico se aplica en forma de suspensión acuosa, a menudo surgen problemas en la obtención de una película coherente y uniforme. Es importante asegurarse de que la suspensión permanezca homogénea, y de que no se produzcan las condiciones responsables de la aglomeración del polímero. En particular, es aconsejable enfriar la suspensión de HPMCAS por debajo de 20°C antes de su aplicación, 2 0 enfriar los conductos y el inyector bombeando un poco de agua fría a través de ellos antes de comenzar a bombear la suspensión, y usar conductos de alimentación con un diámetro tan pequeño como permita la tasa de pulverización de manera que la suspensión se pueda mantener en movimiento rápido en el interior de los conductos. Se prefiere aplicar el polímero entérico en forma de disolución acuosa siempre que sea posible. La disolución de HPMCAS se puede obtener neutralizando el polímero, preferentemente con amoníaco.

2 5 La solicitud de patente internacional WO 2007/139886 describe una formulación de clorhidrato de duloxetina de liberación retardada que comprende un núcleo inerte, una capa con fármaco que comprende el clorhidrato de duloxetina, una capa separadora, una capa entérica que comprende al menos uno de un copolímero del ácido metacrílico y ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, y opcionalmente una capa de acabado. La capa entérica se aplica para conseguir la liberación retardada del clorhidrato de duloxetina principalmente en el intestino delgado. Preferentemente, la capa entérica es sustancialmente insoluble en ambientes ácidos, tales como el estómago, pero es soluble en ambientes próximos a la 3 0 neutralidad, tales como el intestino delgado. Así, la formulación permanece intacta a medida que pasa a través del entorno ácido del estómago, pero se disuelve y libera el clorhidrato de duloxetina una vez ha pasado al ambiente próximo a la neutralidad del intestino delgado. La capa entérica preferentemente contiene un polímero que se disuelve a un pH superior a 5,5 aproximadamente.

3 5 La solicitud de patente internacional WO 2008/020286 se refiere a una composición farmacéutica retardada que comprende un núcleo que contiene duloxetina y una cubierta entérica que comprende un copolímero del ácido metacrílico (Eudragit®). Las capas entéricas basadas en un copolímero del ácido metacrílico no se disuelven a un pH inferior a 6.

4 0 Para iniciar la disolución de las capas entéricas a un pH inferior, el Eudragit® se puede tratar químicamente, por ejemplo, neutralizándolo con NaOH, o mediante la reacción de los grupos carboxílicos libres del copolímero del ácido metacrílico para formar ésteres, por ejemplo, ftalatos, acetatos, etc. Incluso aplicando aquellos tratamientos, el copolímero del ácido metacrílico no comienza a disolverse hasta un pH superior a 5.

4 5 La solicitud de patente internacional WO 2008/077939 se refiere a una composición de pellet farmacéutica que comprende duloxetina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, particularmente, la sal de clorhidrato, una capa separadora que comprende una sal inorgánica soluble en agua en forma de cristales, y una capa entérica. Los pellets descritos en los ejemplos 2 y 4 contienen una capa intermedia de hipromelosa y una capa entérica que comprende ftalato de polivinilacetato.

La solicitud de patente US 2008/0226711 se refiere a composiciones farmacéuticas orales sólidas que comprenden un núcleo que comprende duloxetina, un recubrimiento separador opcional y un recubrimiento entérico. Se describen pellets que comprenden núcleos cubiertos con clorhidrato de duloxetina, una capa separadora que comprende HPMC y una capa entérica que comprende ftalato de polivinilacetato y dietil ftalato.

5 0 La patente US 5 766 969 describe pellets que contienen partículas que contienen sacarosa-almidón con un recubrimiento de duloxetina, una capa intermedia que comprende HPMC, una capa entérica que comprende HPMC acetato succinato y una capa de acabado. El ftalato de polivinilacetato es mencionado entre otros polímeros entéricos adecuados.

Figuras

Figura 1: gráfica que muestra los perfiles de disolución de formulaciones correspondientes a los ejemplos 1, 2, 3 y 4.

Figura 2: gráfica que muestra los perfiles de disolución de formulaciones correspondientes a los ejemplos 4, 5a y 6a.

Breve descripción de la invención

5 Aún existe la necesidad en la técnica de preparar formulaciones entéricas de duloxetina que sean estables con respecto a la degradación y que proporcionen una absorción de dicho principio activo mejor y más rápida. Además, sería deseable que este tipo de formulaciones se fabricasen usando procedimientos simples y seguros.

10 Los inventores han desarrollado una formulación farmacéutica de duloxetina que permite la disolución del principio activo duloxetina a un pH de 4,0 aproximadamente, manteniendo su protección contra la acidez. . Esto es muy relevante puesto que la solubilidad de la duloxetina es mayor alrededor de este pH que a cualquier otro valor de pH fisiológicamente aceptable. En consecuencia, cuando esta duloxetina altamente soluble alcanza el intestino delgado a dicho pH, se absorberá mejor y más rápido.

15 Las formulaciones farmacéuticas entéricas de duloxetina de la presente invención, que adoptan la forma de pellets, consiguen esa ventaja inesperada sobre las formulaciones de la técnica anterior incluyendo en la formulación del pellet una capa de recubrimiento entérica que comprende ftalato de polivinilacetato como polímero entérico y una capa intermedia no porosa que actúa como barrera con el objeto de detener la transferencia de protones desde el medio externo al núcleo.

Así, según un aspecto, la presente invención se refiere a un pellet que comprende:

- 20 a) un núcleo que comprende duloxetina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y un excipiente farmacéuticamente aceptable,
- b) una capa intermedia no porosa que comprende uno o más polímeros solubles en agua, formadores de película,
- c) una capa de recubrimiento entérica que comprende ftalato de polivinilacetato como polímero entérico, y
- d) una capa de acabado opcional.

25 Un segundo aspecto de la invención es el uso de un pellet como se ha descrito anteriormente para la fabricación de una forma de dosificación farmacéutica.

Un tercer aspecto de la invención es una forma de dosificación farmacéutica que comprende un pellet como se ha descrito anteriormente.

Un cuarto aspecto de la invención es un procedimiento para la fabricación de un pellet como se ha descrito anteriormente que comprende:

- 30 a) la preparación de un núcleo que comprende duloxetina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables,
- b) la cobertura de dicho núcleo con una capa intermedia no porosa que comprende uno o más polímeros solubles en agua formadores de película
- 35 c) la cobertura de dicha capa intermedia con una capa de recubrimiento entérica que comprende ftalato de polivinilacetato como polímero entérico.

El pellet de la invención presenta un perfil de disolución satisfactorio que se obtiene usando un polímero entérico y polímeros útiles para preparar la capa intermedia no porosa que se pueden encontrar comercialmente y se pueden usar sin tratamiento adicional.

40 El procedimiento de fabricación de dichos pellets se puede llevar a cabo en equipos industriales convencionales. No hay problemas de obstrucción de los equipos cuando se usa ftalato de polivinilacetato como polímero entérico. Finalmente, puesto que sólo se usan medios acuosos durante el procedimiento, se evitan los problemas debidos a la restricción del disolvente residual y en la seguridad del producto final y del medio ambiente.

Descripción detallada de la invención

45 El pellet de la invención contiene duloxetina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables como principio activo. La sal farmacéuticamente aceptable usada más habitualmente es la sal clorhidrato. Por tanto, en una forma de realización particular, los pellets comprenden clorhidrato de duloxetina.

El núcleo del pellet descrito anteriormente puede comprender una partícula monolítica que comprende duloxetina o sus

sales farmacéuticamente aceptables o puede estar formada por una perla inerte que se recubre con una capa que comprende el principio activo. Preferentemente, el núcleo puede estar hecho de una perla inerte que se recubre con una capa que comprende el principio activo y excipientes farmacéuticamente aceptables.

5 La perla inerte es inerte con respecto tanto a la duloxetina como a los otros excipientes en el pellet, y con respecto al paciente que ingiera el pellet. Esa perla inerte se usa convencionalmente en técnicas farmacéuticas.

La perla se puede preparar a partir de materiales tales como, por ejemplo, falmidón, sacarosa, celulosa microcristalina, y similares. El tamaño de las perlas depende del tamaño deseado del pellet a fabricar o a procesar posteriormente.

La capa que contiene el principio activo puede incluir excipientes usados habitualmente en formulaciones farmacéuticas que no interactúan de manera adversa con la duloxetina y sus sales.

1.0 En una forma de realización particular, el núcleo del pellet comprende una perla inerte y dicha perla inerte se recubre con una capa que comprende duloxetina, o una sal farmacéuticamente aceptable, y excipientes farmacéuticamente aceptables.

1.5 Como se usa en el presente documento, el término "farmacéuticamente aceptable" significa aprobado por una agencia reguladora del gobierno federal o estatal de los EE.UU. o listado en la farmacopea de EE.UU. u otra farmacopea reconocida de manera general para uso en animales, y más particularmente en seres humanos.

Preferentemente, los excipientes farmacéuticamente aceptables se seleccionan entre diluyentes, aglutinantes, glidantes, agentes de recubrimiento, y agentes anti-estáticos. Se pueden usar sustancias inertes tales como el talco, caolín, y dióxido de titanio, lubricantes tales como estearato de magnesio, dióxido de silicio finamente dividido, crospovidona, y β -lactosa, y aglutinantes tales como hidroxipropilmetilcelulosa.

2.0 El pellet comprende una capa intermedia no porosa entre el núcleo y el recubrimiento entérico. La capa intermedia proporciona estabilidad inhibiendo el contacto directo de los componentes del núcleo y del polímero entérico en el recubrimiento entérico. También proporciona protección al núcleo durante su paso desde el estómago al intestino. Dicha capa intermedia es compatible con la duloxetina y el recubrimiento entérico.

2.5 El papel más importante de la capa intermedia no porosa es actuar como una barrera que evita la transferencia de protones desde el medio externo al núcleo. Esta migración afectaría negativamente la estabilidad de la duloxetina. Para lograr esto, la capa protectora intermedia debería ser también fácilmente soluble en agua puesto que ella tiene que ser disuelta una vez que el recubrimiento entérico se disuelve en las condiciones de pH neutro o cercanamente neutro del intestino, y así, la duloxetina tiene que ser liberada rápidamente. Al mismo tiempo la capa intermedia debería ser no porosa para detener la transferencia de protones desde el medio externo al núcleo.

3.0 El término "polímeros solubles en agua" se refiere a polímeros bien conocidos en la Industria Farmacéutica, por ejemplo, en Remington, "The Science and Practice of Pharmacy", 21ª Edición, Capítulo 21, página 305.

3.5 El término "no poroso" con referencia a la capa intermedia de la invención se debería entender que previene la migración de protones desde el medio al núcleo de los pellets. Dicha característica se demuestra a través del perfil de disolución de duloxetina obtenido cuando se emplea el método descrito en la US Pharmacopoeia 32ª Edición (2009)–Monografía de duloxetina, modificado por los inventores. La única modificación consiste en el uso de un sistema de paletas en lugar de cestos. Bajo dichas condiciones la disolución de duloxetina es de más de 85% dentro de un período de 180 minutos desde el comienzo del ensayo.

Esta capa comprende uno o más polímeros solubles en agua formadores de película, por ejemplo, polivinil alcohol (PVA), copovidona (copovidona), metilcelulosa, y polivinilpirrolidona (PVP), etc.

4.0 En una realización particular de la invención la capa intermedia no porosa en el pellet comprende copovidona. La copovidona es un copolímero de 1-vinil-2-pirrolidona y acetato de vinilo.

En otra realización particular la capa intermedia no porosa en el pellet comprende un polímero de polivinilalcohol.

En otra realización particular el polímero soluble en agua en la capa intermedia está presente en una cantidad de 4 a 9% por peso del pellet.

4.5 Esta capa intermedia puede contener otros excipientes farmacéuticamente aceptables tales como agentes espesantes; por ejemplo: talco, monoestearato de glicerol; tensioactivos: por ejemplo, polisorbatos; plastificantes: por ejemplo citrato de trietilo, polietilenglicol.

En otra realización particular la capa intermedia no porosa en el pellet comprende además otros excipientes farmacéuticamente aceptables.

5.0 Ejemplos de dichos polímeros solubles en agua formadores de película que se pueden obtener en el comercio son Kollidon® VA 64 (marca registrada de BASF corporation) y Opadry® II 85F19250 clear (marca registrada de Colorcon, Inc)

Kollidon® VA 64 es un copolímero de vinilpirrolidona-acetato de vinilo que es soluble en agua y en alcohol. Se usa como aglutinante seco en compresión, como auxiliar en granulación y como agente formador de película en la industria farmacéutica. La relación vinilpirrolidona:acetato de vinilo en el copolímero es 6:4.

5 Opadry® II 85F19250 clear contiene los siguientes ingredientes: polivinilalcohol, talco, polietilenglicol y polisorbato 80. La composición es la siguiente:

Polivinilalcohol	52,26% w/w
Talco	30,00% w/w
Polietilenglicol	14,41% w/w
Polisorbato 80	3,00% w/w

1.0 Otros excipientes farmacéuticamente aceptables, pueden ser sacarosa, talco, dióxido de titanio, etc.

El recubrimiento entérico comprende ftalato de polivinilacetato como polímero entérico.

1.5 Como se usa en el presente documento, el término "polímero entérico" significa un polímero que depende del pH que es sustancialmente insoluble a un pH bajo (inferior a 4), incrementa su disolución a un pH de 5 aproximadamente, y es insoluble en ambientes próximos a la neutralidad, tales como los del intestino delgado. El ftalato de polivinilacetato, el polímero entérico empleado en el recubrimiento entérico de los pellets de la presente invención incrementa su solubilidad ya a un valor de pH de 4. (Figura 1)

2.0 Como se usa en la presente solicitud de patente, el término "como polímero entérico" en la expresión "una capa de recubrimiento entérica que comprende ftalato de polivinilacetato como polímero entérico" significa que el polímero entérico de la capa de recubrimiento entérica consiste sustancialmente en ftalato de polivinilacetato. No obstante, dentro del alcance de dicha expresión también se incluyen capas de recubrimiento entéricas que también presentan, aunque en menores cantidades, otros polímeros entéricos. No obstante, el pellet preferido de la presente invención incluye una capa de recubrimiento entérica que comprende ftalato de polivinilacetato como único polímero entérico.

2.5 Esta capa de recubrimiento puede contener otros excipientes farmacéuticamente aceptables tales como agentes espesantes: por ejemplo, talco, monoestearato de glicerol; tensioactivos: por ejemplo, polisorbatos; plastificantes: por ejemplo, citrato de trietilo. Por tanto, en una forma de realización particular, la capa de recubrimiento entérica comprende adicionalmente excipientes farmacéuticamente aceptables.

En otra realización particular el excipiente es un plastificante, más particularmente citrato de trietilo; y aún más particularmente el citrato de trietilo está presente en una cantidad en el intervalo de 2,4 a 5% por peso del pellet.

3.0 Otra realización particular se refiere a formas de dosificación en las que el polímero entérico está presente en una cantidad en el intervalo de 15 a 25% por peso del pellet.

3.5 Se puede aplicar una capa de acabado opcional encima de la capa entérica para ayudar en la manipulación de la formulación. Así, dicha capa de acabado reduce la carga estática y evita que los gránulos se apelmacen y facilita además las operaciones posteriores en la unidad de procesamiento. La capa preferentemente comprende un agente de recubrimiento y, opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. Preferentemente, el agente de recubrimiento es hidroxipropilmetilcelulosa, polivinilpirrolidona, y similares. Los excipientes farmacéuticamente aceptables adicionales pueden ser, por ejemplo, agentes espesantes, glidantes, estabilizantes, y materias colorantes. Más preferentemente, los excipientes farmacéuticamente aceptables adicionales se seleccionan entre talco, dióxido de silicio coloidal, y dióxido de titanio.

4.0 Las formas de dosificación farmacéutica sólidas que comprenden o están hechas de pellets son muy conocidas, por ejemplo, los comprimidos o cápsulas.

4.5 Los comprimidos, particularmente los comprimidos desintegrables orales, se usan de manera ventajosa en casos en los que es necesaria la administración sin agua, en casos de administración a pacientes que tienen dificultades para tragar comprimidos, o en casos de administración a personas mayores o niños en los que existe el temor de bloquear la garganta. El principio farmacéuticamente activo está comprendido en el comprimido en forma de gránulos finos, más preferentemente, los gránulos finos son pellets.

Los pellets también se pueden rellenar en cápsulas duras o blandas (por ejemplo, cápsulas de gelatina) o se pueden proporcionar en forma de sobre.

Por tanto, otro aspecto de la invención es el uso del pellet como se ha descrito anteriormente para la fabricación de una forma de dosificación farmacéutica.

5.0 Otro aspecto de la invención es una forma de dosificación farmacéutica que comprende un pellet como se ha descrito anteriormente. Particularmente, la forma de dosificación farmacéutica es un comprimido o una cápsula.

Los procedimientos de fabricación y recubrimiento de un pellet como se ha descrito anteriormente son conocidos en la

industria farmacéutica.

5 Si el núcleo de los pellets es una partícula monolítica que comprende el principio activo, éste se puede preparar, por ejemplo, mediante técnicas de granulación. El núcleo se puede preparar mezclando la duloxetina en una masa de excipientes farmacéuticos, humedeciendo la masa con agua o un disolvente orgánico en un granulador a cizalladura elevada para formar una masa húmeda homogénea. A continuación, la masa húmeda se extrude para formar extrudidos que pueden formar esferoides. También son una alternativa las técnicas de extrusión de fundido en caliente.

Si el núcleo comprende una perla inerte, la perla se puede recubrir con duloxetina o una de sus sales farmacéuticas, usando procedimientos conocidos en la técnica.

10 La capa que comprende ftalato de polivinilacetato como polímero entérico, por ejemplo, el recubrimiento entérico, se puede formar aplicando una suspensión acuosa de ese polímero entérico y excipientes farmacéuticamente aceptables opcionales.

15 Los pellets con una capa intermedia se pueden fabricar mediante pulverización de disoluciones o suspensiones de un material polimérico y espolvoreando el agente de relleno. Preferentemente, el agente de relleno se dispersa completamente en forma de suspensión en la disolución de material polimérico, y la suspensión se pulveriza sobre el núcleo y se seca.

Otro aspecto de la invención es un procedimiento para la fabricación de un pellet como se ha descrito anteriormente, que comprende las siguientes etapas:

- a) preparación de un núcleo que comprende duloxetina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables,
- 20 b) recubrimiento de dicho núcleo con una capa intermedia no porosa que comprende uno o más polímeros solubles en agua formadores de película, y
- c) recubrimiento de dicha capa intermedia con una capa de recubrimiento entérica que comprende ftalato de polivinilacetato como polímero entérico.

25 En una forma particular de realización la capa intermedia no porosa comprende copovidona o un polímero de alcohol polivinílico.

En otra forma particular de realización el procedimiento comprende además aplicar una capa de acabado después de realizar la etapa c).

30 Cuando el núcleo se obtiene a partir de una perla inerte, la capa que contiene el compuesto activo se puede formar usando un procedimiento de recubrimiento en polvo. Las perlas se humedecen con un líquido pegajoso o un aglutinante, duloxetina o una de sus sales farmacéuticas, y opcionalmente, excipientes tales como, agentes plastificantes, aglutinantes, agentes anti-apelmazantes, estabilizantes u opacantes, se añaden en forma de polvo, y la mezcla se pulveriza sobre las perlas y a continuación las perlas se secan. El procedimiento se puede llevar a cabo en cubas de recubrimiento convencionales, en un equipo de lecho fluidizado, o en un equipo de placa rotatoria.

35 Preferentemente, la capa de principio activo se forma sobre la perla pulverizando una disolución acuosa de la duloxetina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que se disuelven o se suspenden los excipientes farmacéuticos. La duloxetina o una de sus sales farmacéuticas se disuelven en agua caliente a una temperatura entre 30°C y 50°C, preferentemente, entre 35°C y 40°C. Se añaden los excipientes farmacéuticos.

En la presente solicitud, las expresiones de un intervalo tales como "entre 30°C y 50°C", y expresiones similares, se debe entender que incluyen los extremos del intervalo.

40 En otra forma de realización particular, el núcleo en la etapa a) se prepara mediante un procedimiento que comprende las siguientes etapas:

- i) disolver la duloxetina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables en agua, y
- ii) pulverizar la disolución obtenida en a) sobre una perla inerte,

45 en el que las etapas i) y ii) se llevan a cabo a una temperatura entre 30°C y 50°C. Preferentemente, dicha temperatura está entre 35°C y 40°C.

En una forma de realización más particular, la etapa b) se lleva a cabo en un aparato de lecho fluido.

Ejemplos

El pellet de la invención y aquellos de los ejemplos comparativos se prepararon siguiendo el esquema descrito a continuación.

Parte I - Núcleo

Esferas de azúcar inerte se pusieron en una secadora de lecho fluido. El diámetro medio de las esferas de azúcar era de 710-850 µm.

Parte II - Capa de fármaco: Recubrimiento de película (RP 1)

5 Se mezcló en agua caliente (35°C-50°C) clorhidrato de duloxetina, hidroxipropilmetilcelulosa y talco. La duloxetina se disolvió completamente.

1.0 La disolución resultante se pulverizó, mientras se mezclaba y se mantenía su temperatura entre 35°C y 50°C, sobre el núcleo en la secadora de lecho fluido con un inyector de 1,2 mm. La temperatura de la entrada de aire era de 52°C, el caudal era de 175 m³/h, y la tasa de pulverización era de 5 a 12 g/min. A continuación los pellets recubiertos por la capa de fármaco RP1 (pellets RP1) se secaron en la secadora de lecho fluido durante un período adicional a 40°C para formar pellets recubiertos con el fármaco.

Parte III - Capa intermedia: Recubrimiento de película 2 (RP2)

1.5 Se mezcló hidroxipropilmetilcelulosa, talco, sacarosa (opcionalmente) y dióxido de titanio en agua purificada en un mezclador hasta que se obtuvo una dispersión homogénea. La suspensión resultante se pulverizó sobre los pellets RP1 recubiertos con el fármaco en la secadora de lecho fluido a través de un inyector de 1,2 mm. La temperatura de la entrada de aire era de 52°C, el caudal era de 175 m³/h, y la tasa de pulverización era de 5 a 12 g/min. Los pellets RP2 se secaron en la secadora de lecho fluido durante un período adicional a 40°C para formar pellets subrecubiertos.

Alternativamente se preparó una capa de sellado Recubrimiento de película 2 o RP2 usando ® II 85F18250 clear o Kollidon® VA 64 y talco en lugar de hipromelosa.

Parte IV - Capa entérica: Recubrimiento de película 3 (RP3)

2.0 Se mezcló un plastificante (citrato de trietilo), un tensioactivo (polisorbato 80), que se considera opcional en esta etapa, y un agente espesante (talco, monoestearato del glicerol) de este recubrimiento de película en agua purificada hasta que se obtuvo una dispersión homogénea. La disolución resultante se mezcló con el formador de la película entérica en un homogeneizador durante 30 minutos. La suspensión resultante se pulverizó sobre los pellets RP2 subrecubiertos en la secadora de lecho fluido a través de un inyector de 1,2 mm. La temperatura de la entrada de aire era de 39°C, el caudal era de 150 m³/h, y la tasa de pulverización era de 5 a 8 g/min. Los pellets RP3 se secaron en la secadora de lecho fluido durante un período adicional a 40°C para formar pellets recubiertos de una capa entérica.

Ejemplo 1 (comparativo)

Pellets de liberación retardada de clorhidrato de duloxetina que contienen una capa entérica de copolímero del ácido metacrílico.

3.0 Se preparó cada suspensión del recubrimiento de película (RP) y se pulverizó sobre la capa anterior en un aparato de lecho fluido según los siguientes componentes:

Cubierta	Ingrediente	Concentración (% en p/p)
Núcleo	Esferas de azúcar	32,93
RP 1	HCl de duloxetina	20,75
	Hidroxipropilmetilcelulosa	15,86
	Talco	4,95
	Agua purificada*	79,22
RP 2	Hidroxipropilmetilcelulosa	9,73
	Dióxido de titanio	1,30
	Talco	1,30
	Agua purificada*	81,87
RP 3	Eudragit L30D-55 (copolímero del ácido metacrílico)	10,80
	Citrato de trietilo	1,62
	Monoestearato de glicerol	0,54
	Polisorbato 80	0,22
	Agua purificada*	73,64

* El agua se evapora durante el procedimiento

Ejemplo 2 (comparativo)

Pellets de liberación retardada de clorhidrato de duloxetina que contienen una capa entérica de copolímero del ácido metacrílico neutralizado.

Se preparó cada suspensión del recubrimiento de película (RP) y se pulverizó sobre la capa anterior en un aparato de lecho fluido según los siguientes componentes:

Cubierta	Ingrediente	Concentración (% en p/p)
Núcleo	Esferas de azúcar	35,44
RP 1	HCl de duloxetina	20,75
	Hidroxipropilmetilcelulosa	10,38
	Talco	5,00
	Agua purificada*	74,19
RP 2	Hidroxipropilmetilcelulosa	9,73
	Dióxido de titanio	1,30
	Talco	1,30
	Agua purificada*	81,87
RP 3	Kollocoat® MAE 100P (Copolímero del ácido metacrílico neutralizado)	13,80
	Citrato de trietilo	1,38
	Monoestearato de glicerol	0,64
	Polisorbato 80	0,28
	Agua purificada*	82,18

5 * El agua se evapora durante el procedimiento

Ejemplo 3 (comparativo)

Pellets de liberación retardada de clorhidrato de duloxetina que contienen una capa entérica de ftalato de polivinilacetilo.

Se preparó cada suspensión del recubrimiento de película (RP) y se pulverizó sobre la capa anterior en un aparato de lecho fluido según los siguientes componentes:

Cubierta	Ingrediente	Concentración (% en p/p)
Núcleo	Esferas de azúcar	37,50
RP 1	HCl de duloxetina	20,00
	Hidroxipropilmetilcelulosa	10,00
	Talco	5,00
	Agua purificada*	65,00
RP 2	Hidroxipropilmetilcelulosa	6,20
	Dióxido de titanio	0,80
	Talco	0,80
	Agua purificada*	88,36
RP 3	Sureteric® (Ftalato de polivinilacetato)	16,00
	Citrato de trietilo	3,20
	Talco	0,50
	Agua purificada*	78,11

10 * El agua se evapora durante el procedimiento

Ejemplo 4 (comparativo)

Pellets de liberación retardada de clorhidrato de duloxetina que contienen una capa entérica de ftalato de polivinilacetilo y sacarosa en la capa intermedia.

Se preparó cada suspensión del recubrimiento de película (RP) y se pulverizó sobre la capa anterior en un aparato de lecho fluido según los siguientes componentes:

Cubierta	Ingrediente	Concentración (% en p/p)
Núcleo	Esferas de azúcar	31,70
RP 1	HCl de duloxetina	20,00
	Hidroxipropilmetilcelulosa	10,00
	Talco	5,00
	Agua purificada*	65,00
RP 2	Hidroxipropilmetilcelulosa	5,00
	Dióxido de titanio	0,80
	Talco	0,80
	Sacarosa	5,00
	Agua purificada*	84,69
RP 3	Sureteric® (Ftalato de polivinilacetato)	16,00
	Citrato de trietilo	3,20
	Talco	0,50
	Agua purificada*	78,11

5 * El agua se evapora durante el procedimiento

Los perfiles de disolución correspondientes a los pellets de los ejemplos 1 a 4 se muestran en la Figura 1.

Ejemplo 5a

Pellets de liberación retardada de clorhidrato de duloxetina que contienen una capa entérica de ftalato de polivinilacetilo y Kollidon® VA64 en la capa intermedia.

1.0 Se preparó cada suspensión del recubrimiento de película (RP) y se pulverizó sobre la capa anterior en un aparato de lecho fluido según los siguientes componentes:

Cubierta	Ingrediente	Concentración (% en p/p)
Núcleo	Esferas de azúcar	30,20
RP 1	HCl de duloxetina	20,00
	Hidroxipropilmetilcelulosa	8,00
	Talco	5,00
	Agua purificada*	63,20
RP 2	Kollidon® VA64 (copovidona)	7,50
	Talco	1,00
	Agua purificada*	48,0
RP 3	Sureteric® (Ftalato de polivinilacetato)	21,76
	Citrato de trietilo	4,35
	Talco	2,19
	Agua purificada*	160,00

* El agua se evapora durante el procedimiento

Ejemplo 5b

El ejemplo 5b es igual al 5a con relación a RP 1 y RP2. Las cantidades de esferas de azúcar y RP 3 son las siguientes: esferas de azúcar 36,24; Sureteric® 17,41; citrato de trietilo 3,48; talco 1,75 y agua 128,00% p/p.

Ejemplo 6a

5 Pellets de liberación retardada de clorhidrato de duloxetina que contienen una capa entérica de ftalato de polivinilacetilo y Opadry® II 85F19250 clear en la capa intermedia.

Se preparó cada suspensión del recubrimiento de película (RP) y se pulverizó sobre la capa anterior en un aparato de lecho fluido según los siguientes componentes:

Cubierta	Ingrediente	Concentración (% en p/p)
Núcleo	Esferas de azúcar	30,20
RP 1	HCl de duloxetina	20,00
	Hidroxipropilmetilcelulosa	8,00
	Talco	5,00
	Agua purificada*	63,20
RP 2	Opadry® II 85F19250 clear (copolímero que contiene polivinilalcohol)	8,50
	Agua purificada*	48,0
RP 3	Sureteric® (Ftalato de polivinilacetato)	21,76
	Citrato de trietilo	4,35
	Talco	2,19
	Agua purificada*	160,00

* El agua se evapora durante el procedimiento

Ejemplo 6b

1.0 El ejemplo 6b es igual al 5a con relación a RP 1 y RP2. Las cantidades de esferas de azúcar y RP 3 son las siguientes: esferas de azúcar 36,24; Sureteric® 17,41; citrato de trietilo 3,48; talco 1,75 y agua 128,00% p/p.

Resultado de los ensayos de disolución

La figura 2 muestra los resultados de los ensayos de disolución realizados con pellets de acuerdo con el ejemplo comparativo 4 y pellets de la invención (ejemplos 5a y 6a).

1.5 Los pellets del ejemplo 4, con una capa entérica que comprende ftalato de polivinilacetato y una capa intermedia que comprende hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), muestran un perfil de disolución de duloxetina en el que aproximadamente el 65% de dicho compuesto es liberado mientras que el resto ha sido degradado dentro de un período de 180 minutos desde el comienzo del ensayo (120 minutos en HCl 0.1 N y 60 min a pH 6,8). Por otra parte, los pellets con una capa entérica que comprende ftalato de polivinilacetilo y una capa intermedia no porosa que comprende copovidona (ejemplo 5a) o polímeros que contienen polivinilalcohol (ejemplo 6a) muestran una disolución de 90% o mayor bajo las mismas condiciones.

2.0

REIVINDICACIONES

1. Pellet que comprende:
 - a) un núcleo que comprende duloxetina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y excipientes farmacéuticamente aceptables,
 - 5 b) una capa intermedia no porosa que comprende uno o más polímeros solubles en agua formadores de película,
 - c) una capa de recubrimiento entérica que comprende ftalato de polivinilacetato como polímero entérico, y
 - d) una capa de acabado opcional.
2. Pellet según la reivindicación 1 en el que la sal farmacéutica de duloxetina es la sal clorhidrato.
- 10 3. Pellet según las reivindicaciones 1 ó 2 en el que el núcleo comprende una perla inerte y en el que dicha perla está cubierta con una capa que comprende duloxetina, o una sal farmacéuticamente aceptable, y excipientes farmacéuticamente aceptables.
4. Pellet según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que la capa intermedia comprende copovidona como polímero soluble en agua.
- 15 5. Pellet según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que la capa intermedia comprende un polímero de polivinilalcohol como polímero soluble en agua.
6. Pellet según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 en el que el polímero soluble en agua de la capa intermedia está presente en una cantidad de 4 a 9% en peso.
7. Pellet según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 en el que la capa de recubrimiento entérica comprende adicionalmente excipientes farmacéuticamente aceptables.
- 20 8. Pellet según la reivindicación 7 en el cual uno de los excipientes es un plastificante.
9. Pellet según la reivindicación 8 en el cual el plastificante es citrato de triacetilo.
10. Pellet según la reivindicación 8 en el cual el citrato de triacetilo está presente en una cantidad de 2,4 a 5% en peso.
11. Uso de un pellet según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 para la fabricación de una forma de dosificación farmacéutica.
- 25 12. Forma de dosificación farmacéutica que comprende un pellet según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10.
13. Forma de dosificación farmacéutica que comprende un pellet según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en la que la forma de dosificación es un comprimido o una cápsula.
14. Procedimiento para la fabricación de un pellet según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 que comprende:
 - 30 a) la preparación de un núcleo que comprende duloxetina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables,
 - b) la cobertura de dicho núcleo con una capa intermedia no porosa que comprende uno o más polímeros solubles en agua formadores de película
 - c) la cobertura de dicha capa intermedia con una capa de recubrimiento entérica que comprende ftalato de polivinilacetato como polímero entérico.
- 35 15. Procedimiento según la reivindicación 14 en el que la capa intermedia no porosa comprende copovidona o polivinilalcohol como polímero soluble en agua.
16. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 14 o 15 que además comprende aplicar una capa de acabado después de realizar la etapa c).
- 40 17. Procedimiento para la fabricación de un pellet según las reivindicaciones 14 a 16 en el que el núcleo en la etapa a) se prepara:
 - i) disolviendo duloxetina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables en agua, y
 - ii) pulverizando la disolución obtenida en a) sobre una perla inerte,
 en el que las etapas i) y ii) se llevan a cabo a una temperatura entre 30°C y 50°C.

18. Procedimiento según la reivindicación 17 en el que la temperatura está entre 35°C y 40°C.
19. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 17 o 18 en el que la etapa ii) se lleva a cabo en un aparato de lecho fluido.

Figura 1

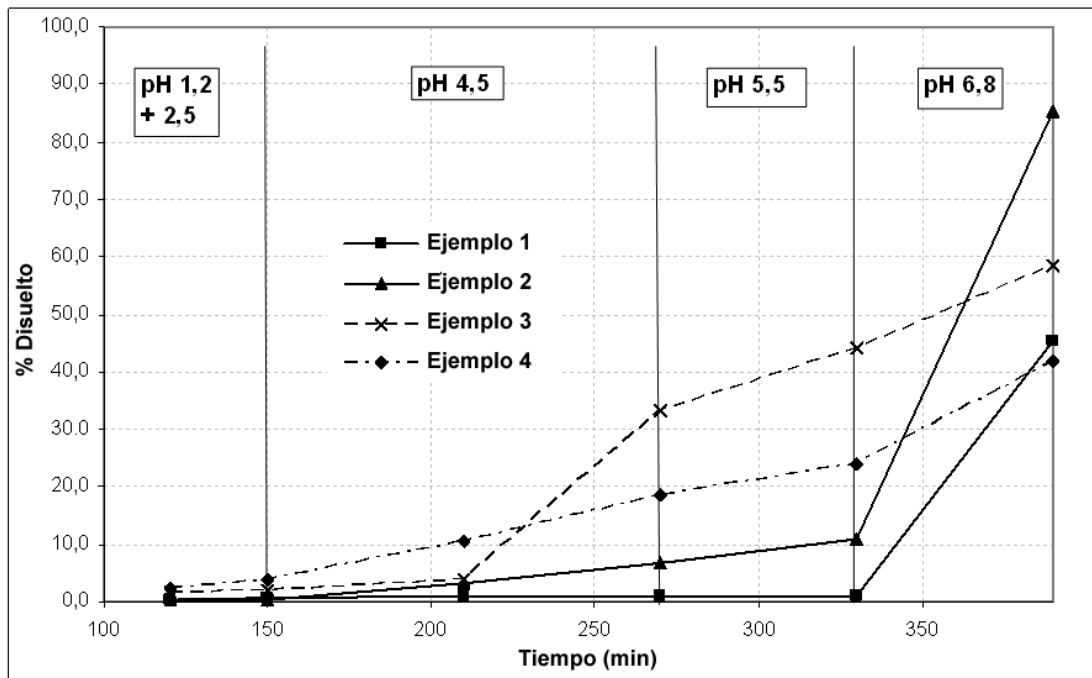
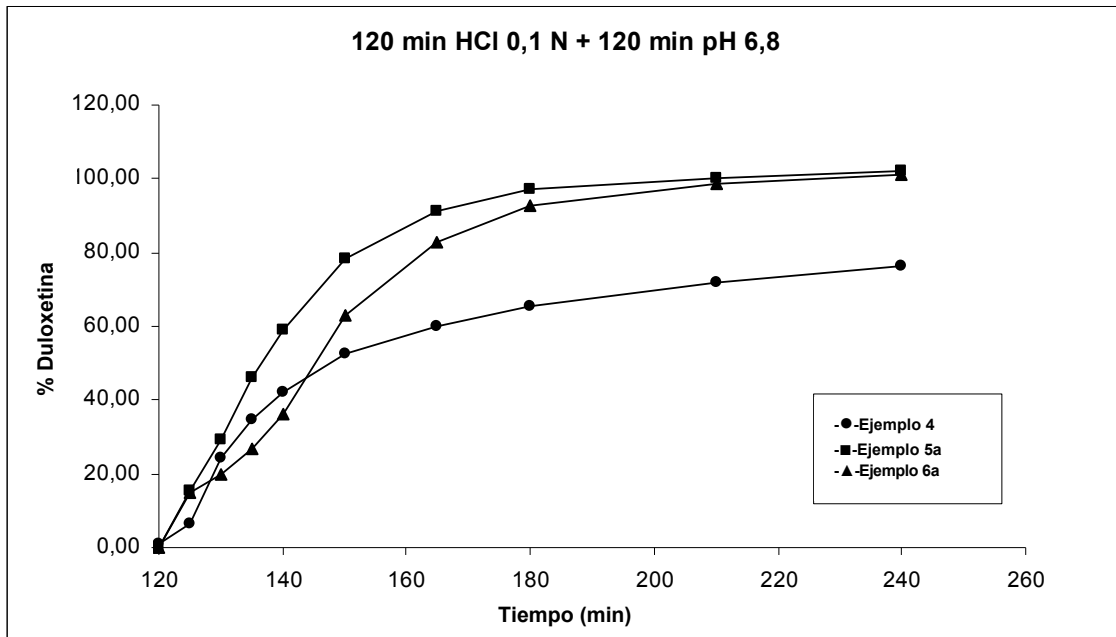


Figura 2





OFICINA ESPAÑOLA
DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

②① N.º solicitud: 201190024

②② Fecha de presentación de la solicitud: 02.10.2009

③② Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

⑤① Int. Cl.: **A61K9/50** (2006.01)
A61K31/381 (2006.01)

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑤⑥ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
X	WO 2008077939 A2 (LEK PHARMACEUTICALS D.D.) 03.07.2008, página 6, línea 20 – página 10, línea 20; ejemplos 2,4.	1-3,6-14,16-19
X	US 2008226711 A1 (SHETH RAKESH K. et al.) 18.09.2008, párrafos [0002],[0017]-[0024],[0032]-[0034],[0043],[0046]-[0052]; ejemplo 3.	1-3,6-14,16-19
X	WO 2008020286 A2 (TORRENT PHARMACEUTICALS LIMITED) 21.02.2008, página 3, línea 32 – página 5, línea 12; página 7, línea 19 – página 9, línea 27.	1-3,6-14,16-19
X	US 2006165776 A1 (SESHA, RAMESH) 27.07.2006, párrafos [0066]-[0069]; reivindicaciones 1,7,16-18.	1-3,6-14,16-19
A	US 5776969 A (JAMES, STEVEN PARKER) 07.07.1998, columna 9, línea 65 – columna 10, línea 67.	1-19
A	EP 693282 A2 (ELI LILLY AND COMPANY; SHIONOGI & CO., LTD.) 24.01.1996, página 6, línea 3 – página 7, línea 19.	1-19
A	WO 2007139886 A2 (TEVA PHARMACEUTICAL INDUSTRIES LTD.) 06.12.2007, párrafos [0029],[0030].	1-19

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
21.02.2012

Examinador
N. Vera Gutierrez

Página
1/4

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

A61K

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES, EPODOC

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 21.02.2012

Declaración

Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)	Reivindicaciones 4, 5, 15, 16	SI
	Reivindicaciones 1-3, 6-14, 17-19	NO
Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)	Reivindicaciones 4, 5, 15	SI
	Reivindicaciones 1-3, 6-14, 16-19	NO

Se considera que la solicitud cumple con el requisito de aplicación industrial. Este requisito fue evaluado durante la fase de examen formal y técnico de la solicitud (Artículo 31.2 Ley 11/1986).

Base de la Opinión.-

La presente opinión se ha realizado sobre la base de la solicitud de patente tal y como se publica.

1. Documentos considerados.-

A continuación se relacionan los documentos pertenecientes al estado de la técnica tomados en consideración para la realización de esta opinión.

Documento	Número Publicación o Identificación	Fecha Publicación
D01	WO 2008077939 A2	03.07.2008
D02	US 2008226711 A1	18.09.2008
D03	WO 2008020286 A2	21.02.2008
D04	US 2006165776 A1	27.07.2006
D05	US 5776969 A	07.07.1998
D06	EP 693282 A2	24.01.1996
D07	WO 2007139886 A2	06.12.2007

2. Declaración motivada según los artículos 29.6 y 29.7 del Reglamento de ejecución de la Ley 11/1986, de 20 de marzo, de Patentes sobre la novedad y la actividad inventiva; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración

La invención se refiere a un pellet que comprende: a) un núcleo que comprende duloxetina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y excipientes farmacéuticamente aceptables; b) una capa intermedia no porosa que comprende uno o más polímeros solubles en agua formadores de película; c) una capa de recubrimiento entérica que comprende ftalato de polivinilacetato. Se refiere también al procedimiento de preparación y al uso de dicho pellet, y a la forma de dosificación farmacéutica que lo comprende.

El documento D01 divulga una composición farmacéutica en forma de pellets que comprenden: a) un núcleo inerte con hidrocloreto de duloxetina; b) una capa intermedia que comprende hipromelosa y c) una capa entérica que comprende ftalato de polivinilacetato (ejemplos 2 y 4). Los pellets se preparan pulverizando una solución de duloxetina sobre núcleos inertes (a una temperatura de 40°C), los cuales son recubiertos a continuación con la capa intermedia y posteriormente con la capa entérica. Los pellets obtenidos se introducen en cápsulas de gelatina dura.

En el documento D02 se describen composiciones farmacéuticas de duloxetina en forma de pellets. En el ejemplo 4 se preparan cápsulas con pellets que comprenden: a) un núcleo inerte recubierto con hidrocloreto de duloxetina; b) una capa intermedia que comprende hidroxipropilmetilcelulosa y c) una capa entérica con ftalato de polivinilacetato.

El documento D03 divulga composiciones de duloxetina en forma de pellets que comprenden: a) un núcleo inerte recubierto con hidrocloreto de duloxetina; b) una capa intermedia que comprende polímeros formadores de película, (hidroxipropilmetilcelulosa en ejemplos) y c) una capa entérica que comprende un polímero pH-dependiente, por ejemplo, ftalato de polivinilacetato (página 5, líneas 6-12).

En el documento D04 se describen composiciones farmacéuticas que comprenden: a) un núcleo inerte con duloxetina; b) una capa intermedia de hidroxipropilmetilcelulosa y c) una capa que comprende un polímero entérico, por ejemplo, ftalato de polivinilacetato (párrafos [0068], [0069]). Los núcleos así recubiertos se introducen en cápsulas de gelatina.

Por tanto, a la vista de los documentos D01-D04, se considera que la invención recogida en las reivindicaciones 1-3, 6-14, 17-19 de la solicitud no es nueva (Artículo 6.1 L.P.).

Respecto a la reivindicación 16, no es posible conferir actividad inventiva al hecho de incorporar una capa de acabado sobre el pellet de duloxetina con recubrimiento entérico, puesto que se trata de una práctica habitual para el experto en la materia, como queda recogido en los documentos D05 (columna 9, línea 65 - columna 10, línea 67), D06 (página 6, línea 3 - página 7, línea 19), D07 (párrafos [0029], [0030]).

En cuanto a las reivindicaciones 4, 5 y 15, relativas a los pellets en los que la capa intermedia comprende copovidona o un polímero de polivinilalcohol como polímero soluble en agua, se considera que implican actividad inventiva. Si bien en los documentos D01 (página 7, último párrafo) y D04 (párrafo [0068], reivindicación 16) se citan estos compuestos como posibles constituyentes de la capa intermedia, en la solicitud (figura 2) se muestra que el empleo de estos polímeros concretos proporciona un perfil de disolución de duloxetina mejorado respecto a los pellets en los que la capa intermedia está constituida por hidroxipropilmetilcelulosa, existiendo, por tanto, un efecto inesperado asociado a esta diferencia.

Por ello, se considera que las reivindicaciones 4, 5, 15 son nuevas e implican actividad inventiva (Artículos 6.1 y 8.1 L.P.).