

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 601 841**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/38** (2006.01)

**A61K 9/50** (2006.01)

**A61K 9/48** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **25.05.2010 PCT/IN2010/000353**

87 Fecha y número de publicación internacional: **01.12.2011 WO11148380**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.05.2010 E 10852078 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.08.2016 EP 2575457**

54 Título: **Composición farmacéutica oral de duloxetina**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**16.02.2017**

73 Titular/es:  
**HETERO RESEARCH FOUNDATION (100.0%)  
Plot No. B-80&81 A.P.I.E., Balanagar  
Hyderabad 500 018, Andhrapradesh, IN**

72 Inventor/es:  
**PARTHASARADHI REDDY, BANDI;  
KHADGAPATHI, PODILI;  
VENKATA RAMANA REDDY, SANIKOMMU y  
PRAVEEN KUMAR, KALIDINDI**

74 Agente/Representante:  
**ZEA CHECA, Bernabé**

**Observaciones:**

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques o  
Bemerkungen) en el folleto original publicado por  
la Oficina Europea de Patentes**

**ES 2 601 841 T3**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Composición farmacéutica oral de duloxetina

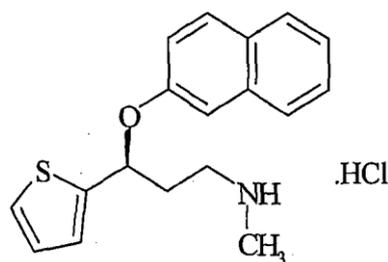
5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica oral de duloxetina o de sus sales farmacéuticamente aceptables. La invención también se refiere a una composición de liberación retardada de duloxetina que comprende un núcleo que contiene duloxetina, opcionalmente una capa de separación, una capa entérica y, opcionalmente una capa de acabado.

**Estado de la técnica anterior**

La duloxetina es un inhibidor selectivo de la re-captación de la serotonina y la norepinefrina (SSNRI), efectivo en trastornos depresivos mayores, y tan efectivo como la venlafaxina en el trastorno de ansiedad generalizada.

El nombre químico de la duloxetina es (+)-(S)-N-metil-γ-(1-naftiloxi)-2-tiofeno propilamina, y habitualmente se utiliza en forma de su sal hidroc্লoruro. En este documento, el término "duloxetina" se refiere al enantiómero S de la sal hidroc্লoruro, a menos que se indique lo contrario. El hidroc্লoruro de duloxetina presenta la siguiente fórmula:



En E.E.U.U. la duloxetina se comercializa en forma de cápsulas que contienen pellets de liberación retardada bajo el nombre comercial de CYMBALTA™. La FDA la aprobó para el tratamiento de trastornos depresivos mayores, el tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada, gestión del dolor neuropático asociado a neuropatía periférica diabética y gestión de la fibromialgia.

En Europa la duloxetina se comercializa en forma de capsulas duras gastro-resistentes bajo los nombres comerciales de CYMBALTA™ y YENTREVE™. La EMA aprobó CYMBALTA™ para el tratamiento de trastornos depresivos mayores, el tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada y el tratamiento del dolor neuropático periférico diabético, y YENTREVE™ está indicado para el tratamiento en mujeres de la incontinencia urinaria de esfuerzo de moderada a grave.

Al ser la duloxetina una sustancia lábil en medio ácido es muy susceptible de degradarse en el medio ácido del estómago. Por lo tanto, la duloxetina se formula como una forma farmacéutica con recubrimiento entérico para protegerla de la degradación ácida.

La patente US5508276 describe pellets entéricos de duloxetina que comprende acetato succinato de hidroxipropilmetil celulosa (HPMCAS) como polímero de recubrimiento entérico. La patente '276 también describe que el HPMCAS debe neutralizarse, por ejemplo, con amoníaco para facilitar su disolución. La patente '276 también describe que la duloxetina reacciona con muchos de los recubrimientos entéricos formando un recubrimiento insoluble o que se disuelve lentamente. Esto puede llevar a perfiles de liberación del principio activo desventajosos y/o a una baja biodisponibilidad.

La solicitud de patente US2006/0165776 describe una composición farmacéutica oral que comprende un núcleo que comprende duloxetina o uno de sus derivados farmacéuticamente aceptables y dicho núcleo comprende un núcleo farmacéuticamente inerte y duloxetina o sus derivados farmacéuticamente aceptables mezclados y comprimidos juntos, una capa intermedia y una capa entérica que comprende uno o más polímeros entéricos; donde dicha la composición está libre de compuestos alcalinos reactivos.

La solicitud de patente US2007/0292511 describe una composición de hidroc্লoruro de duloxetina de liberación retardada que comprende un núcleo inerte, una capa de principio activo que comprende hidroc্লoruro de duloxetina, una capa de separación y una capa entérica que comprende al menos un copolímero de ácido metacrílico y ftalato de hidroxipropilmetil celulosa.

55

La solicitud de patente US 2008/0226711 describe una composición farmacéutica de liberación retardada que comprende un núcleo que comprende un núcleo inerte recubierto con duloxetina, opcionalmente una capa de separación sobre el núcleo y un recubrimiento entérico sobre el núcleo o la capa de separación, donde el recubrimiento entérico comprende ftalato de hidroxipropilmetil celulosa (HPMCP) o acetato ftalato de celulosa (CAP) o acetato ftalato de polivinilo (PVAP).

Jansen et al, J Pharm Sci, 87 (I), 1998: 81-85 describe que la duloxetina reacciona con productos de degradación o residuos de ácidos libres presentes en el polímero entérico tales como ftalato de hidroxipropilmetil celulosa para formar impurezas tales como impurezas ftalamida.

Ninguno de los documentos del estado de la técnica citados arriba describe el uso de carboximetiletil celulosa como material de recubrimiento entérico en la composición farmacéutica de liberación retardada de duloxetina. La presente invención soluciona los problemas de estabilidad referidos arriba con las composiciones de duloxetina con recubrimiento entérico.

Por lo tanto, la presente invención proporciona una composición de liberación retardada que comprende; núcleo inerte, una capa de principio activo que comprende duloxetina, opcionalmente una capa de separación, una capa entérica que comprende carboximetiletil celulosa y opcionalmente una capa de acabado.

## **Objetivo de la invención**

Por consiguiente, el objetivo principal de la invención es proporcionar una composición de liberación retardada de duloxetina o sus sales farmacéuticamente aceptables que comprende; núcleo inerte, una capa de principio activo que comprende duloxetina, opcionalmente una capa de separación, una capa entérica que comprende carboximetiletil celulosa y opcionalmente una capa de acabado.

## **Resumen de la invención**

Por lo tanto, el aspecto principal de la invención es proporcionar una composición de liberación retardada que comprende:

- a) un núcleo inerte cargado con duloxetina o sus sales farmacéuticamente aceptables,
- b) opcionalmente una capa de separación,
- c) un recubrimiento entérico con carboximetiletil celulosa sobre el recubrimiento inferior; y
- d) opcionalmente una capa de acabado.

## **Descripción detallada de la invención**

De acuerdo con la presente invención se proporciona una composición de liberación retardada que comprende:

- a) un núcleo inerte cargado con duloxetina o sus sales farmacéuticamente aceptables,
- b) opcionalmente una capa de separación,
- c) un recubrimiento entérico con carboximetiletil celulosa sobre el sub-recubrimiento; y
- d) opcionalmente una capa de acabado.

Preferiblemente, la duloxetina se encuentra en forma de su sal hidrocioruro

Preferiblemente, el núcleo inerte comprende esferas de azúcar o pellets de celulosa microcristalina, más preferiblemente el núcleo inerte comprende esferas de azúcar.

La capa de principio activo comprende además uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables que no reaccionan de manera adversa con la duloxetina.

Preferiblemente, los excipientes farmacéuticamente aceptables se seleccionan entre diluyentes, aglutinantes y desintegrantes.

El diluyente preferido se selecciona del grupo que consiste en manitol, sacarosa, sorbitol, almidón, almidones modificados, xilitol, lactosa, celulosa microcristalina, carbonato magnésico, almidón, carbonato de calcio, fosfato dicálcico, fosfato de calcio tribásico y sulfato de calcio.

El aglutinante preferido se selecciona entre L-hidroxipropil celulosa, almidón de maíz, polivinilpirrolidona, hidroxipropilmetil celulosa, hidroxietil celulosa y almidón pre-gelatinizado.

Preferiblemente, el desintegrante se selecciona entre croscarmelosa de sodio, crospovidona, glicolato sódico de almidón y hidroxipropil celulosa de baja sustitución.

Más preferiblemente, los excipientes farmacéuticamente aceptables se seleccionan entre sacarosa, hidroxipropil celulosa, hidroxipropilmetil celulosa, crospovidona, talco y sus mezclas.

5 Preferiblemente, la capa de principio activo comprende duloxetina, esfera de azúcar, hidroxipropilmetil celulosa, hidroxilpropil celulosa, sacarosa extrafina, crospovidona y talco.

Más preferiblemente, la capa de principio activo comprende aproximadamente de 15% a aproximadamente 40% de duloxetina, aproximadamente 30-80% de esferas de azúcar, aproximadamente 2-10% hidroxipropilmetil celulosa, 10 aproximadamente 0-10% hidroxipropil celulosa, aproximadamente 0-10% de sacarosa extrafina, aproximadamente 1-10% de crospovidona y aproximadamente 1-10% de talco, donde los porcentajes son en peso de la capa de principio activo.

La capa de separación entre la capa de principio activo y la capa entérica es opcional. Las funciones de la capa de 15 separación, en caso de que se incluya, es proporcionar una base uniforme para la aplicación de la capa entérica, para mejorar la resistencia de los pellets a las condiciones ácidas y mejorar la estabilidad.

La capa de separación preferida comprende sacarosa, hidroxipropilmetil celulosa y talco.

20 Preferiblemente la capa de separación está presente en una cantidad de aproximadamente 5-30% basado en el peso total de la composición.

Más preferiblemente, la capa de separación está presente en una cantidad de aproximadamente 10-25% basado en el peso total de la composición.

25 La capa entérica preferiblemente puede comprender carboximetilcelulosa y povidona.

La capa entérica está presente en una cantidad de aproximadamente 5-30% basado en el peso total de la 30 composición.

Más preferiblemente, la capa entérica está presente en una cantidad de aproximadamente 10-20% basado en el peso total de la composición.

El disolvente utilizado en la solución de recubrimiento entérico se selecciona entre isopropanol, agua y sus mezclas. 35 El disolvente preferido es una mezcla de isopropanol y agua.

La proporción preferida de isopropanol y agua utilizada en la solución de recubrimiento entérico es de 1:9 a 9:1.

Opcionalmente, se aplica una capa de acabado sobre la capa de recubrimiento entérico.

40 Preferiblemente, la capa opcional de acabado comprende hidroxipropilmetil celulosa, talco, polietilenglicol 400 (PEG-400) y dióxido de titanio.

Preferiblemente, la composición farmacéutica de liberación retardada de duloxetina tiene forma de pellets.

45 A continuación, los pellets de duloxetina recubiertos se encapsulan en capsulas de gelatina dura.

Los siguientes ejemplos ilustran adicionalmente la invención y no se pretende que sean limitantes del alcance de la 50 invención.

**Ejemplo 1:**

<u>Ingrediente</u>	<u>Cantidad (mg)</u>
<b>Núcleo</b>	
Esferas de azúcar	155.70
Hidrocloruro de duloxetina	67.30
Hidroxipropilmetil celulosa	10.00
Hidroxipropil celulosa	3.00
Sacarosa extrafina	3.00
Crospovidona	5.00
Talco	6.00

## ES 2 601 841 T3

Agua purificada	c.s.
<hr/>	
<b><u>Capa de separación</u></b>	
Sacarosa	31.00
Hidroxipropilmetil celulosa	11.00
Talco	11.00
Agua purificada	c.s.
<hr/>	
<b><u>Recubrimiento entérico</u></b>	
Carboximetiletil celulosa	39.00
Povidona	3.00
Isopropanol/Agua (7:3)	c.s.
<hr/>	
<b>Peso Total</b>	<b>345.00</b>
<hr/>	

### Ejemplo 2

<u>Ingrediente</u>	<u>Cantidad (mg)</u>
<b><u>Núcleo</u></b>	
Esferas de azúcar	155.70
Hidrocloruro de duloxetina	67.30
Hidroxipropilmetil celulosa	10.00
Sacarosa extrafina	3.00
Crospovidona	5.00
Talco	6.00
Agua purificada	c.s.
<hr/>	
<b><u>Capa de separación</u></b>	
Sacarosa	31.00
Hidroxipropilmetil celulosa	11.00
Talco	11.00
Agua purificada	c.s.
<hr/>	
<b><u>Recubrimiento entérico</u></b>	
Carboximetiletil celulosa	39.00
Povidona	3.00
Isopropanol/Agua (8:2)	c.s.
<hr/>	
<b>Peso Total</b>	<b>342.00</b>
<hr/>	

### Ejemplo 3

<u>Ingrediente</u>	<u>Cantidad (mg)</u>
<b><u>Núcleo</u></b>	
Esferas de azúcar	155.70
Hidrocloruro de duloxetina	67.30
Hidroxipropilmetil celulosa	10.00
Sacarosa extrafina	3.00
Crospovidona	5.00
Talco	6.00
Agua purificada	c.s.
<hr/>	
<b><u>Capa de separación</u></b>	
<hr/>	

ES 2 601 841 T3

Sacarosa	22.00
Hidroxipropilmetil celulosa	5.00
Talco	10.00
Agua purificada	c.s.
<b><u>Recubrimiento entérico</u></b>	
Carboximetiletil celulosa	41.00
Povidona	3.10
Isopropanol/Agua (7:3)	c.s.
<b>Peso Total</b>	<b>328.10</b>

**Ejemplo 4**

<b><u>Ingrediente</u></b>	<b><u>Cantidad (mg)</u></b>
<b><u>Núcleo</u></b>	
Esferas de azúcar	155.70
Hidrocloruro de duloxetina	67.30
Hidroxipropilmetil celulosa	13.00
Hidroxipropil celulosa	3.00
Crospovidona	5.00
Talco	6.00
Agua purificada	c.s.
<b><u>Capa de separación</u></b>	
Sacarosa	42.40
Hidroxipropilmetil celulosa	6.60
Talco	13.00
Agua purificada	c.s.
<b><u>Recubrimiento entérico</u></b>	
Carboximetiletil celulosa	41.80
Povidona	3.20
Isopropanol/Agua (7:3)	c.s.
<b>Peso Total</b>	<b>357.00</b>

**Ejemplo 5**

<b><u>Ingrediente</u></b>	<b><u>Cantidad (mg)</u></b>
<b><u>Núcleo</u></b>	
Esferas de azúcar	155.70
Hidrocloruro de duloxetina	67.30
Hidroxipropilmetil celulosa	10.00
Sacarosa extrafina	3.00
Crospovidona	5.00
Talco	6.00
Agua purificada	c.s.
<b><u>Capa de separación</u></b>	
Sacarosa	32.00
Hidroxipropilmetil celulosa	5.00
Talco	10.00
Agua purificada	c.s.

<b>Recubrimiento entérico</b>	
Carboximetiletil celulosa	41.00
Povidona	3.10
Isopropanol/Agua (7:3)	c.s.
<b>Peso Total</b>	<b>338.10</b>

**Procedimiento de preparación:**

- 10 A continuación se proporciona el procedimiento de preparación de las composiciones de los ejemplos 1-5:

Núcleo

- 15 El hidrocloreto de duloxetina y otros ingredientes no activos se dispersaron en agua purificada. Las esferas de azúcar se recubrieron con esta dispersión en un equipo de lecho fluido.

Capa de separación

- 20 La sacarosa y la hidroxipropilmetil celulosa se disolvieron en agua purificada y después se dispersó talco bajo agitación. Las esferas cargadas con principio activo se recubrieron con esta dispersión en un equipo de lecho fluido.

Capa entérica

- 25 Para obtener los pellets de duloxetina con recubrimiento entérico las partículas recubiertas en las etapas anteriores se recubrieron en un equipo de lecho fluido con una solución de carboximetiletil celulosa y povidona en agua purificada e isopropanol.

Capa de acabado

- 30 Se añadieron hidroxipropilmetil celulosa, polietilenglicol, dióxido de titanio y talco sobre agua purificada. Los pellets con recubrimiento entérico se recubrieron con esta dispersión en un equipo de lecho fluido.

Encapsulación

- 35 Los pellets recubiertos obtenidos se encapsularon en cápsulas de gelatina dura.

**REIVINDICACIONES**

1. Composición farmacéutica de liberación retardada de duloxetina o sus sales farmacéuticamente aceptables que  
5 comprende:
- a) un núcleo inerte cargado con duloxetina o sus sales farmacéuticamente aceptables.
  - b) opcionalmente una capa de separación opcional
  - c) un recubrimiento entérico con carboximetilcelulosa y povidona sobre el recubrimiento inferior; y
  - 10 d) opcionalmente una capa de acabado.
2. Composición farmacéutica de liberación retardada según la reivindicación 1, donde la duloxetina se encuentra en forma de su sal hidrócloruro.
- 15 3. Composición farmacéutica de liberación retardada según la reivindicación 1, donde el núcleo inerte comprende esferas de azúcar o pellets de celulosa microcristalina.
4. Composición farmacéutica de liberación retardada según la reivindicación 1, donde la capa de principio activo comprende uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables que no reaccionan de manera adversa con  
20 duloxetina y que se seleccionan entre diluyentes, aglutinantes y desintegrantes.
5. Composición farmacéutica de liberación retardada según la reivindicación 4, donde el aglutinante farmacéuticamente aceptable se selecciona entre hidroxipropilcelulosa, almidón de maíz, polivinilpirrolidona, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa y almidón pregelatinizado.  
25
6. Composición farmacéutica de liberación retardada según la reivindicación 4, donde el desintegrante se selecciona entre croscarmelosa sódica, crospovidona, glicolato sódico de almidón y hidroxipropilcelulosa de baja sustitución.
7. Composición farmacéutica de liberación retardada según la reivindicación 1, donde la capa de principio activo  
30 comprende de 15% a aproximadamente 40% de hidrócloruro de duloxetina, aproximadamente 30-80% de esferas de azúcar, aproximadamente 2-10% de hidroxipropilmetilcelulosa, aproximadamente 0-10% de hidroxipropilcelulosa, aproximadamente 0-10% de sacarosa extra fina, aproximadamente 1-10% de crospovidona y aproximadamente 1-10% de talco basado en el peso de la capa de principio activo.
- 35 8. Composición farmacéutica de liberación retardada según la reivindicación 1, donde la capa de separación comprende sacarosa, hidroxipropilmetilcelulosa y talco.
9. Composición farmacéutica de liberación retardada según la reivindicación 1, donde la capa de separación está presente en una cantidad de aproximadamente 5-30% basado en el peso total de la composición.  
40
10. Composición farmacéutica de liberación retardada según la reivindicación 1, donde la capa de separación está presente en una cantidad de aproximadamente 10-25% basado en el peso total de la composición.
11. Composición farmacéutica de liberación retardada según la reivindicación 1, donde la capa entérica está  
45 presente en una cantidad de aproximadamente 5-30% basado en el peso total de la composición.
12. Composición farmacéutica de liberación retardada según la reivindicación 1, donde la composición comprende una capa de acabado sobre el recubrimiento entérico.
- 50 13. Composición farmacéutica de liberación retardada según la reivindicación 12, donde la capa de acabado comprende hidroxipropilmetilcelulosa, polietilenglicol, dióxido de titanio y talco.
14. Composición farmacéutica de liberación retardada según la reivindicación 1, donde la composición farmacéutica de liberación retardada de duloxetina es en forma de pellets.  
55

**REFERENCIAS CITADAS EN LA DESCRIPCIÓN**

5 *Esta lista de referencias citadas por el solicitante es únicamente para la comodidad del lector. No forma parte del documento de la patente europea. A pesar del cuidado tenido en la recopilación de las referencias, no se pueden excluir errores u omisiones y la EPO niega toda responsabilidad en este sentido.*

**Documentos de patentes citados en la descripción**

10

- US 5508276 A
- US 20060165776 A
- US 20070292511 A
- US 20080226711 A

15

**Literatura diferente de patentes citada en la descripción**

- JANSEN et al. J Pharm Sci, 1998, vol. 87 (I), 81-85