

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 726 049**

51 Int. Cl.:

A61K 9/50 (2006.01)

A61K 31/381 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **16.07.2010 PCT/EP2010/004362**

87 Fecha y número de publicación internacional: **20.01.2011 WO11006670**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.07.2010 E 10734458 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.02.2019 EP 2453880**

54 Título: **Capas de separación para preparaciones farmacéuticas para impedir interacciones entre sustancias farmacológicas y adyuvantes farmacéuticos-tecnológicos**

30 Prioridad:
17.07.2009 DE 102009033621

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
01.10.2019

73 Titular/es:
**ADD TECHNOLOGIES LTD. (100.0%)
Kraftwerkstrasse 6
4133 Pratteln, CH**

72 Inventor/es:
**SCHLUETERMANN, BURKHARD;
GERBER, FRÉDÉRIC y
PRASCH, ARMIN**

74 Agente/Representante:
CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 726 049 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

Capas de separación para preparaciones farmacéuticas para impedir interacciones entre sustancias farmacológicas y adyuvantes farmacéuticos-tecnológicos.

5 Sustancias farmacológicas son sustancias bioactivas que se integran a formas galénicas farmacéuticas, se aplican como medicamentos para influir en funciones del cuerpo y mitigar síntomas, prevenir enfermedades o curarlas. Qué tan biológicamente activo es un ingrediente activo depende, entre otras cosas, de las propiedades estructurales de la sustancia farmacológica, de sus propiedades electrónicas, así como de la capacidad hidrofílica y lipofílica K de la molécula de la sustancia farmacológica. Por propiedades estructurales se entienden aquí no solamente el enlace mutuo de los átomos individuales de una molécula, sino también cuáles estructuras estereoquímicas son fundamentales para la estructura molecular; es decir, su constitución, configuración y conformación y cómo estos pueden interactuar con los receptores correspondientes del sistema biológico [1].

15 Con respecto a las propiedades electrónicas de una sustancia farmacológica, muchos fármacos representan ácidos débiles o bases débiles. En el caso de los ácidos, por lo general se trata de ácidos carboxílicos, fenoles o compuestos de NH-azidas. En el caso de las bases, con frecuencia se presentan bases de nitrógeno. Después de la aplicación de una forma galénica, este tipo de ingredientes o principios activos se presentan en forma protonada o no protonada, o entre la forma ionizada y no ionizada de la molécula de la sustancia farmacológica, dependiendo del ambiente de la sustancia farmacológica. La proporción entre la forma ionizada y la forma no ionizada se describe por medio de la constante de disociación K o por medio del valor pK_a de la sustancia. La ecuación de Henderson-Hasselbach suministra la relación cuantitativa entre la forma ionizada y no ionizada y el valor de pH del ambiente. Las formas ionizadas y no ionizadas de una sustancia farmacológica muestran por lo general un comportamiento contrario de solubilidad y resorción [1,2].

25 En la forma no ionizada, una sustancia farmacológica tiene por lo general propiedades más lipofílicas; las formas ionizadas, aniónicas o catiónicas, presentan frecuentemente una hidrosolubilidad elevada. El grado de disociación dice del comportamiento de resorción y distribución de la sustancia farmacológica y, por lo tanto, la interacción con posibles receptores en sistemas biológicos. Por consiguiente, al valor de pH del ambiente y al valor pK_a de la sustancia corresponde un gran significado.

30 En sistemas biológicos como, por ejemplo, en personas, en caso de fármacos aplicados oralmente, las proporciones de pH en todo el tracto digestivo, es decir desde la cavidad oral hasta el recto, así como el valor de pK_a de los ingredientes activos que van a aplicarse se determinan por el efecto biológico de la sustancia farmacológica [2,3]. Además de la disociación de una sustancia farmacológica, la lipofilia o la hidrofilia de la molécula de la sustancia farmacológica desempeñan todavía una parte importante sobre la interacción con receptores del sistema biológico. Aquí, el coeficiente de distribución del líquido-agua P ha pasado a ser habitual como medida de la lipofilia de moléculas del ingrediente activo. Para la simulación in vitro se parte del sistema octanol/agua, o bien octanol/soluciones de regulador de pH.

35 Las sustancias lipofílicas tienen un alto coeficiente de distribución. De manera similar a los valores de pK_a , los valores P o su logaritmo decimal, valores \log de P , describen propiedades de toda la molécula. Los valores de pK_a y \log - P representan, por lo tanto, parámetros de interacción con el sistema circundante [2].

La velocidad de difusión de los fármacos a través de membranas lipofílicas es tanto más grande cuanto más alto es el coeficiente de distribución de la sustancia farmacológica.

40 Estas reflexiones muestran que las sustancias farmacológicas durante el paso por el tracto digestivo están sujetas a interacciones variadas con el ambiente, las cuales pueden tener, todas, una influencia en la resorción y, por lo tanto, también en el efecto del medicamento.

Por lo tanto, el objetivo debe ser proporcionar la sustancia farmacológica para garantizar una liberación completa de la sustancia farmacológica de la forma galénica.

45 Puesto que las sustancias farmacológicas por lo general se incorporan de manera combinada con otros adyuvantes a los medicamentos, además de la consideración anterior, también deben tomarse en cuenta aspectos específicos de formulación al elegir adyuvantes para una forma galénica que va a desarrollarse.

50 Además de las interacciones potenciales aquí descritas con los componentes fisiológicos dentro de todo el tracto digestivo, los adyuvantes farmacéuticos-tecnológicos que se emplean para la formulación del medicamento también pueden reaccionar e interactuar con los componentes del tracto digestivo, e incluso también con los mismos ingredientes activos.

55 Con respecto a las modificaciones antes descritas que puede experimentar una molécula de sustancia farmacológica al pasar a través del tracto digestivo, también puede cambiar un adyuvante farmacéutico. Por lo tanto, una serie de adyuvantes farmacéuticos comienzan a hincharse y a disolverse ante la entrada del líquido. Estas operaciones de hinchado conducen a, o en el caso de comprimidos inducen de manera conocida, la descomposición o, en el caso de cápsulas rígidas, a la disolución de la funda de la cápsula.

Los líquidos, los volúmenes del líquido y el valor de pH de los jugos en el tracto digestivo tienen una composición muy variada y son sujetos a factores variados de influencia y, por consiguiente, tienen que ser tomados en cuenta al formular un medicamento. La ingesta de alimentos, líquidos y/o sólidos, modifican adicionalmente el perfil.

5 Las sustancias farmacológicas, los granulados que contienen ingrediente activo o pellas, o bien las formas de dosificación completas, como comprimidos o cápsulas, se proveen de recubrimientos para suprimir interacciones con los líquidos del tracto digestivo. Estos recubrimientos tienen una función protectora y pueden estar compuestos de manera muy compleja. Por lo general, estos materiales de recubrimiento son sustancias, o mezclas de sustancias, inorgánicas u orgánicas [4]. Además de los materiales de recubrimiento mismos, se adicionan adyuvantes tales como plastificantes, sustancias antiadherentes, formadores de poros, colorantes, saborizantes, etc. [5].

10 Además, los ingredientes activos, los productos intermedios o las formas galénicas, recubiertos con ácidos carboxílicos macromoleculares, garantizan el transporte del ingrediente activo a secciones más profundas del intestino donde la sustancia farmacológica se libera, posiblemente se reabsorbe o puede aplicarse localmente. Además, pueden emplearse ácidos carboxílicos macromoleculares, entre otras cosas, incluso para la reducción dependiente de pH de la velocidad de disolución.

15 En los materiales orgánicos de recubrimiento por lo general se emplean formadores poliméricos de película. Tal como en las sustancias farmacológicas, en los formadores de película también deben tomarse en cuenta las interacciones, principalmente si se trata de copolímeros que pueden cambiar su carácter en el transcurso del paso por el tracto digestivo. De esta manera, los ácidos carboxílicos poliméricos pueden deprotonarse al alcanzar el intestino delgado por parte del medio de pH modificado del intestino en comparación con el estómago y, entonces, se presentan en forma de macromolécula aniónica. En tal caso, en el marco de una fase de solubilización que por lo general representa un estado pegajoso, altamente viscoso, estos pasan a la solución completamente de manera sucesiva. Aquí se recorren etapas de diferente viscosidad. En la zona límite con la viscosidad de estas películas se forman masas pegajosas muy viscosas. Al presentarse contraiones como, por ejemplo, cationes de sustancia farmacológica, eventualmente pueden surgir masas muy pegajosas, difícilmente solubles que pueden contener compuestos poliméricos similares a las sales.

20 La solubilización y la disolución de estos ácidos carboxílicos poliméricos dependen, no obstante, de muchos factores. Además de la solubilidad de la macromolécula fundamental y de las constantes de disociación de las funciones ácidas, entre otros, también puede clasificarse como potencialmente crítico el número de los grupos ácidos presentes de la molécula del polímero. Un número incrementado de grupos funcionales en la molécula de polímero del poliácido carboxílico significa por lo regular un aumento de las posibilidades de interacción. Además, la concentración de iones desempeña un papel importante que se logra al solubilizarse y disolverse por el medio de disolución que entra en contacto con la forma galénica. Una concentración más alta de iones del medio significa por lo regular un comportamiento de disolución retrasado. Los fenómenos de envejecimiento de la película polimérica por lo general también pueden tener un efecto negativo en las propiedades de la película; en este caso significa que causan un retraso en la liberación.

30 También es significativo el efecto de los otros componentes de formulación de una película polimérica como, por ejemplo, plastificantes, antiadherentes y colorantes, etc. Estos también tienen por lo general una influencia en el comportamiento de disolución de la película. Además, la solubilización y disolución también se ven afectadas por el medio de pH de las capas adyacentes de la película polimérica de ácido carboxílico. Los componentes básicos en los ácidos carboxílicos poliméricos pueden contribuir a velocidades elevadas de solución; los compuestos ácidos a un retraso de la disolución.

40 Las interacciones entre componentes de un núcleo de pella que va a recubrirse y los ácidos carboxílicos poliméricos tienen principalmente causas físicas o físico-químicas y pueden atribuirse a, entre otras, interacciones electrónicas como oxidación, reducción, interacciones iónicas, reacciones ácido-base, formación de enlaces de puentes de hidrógeno, hidratación, aunque también a operaciones hidrolíticas y a sus combinaciones. Estas interacciones potenciales también se utilizan frecuentemente de manera dirigida para formular óptimamente una forma galénica con respecto a la velocidad de solución, solubilidad, biodisponibilidad, estabilidad, minimización de efectos secundarios. Una formación de sales entre los grupos ácidos del ácido carboxílico macromolecular y las funciones básicas de una molécula de sustancia farmacológica se discute con frecuencia como una causa de una interacción. En tal caso, las propiedades de liberación también pueden cambiar.

50 En el transcurso de la hidratación de una forma galénica farmacéutica en el tracto digestivo, los ingredientes activos también pueden migrar a la película del ácido carboxílico polimérico, lo cual puede conducir a modificaciones de las propiedades de liberación. Una humedad penetrante por lo general reduce la temperatura de transición vítrea de los polímeros. Efectos similares pueden provocar la migración de la sustancia farmacológica. Una reducción de la temperatura de transición vítrea provoca por lo general una movilidad mejor de las estructuras poliméricas y, por tanto, una velocidad elevada de solución. Por otra parte, el ingrediente activo migrante puede contribuir a una resistencia más alta de la película debido a la formación de una estructura, lo cual podría significar una disolución retrasada. Las sustancias farmacológicas que migran principalmente en la fase de solubilización y disolución del polímero a la película polimérica pueden afectar, tanto positivamente como también negativamente, las propiedades de liberación. Negativamente significa en este caso un retraso en la liberación. Las operaciones hidroeléctricas en el ingrediente

activo por los adyuvantes farmacéuticos igualmente pueden modificar las propiedades físico-químicas de una película polimérica. Los ácidos carboxílicos poliméricos a base de celulosa pueden clasificarse más críticamente en relación a esto que las formas poliméricas del ácido acrílico.

5 A la inversa, existen compuestos poliméricos, básicos que se protonan, por ejemplo, en el estómago y luego se presentan disueltos en forma catiónica. Como se ha mencionado antes, los compuestos macromoleculares por lo general son mejor solubles, de manera creciente, en su forma ionizada.

10 Los ácidos carboxílicos macromoleculares se usan frecuentemente como materiales de recubrimiento, ya que pueden tener funciones protectoras. Un ácido carboxílico macromolecular, en calidad de material de recubrimiento, puede proteger, entre otros, un ingrediente activo ácido-lábil de su descomposición en el medio ácido del estómago y/o la mucosa del estómago de un daño potencial por la sustancia farmacológica. Se habla de formadores de película resistentes a los jugos gástricos [4,5].

15 Representantes típicos de formadores de película resistentes a los jugos gástricos son, entre otros: acetato-ftalato de celulosa, CAP, Aquateric®, de FMC; acetato-trimelitato de celulosa, CAT; ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, HPMCP, como HP-55, HP-55S y HP-50 de ShinEtsu; copolímeros de ácido metacrílico-etacrilato 1:1 y 1:2, MA-EA, Eudragit® L 30 D-55 y Eudragit® L 100-55 de Evonik; copolímeros de ácido metacrílico-metilmecacrilato 1:1 y 1:2, MA-MMA, Eudragit® L 12.5 y Eudragit® S 12.5, Eudragit® L100 y Eudragit® S 100; goma laca, CertiSeal FC 300 y FC 300A de Mantrose-Haeuser; carboximetiletilcelulosa CMEC®, de Frey Industrial Corporation; poliacetato-ftalato de vinilo, PVAP, Ftalavin® de Colorcon; acetato-succinato de hidroxipropilmetilcelulosa, HPMCAS, Aqoat® AS-LF, Aqoat® AS-MF, Aqoat® AS-HF, Aqoat®ASLG, Aqoat® AS-MG, Aqoat®AS-HG de ShinEtsu.

20 Todos los formadores de películas mencionados poseen una solubilidad independiente del pH [4]. Los grupos carboxilos libres en las macromoléculas se encargan de que el recubrimiento se disuelva a valores altos de pH, que hacen posible una formación de sal con desprotonización. El valor de pH de solución o de liberación de las películas diferentes de material a material [4]. Los formadores de película son utilizados normalmente en forma de preparaciones orgánicas y/o acuosas o en forma de dispersiones acuosas de látex. Las composiciones y los parámetros de procedimiento son descritos de modo suficiente en libros de texto correspondientes [4, 5].

En el sentido de esta invención son particularmente ventajosos procedimientos de recubrimiento con ácidos carboxílicos poliméricos que han sido realizados en lecho fluidizado, principalmente procedimientos de recubrimiento en el lecho fluidizado con cilindros de guía, tal como son realizados en plantas de Wurster (compañía Glatt GmbH).

30 Para impedir interacciones de componentes del núcleo, como ingredientes activos y adyuvantes, con materiales de recubrimiento de películas que son resistentes a los jugos gástricos, se aplican capas intermedias. Wirth y Bucher describen granulados recubiertos doblemente, en cuyo caso un ingrediente activo muy básico que es formulado como núcleo de la pella está provisto de una capa intermedia que se compone de un recubrimiento interno hidrofílico, elástico y, después, con un recubrimiento externo resistente a los jugos gástricos, soluble en los jugos intestinales [6]. En este caso, la capa de separación absorbida impide el contacto directo de la sustancia farmacológica muy básica con el recubrimiento protector que podría solubilizarse y disolverse al contacto directo.

Un resumen sobre las interacciones de ingredientes activos con formadores de película resistentes a los jugos gástricos y medidas para reducir o para impedir estas interacciones se encuentra en la disertación de A. Riedel, Universidad de Leipzig, Leipzig, 2004 [12]. Según ésta, las interacciones potenciales se atribuyen a fenómenos muy diversos.

40 En la Farmacopea Europea (Europäisches Arzneibuch) [7] se describen preparaciones resistentes a los jugos gástricos, por ejemplo, cápsulas resistentes a los jugos gástricos y comprimidos resistentes a jugos gástricos. La USP describe, además, especialidades formuladas de modo resistente a jugos gástricos [8]. Además, en las monografías correspondientes se describen ensayos in vitro correspondientes, entre otras cosas, para la determinación de la liberación de principio activo [7]. Aquí, véase la sección 2.9.3, se indican posibles aparatos, realizaciones y criterios explícitos de evaluación. Por ejemplo, según la Farmacopea Europea, 6ª edición, Grundwerk 2008, [7], no puede mostrarse un único valor de más de 10% del contenido indicado en la etiqueta del medicamento en 6 objetos de ensayo, en la etapa de ensayo A1 con líquido de ensayo ácido que debe simular el paso por el estómago. A continuación, se efectúa una etapa de ensayo con líquido de ensayo cuyo pH está regulado, que corresponde al paso en el intestino, normalmente regulador de pH de fosfato con pH 6.8, donde la liberación debe efectuarse tan completamente como sea posible para garantizar también una disponibilidad completa de la sustancia farmacológica en el tracto digestivo.

55 La limitación de la liberación de ingrediente activo a máximo 10 % es válido de modo suficiente como comprobación y demostración de la resistencia a los jugos gástricos de una preparación farmacéutica. Sólo si la liberación acumulativa es de menos de 10 % se habla de preparaciones resistentes a los jugos gástricos. Por consiguiente, en estos preparados por lo general tiene que recubrirse de modo que se logre este criterio. En el caso de una composición igual cualitativa y cuantitativa de un recubrimiento de película resistente a jugos gástricos esto puede lograrse con aplicación creciente de laca, es decir con espesor de capa creciente.

Además, en el caso de formulaciones resistentes a jugos gástricos, junto a los ensayos antes descritos con respecto a la resistencia a los jugos gástricos y al ensayo subsiguiente en un medio regulador de pH de fosfato, también se realizan ensayos de liberación con las condiciones y aparatos, descritos en la farmacopea, en un medio que se encuentra particularmente cerca al valor de pH de disolución del respectivo polímero. En el caso de formulaciones robustas, aquí también puede lograrse una liberación tan completa como sea posible. Debido a la pegajosidad del polímero y principalmente en caso de interacciones posiblemente existentes con componentes de formulación, incluido el ingrediente activo y el polímero que se diluye, estos ensayos son particularmente exigentes para lograr una disolución completa del ingrediente activo, incluso a este valor límite de pH. La presente invención muestra que esta tarea se resuelve extraordinariamente bien.

Suministrando nutrientes, el valor de pH del estómago puede desplazarse de modo que el polímero se solubilice y puedan penetrar humedad a la película y por lo tanto, contribuye a una interacción del ingrediente activo y la película.

Las interacciones de sustancias farmacológicas y polímeros, principalmente polímeros resistentes a jugos gástricos, son conocidas. Debido a la interacción entre ingredientes activos catiónicos y polímeros aniónicos o incluso ingredientes activos aniónicos y polímeros catiónicos, esto puede conducir a que se presenten interacciones que se expresen, por el contrario, en formulaciones resistentes a jugos gástricos, lo cual provoca que surjan masas extremadamente pegajosas debido a interacciones iónicas, principalmente en las regiones de transición hacia la solubilidad completa, las cuales impiden o hacen imposible una disolución completa del ingrediente activo in vitro y, posiblemente, incluso in vivo. Por regla general, este fenómeno puede suprimirse introduciendo una capa intermedia a base de formadores de película neutros que no tienen influencia en la liberación del ingrediente activo y, por lo tanto, separan el ingrediente activo del polímero resistente a jugos gástricos. Además, a estas diferentes capas pueden agregarse adyuvantes que, en calidad de antiadherentes, impiden el pegado y, por lo tanto, hacen posible una disolución mejorada. En general, gracias a estas medidas puede lograrse una liberación completa de la sustancia farmacológica de la formulación resistente a jugos gástricos. Sin embargo, se han descrito casos en los cuales las capas de separación introducidas pueden tener de todas formas un efecto en la liberación. Esto ha de probarse en el caso particular.

Algunos ingredientes activos farmacéuticos tienen, no obstante, la propiedad de que incluso capas de separación convencionales de diferente peso y composición cualitativa no alcanzan para impedir casi completamente este tipo de interacciones. Este es principalmente entonces el caso cuando en términos cuantitativos se encuentran presentes suficientes estructuras moleculares y estas se localizan en el grupo molecular de modo que puedan interactuar sin obstáculos y, ya en el caso de una modificación física muy pequeña de la película polimérica, pueda empezar una migración del ingrediente activo a la película polimérica, a la cual sigue luego la interacción del ingrediente activo con el material polimérico. Tales modificaciones pueden provocarse, por ejemplo, incluso en caso de una pequeña entrada de humedad a la forma galénica. Sin embargo, para la migración de los componentes de formulación hacia la película o también de los ingredientes activos no es necesaria forzosamente una modificación, por ejemplo, del contenido de agua. Algunos componentes de formulación o ingredientes activos migran incluso durante el almacenamiento.

Un representante típico de estos ingredientes activos particularmente difíciles de formular es el clorhidrato de duloxetina, un ingrediente activo catiónico para el tratamiento de depresiones. El clorhidrato de duloxetina tiene que recubrirse de modo resistente a los jugos gástricos ya que el ingrediente activo se convierte en medio ácido en beta-naftol tóxico.

La publicación US 5 508 276, [9], describe que las preparaciones de duloxetina recubiertas de modo resistente a los jugos gástricos, preferentemente con acetato-succinato de hidroxipropilmetilcelulosa, tienen propiedades óptimas. Mediante series de ensayos propios pudo confirmarse que no pueden prepararse óptimamente preparaciones de duloxetina recubiertas con otros formadores de película resistentes a jugos gástricos (véase antes), a pesar de la capa de separación clásica contra la interacción sostenida del ingrediente activo catiónico, ya que estos preparados con el polímero aniónico no muestran una disolución completa en la siguiente fase con pH regulado. Por lo tanto, no fue posible una separación suficiente de ingrediente activo mediante una capa de separación clásica, en contraposición a lo encontrado por Kolatkar y Osinga [10, 11].

Entonces, el objetivo fundamental de la invención consiste en proporcionar preparaciones farmacéuticas en forma de pellas que preferentemente eliminen las dificultades conocidas en el estado de la técnica y presenten propiedades ventajosas. En tal caso, un objetivo de la invención es principalmente preparar pellas de duloxetina recubiertas de modo resistente a los jugos gástricos que garanticen una liberación completa después de ajustar la composición del regulador de pH en la etapa de ensayo con solución de ensayo con pH regulado. Para esto, la presente invención proporciona preparaciones farmacéuticas adecuadas en forma de pellas, formulaciones de clorhidrato de duloxetina a base de pellas, preparaciones farmacéuticas en forma de pellas y formas galénicas.

Estas preparaciones deben disolverse casi completamente, además, incluso en la zona límite de pH de solubilidad de los ácidos carboxílicos poliméricos que van a usarse. En tal caso, para el ensayo deben emplearse los procedimientos de ensayo in vitro antes descritos.

Productos de pellas con ingredientes activos y recubrimientos que interactúan potencialmente pueden clasificarse como particularmente críticos, ya que aquí, en comparación con una formulación convencional de comprimidos, es

particularmente desfavorable y crítica la proporción de ingrediente activo a formador de película con respecto a una posible interacción, causada por la segmentación de la dosis de ingrediente activo en muchos, parcialmente en varios cientos a miles de subunidades, las llamadas unidades múltiples, a causa del área elevada y de la demanda incrementada de laca.

- 5 Para la solución de las tareas de la invención expuestas antes, en un primer aspecto (aspecto 1), se proporciona una preparación farmacéutica en forma de pellas con (i) un núcleo que tiene ingrediente activo, el cual comprende duloxetina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, principalmente clorhidrato de duloxetina; (ii) una capa de separación que comprende un éster de celulosa opcionalmente sustituida con uno o varios ácidos orgánicos; (iii) una capa resistente a jugos gástricos que comprende un polímero que contiene ácido (met)acrílico, donde la capa de separación (ii) se encuentra entre el núcleo (i) y la capa (iii) resistente a jugos gástricos; y (iv) una capa protectora interna sobre el núcleo que es diferente de la capa de separación (ii), se encuentra entre el núcleo y la capa de separación (ii) y presenta un azúcar.

La capa protectora interna corresponde a una primera capa de separación.

- 15 Al primer aspecto de la invención pertenecen preparaciones en las cuales se encuentra presente una capa protectora interna (primera capa de separación) sobre el núcleo que contienen ingrediente activo y sobre esta capa protectora interna se encuentra presente una (segunda) capa, diferente de esta.

De acuerdo con la invención, una preparación farmacéutica en forma de pellas representa una preparación farmacéutica granular.

- 20 Las pellas de la preparación presentan normalmente un espectro de grano entre 400 y 1200 μm , preferiblemente entre 500 y 1000 μm y principalmente entre 600 y 900 μm . Los valores d_{50} se encuentran preferentemente en el intervalo de 500 a 900 μm , de preferencia en el intervalo de 600 a 800 μm .

En un segundo aspecto preferido (aspecto 2) el éster en la capa de separación es un acetato de celulosa opcionalmente sustituido, un succinato de celulosa opcionalmente sustituido o un acetato-succinato de celulosa opcionalmente sustituido.

- 25 En un tercer aspecto (aspecto 3) preferido, en la preparación farmacéutica según el aspecto 1 o 2 el polímero que contiene ácido (met)acrílico en la capa resistente a jugos gástricos es de ácido metacrílico-acrilato de alquilo, principalmente de ácido metacrílico-acrilato de etilo.

- 30 En un cuarto aspecto (aspecto 4) preferido, en la preparación farmacéutica según uno de los aspectos 1 a 3, la capa protectora interna presenta azúcar de caña, así como opcionalmente un polímero hidrosoluble como, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa.

En un quinto aspecto (aspecto 5) preferido, la capa resistente a jugos gástricos en la preparación farmacéutica según uno de los aspectos 1 a 4 no contiene acetato-succinato de hidroxipropilmetilcelulosa.

- 35 En un sexto aspecto (aspecto 6), la capa resistente a jugos gástricos en la preparación farmacéutica según uno de los aspectos 1 a 5 tiene una fracción de la composición = 20 % en peso, preferiblemente = 16 % en peso, más preferiblemente = 13 % en peso y principalmente = 10 % en peso.

En un séptimo aspecto (aspecto 7) preferido, la capa resistente a jugos gástricos en la preparación farmacéutica según uno de los aspectos 1 a 6 se forma de modo que seis muestras de una preparación de este tipo presentan durante más de dos horas en 750 ml de HCl de 0,1 N, a $37 \pm 0,5$ °C en el cesto rotatorio a 100 rpm una liberación de clorhidrato de duloxetina = 10 %.

- 40 En calidad de muestras se emplean respectivamente colectivos de pellas. La cantidad de las pellas en una muestra normalmente se determina y de modo que corresponda a una dosis de 20, 30, 40 o 60 mg de ingrediente activo, calculado como base de duloxetina.

- 45 En un octavo aspecto (aspecto 8) preferido, la capa de separación en la preparación farmacéutica según uno de los aspectos 1 a 7 se forma de manera que, en caso de una capa resistente a jugos gástricos faltante, seis muestras de una preparación de este tipo, durante dos horas en 750 ml de HCl de 0,1 N a $37 \pm 0,5$ °C en el cesto rotatorio a 100 rpm presentan una liberación de clorhidrato de duloxetina > 10 % en al menos una de las seis preparaciones.

Por lo tanto, si se encuentra presente la capa de separación, pero no la capa resistente a jugos gástricos provista sobre la misma, entonces no hay resistencia a jugos gástricos. Con respecto a la muestra es válido lo dicho previamente.

- 50 En un noveno aspecto (aspecto 9) preferido, una muestra de la preparación farmacéutica según uno de los aspectos 1 a 8 presenta, en 1000 ml de solución de acetato regulador de pH, con un valor de pH de 5,5 a $37 \pm 0,5$ °C en el cesto giratorio a 100 rpm, una liberación = 90 % del ingrediente activo después de un lapso = 7 horas, preferiblemente = 5 horas, más preferiblemente = 4 horas, y principalmente = 3 horas.

Con respecto a la muestra es válido lo dicho previamente.

5 En un décimo aspecto (aspecto 10) preferido, en la preparación farmacéutica según uno de los aspectos 1 a 9 el núcleo que presenta el ingrediente activo se compone de un núcleo interno inerte libre de ingrediente activo, así como de una capa de ingrediente activo sobre el núcleo interno, donde la capa de ingrediente activo comprende duloxetina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, principalmente clorhidrato de duloxetina.

En un undécimo aspecto (aspecto 11) preferido, en la preparación farmacéutica según uno de los aspectos 1 a 9 el núcleo que presenta el ingrediente activo se compone de un material de matriz en el cual está incrustada duloxetina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, principalmente clorhidrato de duloxetina.

10 Además, la presente invención proporciona en un duodécimo aspecto (aspecto 12) una formulación de clorhidrato de duloxetina en forma de pellas resistente a jugos gástricos, la cual tiene una estructura de pellas de (i) un núcleo inerte, (ii) una capa de ingrediente activo sobre el núcleo que presenta clorhidrato de duloxetina, hidroxipropilmetilcelulosa y talco, (iii) de una capa protectora interna (primera capa de separación) sobre la capa de ingrediente activo que presenta hidroxipropilmetilcelulosa, azúcar de caña y talco, (iv) de una (segunda) capa de separación diferente de la capa protectora interna (primera capa de separación) sobre la capa protectora inerte, la cual presenta acetato-succinato de hidroxipropilmetilcelulosa, talco y citrato de trietilo, y (v) una capa resistente a jugos gástricos, diferente de la capa protectora interna y de la (segunda) capa de separación, la cual presenta polímero de ácido metacrílico-acrilato de etilo, citrato de trietilo, talco e hidróxido de sodio. Según una forma preferida de realización, la capa resistente a jugos gástricos forma la capa exterior de la pella.

20 Además, la presente invención proporciona en un decimotercer aspecto (aspecto 13) una formulación de clorhidrato de duloxetina, resistente a jugos gástricos, en forma de pellas se compone de (i) un núcleo compuesto por clorhidrato de duloxetina en una matriz de celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona reticulada y manitol, (ii) de una capa protectora interna (primera capa de separación) sobre la capa de ingrediente activo que presenta hidroxipropilmetilcelulosa, azúcar de caña y talco, (iii) de una (segunda) capa de separación, diferente de la capa protectora interna, sobre la capa protectora interna, la cual presenta acetato-succinato de hidroxipropilmetilcelulosa, talco y citrato de trietilo, y (iv) de una capa resistente a jugos gástricos, diferente de la capa protectora interna y de la (segunda) capa de separación, la cual presenta un copolímero de ácido metacrílico-acrilato de etilo, citrato de trietilo, talco e hidróxido de sodio. Según una forma preferida de realización, la capa resistente a jugos gástricos forma la capa exterior de la pella.

30 La invención proporciona, además, una forma galénica que contiene una preparación farmacéutica granular según uno de los aspectos 1 a 11 o una formulación de clorhidrato de duloxetina resistente a jugos gástricos según el aspecto 12 o 13, en cuyo caso la forma galénica es un comprimido o una cápsula, preferiblemente una cápsula y más preferiblemente una cápsula rígida.

En una forma preferida de realización de la invención, la capa resistente a jugos gástricos clausura las preparaciones farmacéuticas según la invención en forma de pellas. No siguen una fase exterior ni otra capa.

35 En otra forma preferida de realización de la invención, las preparaciones o formulaciones en el sentido de esta invención se recubren sobre la capa resistente a jugos gástricos adicionalmente con una fase exterior y/o con otra capa.

40 De acuerdo con la invención se preparan además formas galénicas que van a recubrirse, por ejemplo, preparaciones farmacéuticas que contienen clorhidrato de duloxetina, tales como granulados, pellas y comprimidos. En tal caso, el ingrediente activo, preferentemente en forma completamente disuelta, ha sido depositado como una capa en la capa fluidizada sobre pellas neutras como esferas de azúcar que se componen de almidón y azúcar de caña, pellas microcristalinas de celulosa o pellas de manitol. Aquí se prefieren núcleos iniciadores casi completamente hidrosolubles como, por ejemplo, esferas de azúcar o pellas de manitol. Estas pellas de ingrediente activo se recubren primero (y opcionalmente) con una hidroxipropilmetilcelulosa u otro formador de película neutro comparable que contiene recubierta la primera capa intermedia (capa protectora interior o primera capa de separación) y, a continuación, con una capa intermedia que impide o suprime la interacción, con acetato-succinato de hidroxipropilmetilcelulosa en calidad de formador de película de modo que la liberación de ingrediente activo de estas preparaciones recubiertas varias veces logre en líquido de ensayo líquido > 10 % de liberación de ingrediente activo.

50 A continuación, la pella recubierta con la capa/las capas de separación pueden recubrirse con una película resistente a jugos gástricos clásica para lograr una resistencia a jugos gástricos en el sentido de la farmacopea, en cuyo caso al ensayar secuencialmente en la etapa de ensayo A1 según la Farmacopea Europea 2008 [7] en 6 unidades ensayadas ningún valor es de más de 10%. En formas particularmente adecuadas de realización, los grupos individuales de carboxilo de la capa de separación que contiene HPMCAS que impide la interacción y los de la capa resistente a jugos gástricos también se alcalinizan o se neutralizan parcialmente durante la aplicación, lo cual en caso de HPMCAS se logra, por ejemplo, mediante solución de amoníaco en el copolímero de ácido metacrílico-metacrilato que forma resistencia a los jugos gástricos, por medio de lejía alcalina. La solución de amoníaco se volatiliza durante el subsiguiente secado. Junto a los ya descritos copolímeros de ácido metacrílico-metacrilato, o bien de ácido

metacrílico-acrilato etílico, también pueden emplearse otros formadores de película para recubrimientos resistentes a jugos gástricos, con excepción de acetato-succinato de hidroxipropilmetilcelulosa.

5 En tal caso, la estructura de capas de separación impide, incluso durante el ensayo, la migración de humedad que tiene lugar en medio ácido hacia el núcleo de la pella que contiene clorhidrato de duloxetina, lo cual suprime una solubilización del ingrediente activo y una migración a la capa exterior final que proporciona resistencia a jugos gástricos que no contiene acetato-succinato de hidroxipropilmetilcelulosa. En consecuencia, resulta que el polímero puede pasar a solución sin impedimentos antes de que interactúe con el ingrediente activo y con la formación de un producto que se disuelve solo de modo retrasado.

10 Estas preparaciones recubiertas se caracterizan además porque en el medio de ensayo, en la región límite de pH, para la solubilidad del ácido carboxílico polimérico, también muestran una liberación completa y no dan lugar a un perfil de disolución que disminuya, el cual indique una liberación incompleta del ingrediente activo de la forma galénica en el sentido de esta invención.

La preparación de las preparaciones en el sentido de esta invención puede efectuarse tal como se describe a continuación:

15 Etapa A: recubrimiento de pellas neutras con clorhidrato de duloxetina

Para este propósito se rocían pellas neutras, por ejemplo, compuestas de almidón y azúcar de caña, en la capa fluidizada (GPCG 1, compañía Glatt GmbH, Binzen) con una dispersión de estratificación. Para la preparación de la dispersión de estratificación se carga inicialmente etanol absoluto en un recipiente de acero inoxidable y, a continuación, se diluye con agua pura 1:1. En la mezcla se disuelve el ingrediente activo clorhidrato de duloxetina y luego el aglutinante hidroxipropilmetilcelulosa (Pharmacoat 606, Shin-Etsu). Por último, a la solución se introduce agitando talco en calidad de desmoldante. La mezcla sigue agitándose de manera continua. La planta de capa fluidizada con inserción de Wurster de 6" incorporada la estructura se abastece de pellas neutras y, a continuación, con la dispersión de estratificación a una temperatura de aire entrante de aproximadamente 50 ± 5 °C y 2 bar de presión de aspersión. La cantidad de aire durante la fase de aspersión es de aproximadamente 120 m³/h. La temperatura de producto es de aproximadamente 40 °C. La velocidad de aspersión es de preferencia de alrededor de 5 - 10 g/minuto. Posteriormente, las pellas recubiertas se secan durante aproximadamente 20 minutos a 45 °C de temperatura de producto. El valor LOD es < 1 % (secador halógeno de la compañía Mettler, 105 °C, 1 mg/30 s). después del recubrimiento con ingrediente activo, se obtienen pellas con un espectro de grano entre 500 - 800 µm (d50 ~ 675 µm). la composición cuantitativa de la formulación previamente descrita se describe a continuación:

Material	Denominación de producto, fabricante	Masa (g)
Pellas neutras 500 -600 µm	Pharm-a-spheres, Werner	500,00
Clorhidrato de duloxetina		300,00
Hidroxipropilmetilcelulosa	Pharmacoat 606, Shin-Etsu	96,00
Talco		4,00
Agua pura (evaporada durante el procedimiento)		1133,00
Etanol, absoluto (evaporado durante el procedimiento)		1133,00
Rendimiento		900,00

30 En este sitio debe indicarse expresamente que el recubrimiento de pellas neutras con clorhidrato de duloxetina también puede operarse de modo acuoso. Para este propósito, se rocían pellas neutras, por ejemplo, compuestas de almidón y azúcar de caña, en la capa fluidizada (GPCG 1, compañía Glatt GmbH, Binzen) con una dispersión de estratificación. Para la preparación de la dispersión de estratificación se dispersa en agua pura el ingrediente activo clorhidrato de duloxetina (tamaño de partícula <50 µm, tamaño medio de partícula: 20 µm) y luego se disuelve el aglutinante hidroxipropilmetilcelulosa (Pharmacoat 606, Shin-Etsu). Por último, en la solución se introduce agitando talco en calidad de desmoldante. La mezcla sigue agitándose de manera continua. La planta de capa fluidizada con la inserción de Wurster de 6" incorporada a la estructura es abastecida con las pellas neutras y, a continuación, es rociada con la dispersión de estratificación a una temperatura de entrada de aire de aproximadamente 60 ± 5 °C y 2 bar de presión de aspersión. La cantidad de aire durante la fase de aspersión es de aproximadamente 120 m³/h. La temperatura de producto es de aproximadamente 40 °C. La velocidad de aspersión es de preferencia de aproximadamente 5 - 10 g/minuto. Posteriormente se secan las pellas recubiertas durante aproximadamente 30 minutos a 45 °C de temperatura

de producto. El valor LOD es < 1 % (secador de halógeno, compañía Mettler, 105 °C, 1 mg/30 s). después de recubrir con ingrediente activo se obtienen pellas con un espectro de grano entre 500 -800 µm (d50 ~ 675 µm). la composición cuantitativa de la formulación previamente descrita se describe a continuación:

Material	Denominación de producto, fabricante	Masa (g)
Pellas neutras 500 -600 µm	Pharm-a-spheres, Werner	500.00
Clorhidrato de duloxetina (Tamaño de partícula < 50 µm, tamaño medio de partícula: 20 µm)		300.00
Hidroxipropilmetilcelulosa	Pharmacoat 606, Shin-Etsu	96.00
Talco		4.00
Agua pura (evaporada durante el procedimiento)		2267.00
Rendimiento		900.00

- 5 Además, se señala que las pellas de ingrediente activo en el sentido de esta invención también pueden estructurarse mediante procedimientos adecuados de granulación de modo que el ingrediente activo, principalmente clorhidrato de duloxetina, se humedece previamente con adyuvantes adecuados (por ejemplo, en el mezclador rápido VG 10) y la masa pre-humedecida es operada por medio de extrusión-esferización o incluso en la capa fluidizada con rotor para obtener pellas de tamaño adecuado. Al redondeamiento normalmente sigue un secado en la capa fluidizada o en la cabina de secado de Horden.
- 10

La composición de una formulación del núcleo de este tipo, la cual contiene ingrediente activo clorhidrato de duloxetina, se reproduce en la tabla siguiente. Después, un núcleo de este tipo se compone, además del ingrediente activo, preferentemente de celulosa microcristalina (Avicel PH 105, compañía FMC), manitol (Pearlitol 160, compañía Roquette) y polivinilpirrolidona reticulada (Kollidon CL, compañía BASF).

Formulación de núcleo	Masa (g)
Clorhidrato de duloxetina	350,00
Celulosa microcristalina (Avicel PH 105 de FMC)	200,00
Pollivinilpirrolidona reticulada (Kollidon CL-M de BASF)	100,00
Manitol (Pearlitol 160 C de Roquette)	350,00
Rendimiento	1000,00

- 15 La mezcla en polvo indicado en la tabla es mezclada en un mezclador rápido VG 10 (compañía Glatt, Binzen) durante 2 minutos y es humedecida con 200 g de agua purificada a través de una boquilla dual de 1,0 mm. Los parámetros de tratamiento se describen a continuación.

Humectación previa (Glatt VG 10)	
Número de giros de peletizado/desmenuzado	100/2000 rpm
Presión de aspersión	0,5 bares
Velocidad de aspersión	20 6 5 g / min
Cantidad de agua	200,0 g
Pérdida por secado	~ 15 %

- 20 Después de la humectación, la masa tiene una pérdida por secado que se determina con el secador de halógeno Mettler de aproximadamente ~ 15 %.

ES 2 726 049 T3

La masa humedecida previamente se redondea en pellas a continuación rociando con agua purificada en la capa fluidificada de rotor, por ejemplo, en el rotor de palas, CPS 3, compañía Glatt, Binzen, y se seca en la capa fluidizada (GPCG 1, Glatt, Binzen). El valor LOD es de < 1 % (secador de halógeno de Mettler, 105 °C, 1 mg/30 s). Después de secar, se obtienen pellas con un espectro de núcleo entre 400-1000 µm (d50 ~ 700 µm).

Redondeado (Glatt CPS 3)	
Placa de rotor, ángulo	30 °
Cantidad de palas en el espacio de proceso	4 palas planas
Temperatura de entrada de aire	30 ± 2 ° C
Volumen de entrada de are	50 ± 10 m3/h
Velocidad de rotor durante la fase de aspersion	500 ± 100 UpM
Velocidad de aspersion	20 ± 5 g / min
Cantidad de agua	450,0 g
Velocidad de rotor durante redondeo final (2 minutos después de fase de aspersion)	500 ± 100 rpm
Pérdida por secado después de redondeo	~ 35 %
Secado (Glatt GPCG 1)	
Temperatura de entrada de aire	60 ± 5 ° C
Volumen de entrada de aire	175 ± 25 m3/h
Temperatura de producto al final del secado	50 ± 1 ° C
Pérdida por secado después del secado	0,61 %

5

Con respecto al control del procedimiento, este procedimiento alternativo para la preparación de núcleos que contienen clorhidrato de duloxetina puede clasificarse como complejo en comparación con la estratificación de clorhidrato de duloxetina sobre materiales iniciales inertes. Además, mediante el empleo de materiales iniciales muy definidos, entre otros, con respecto al tamaño de partícula y al espectro de tamaño de partícula de los materiales iniciales, es posible un buen control del procedimiento, reproducible y capaz de escalarse. Desde puntos de vista de ingeniería del procedimiento y económicos, por consiguiente, la preparación de las pellas de clorhidrato de duloxetina es particularmente ventajosa por medio de la estratificación, especialmente el ingrediente activo puede operarse disuelto en el caso antes indicado y se reducen ostensiblemente, si no se excluyen por completo, las oscilaciones de las propiedades del producto (por ejemplo, la disolución), causadas por una distribución variable de tamaño de partícula del ingrediente activo, ya que todo el ingrediente activo puede disolverse previamente.

10

15

Etapa B: capa intermedia 1

700 g de las pellas de clorhidrato de duloxetina como se han descrito antes se recubren inicialmente en la capa fluidizada (GPCG I, Glatt, Binzen, Alemania) con una dispersión acuosa que se compone de hidroxipropilmetilcelulosa (Pharmacoat 603) y azúcar de caña como aglutinante formador de película, así como talco en calidad de desmoldante. Para este propósito se carga inicialmente agua pura en un recipiente adecuado de acero inoxidable. A continuación, la hidroxipropilmetilcelulosa y el azúcar se disuelven mientras se agitaba. Finalmente, el talco se dispersa en la solución. La planta de capa fluidizada, con inserción de Wurster de 6" integrada, es abastecida con pellas de clorhidrato de duloxetina y, a continuación, es rociada con la dispersión a una temperatura de entrada de aire de aproximadamente 55 ± 5 °C y 2 bar de presión de aspersion. La cantidad de aire durante la fase de aspersion es de aproximadamente 120 ± 20 m³/h. La temperatura de producto es de aproximadamente 45 °C. La velocidad de aspersion es de preferencia aproximadamente de 5 - 10 g/minuto. A continuación, las pellas recubiertas se secan durante aproximadamente 20 minutos a 45 °C de temperatura de producto. El valor LOD de las pellas secadas es < 1 % (secador de halógeno de Mettler, 105 °C, 1 mg/30 s). Después de recubrir con ingrediente activo, se obtienen pellas con un espectro de núcleo entre 630 -800 µm (d50 ~ 680 µm). La composición cuantitativa de la formulación se describe a continuación:

30

ES 2 726 049 T3

Material	Denominación de producto, fabricante	(g)
Pellas de clorhidrato de duloxetina	-	700,00
Hidroxiropilmetilcelulosa	Pharmacoat 603, Shin-Etsu	15,00
Azúcar de caña		30,00
Talco		60,00
Agua pura (evaporada durante el procedimiento)		420,00
	Rendimiento	805,00

Etapa C: capa intermedia 2

5 700 g de las pellas de clorhidrato de duloxetina recubiertas con películas de hidroxiropilmetilcelulosa y azúcar de caña son recubiertas en la capa fluidizada (GPCG I, Glatt, Binzen, Alemania) con una dispersión acuosa que se compone del formador de película, acetato-succinato de hidroxiropilmetilcelulosa (Aqoat AS-LG, Shin-Etsu), el plastificante citrato de trietilo, el desmoldante talco y solución de amoníaco al 25% para alcalinizar la mezcla y agua pura.

10 Para este propósito, primero se pone el agua pura en un recipiente adecuado de acero inoxidable. A continuación, se incorpora citrato de trietilo con el Ultraturax y se adiciona la solución de amoníaco. Finalmente, se disuelve el Aqoat en la preparación acuosa y se incorpora talco mientras se agita. La mezcla siguió agitándose de manera continua.

15 La planta de capa fluidizada con inserción de Wurster de 6" integrada es abastecida con las pellas previamente recubiertas con películas y, a continuación, son rociadas con la dispersión a una temperatura de entrada de aire de aproximadamente 50 ± 5 °C y 2 bar de presión de aspersion. La cantidad de aire durante la fase de aspersion es de aproximadamente 130 ± 20 m³/h. La temperatura del producto es de aproximadamente 40 °C. La velocidad de aspersion es de preferencia de aproximadamente 5 - 15 g/minuto. A continuación, las pellas recubiertas se secan durante aproximadamente 30 minutos a 45 °C de temperatura de producto. El valor LOD de estas pellas es < 1 % (secador de halógeno de la Mettler, 105 °C, 1 mg/30 s). Después de recubrir con ingrediente activo, se obtienen pellas con un espectro de grano entre 630 -900 µm (d₅₀ ~ 750 µm). La composición cuantitativa de la formulación se describe a continuación:

20

Material	Denominación de producto, fabricante	(g)
Pellas de clorhidrato de duloxetina recubiertas	-	700,00
Acetato-succinato de hidroxiropilmetilcelulosa	Aqoat AS-LG, Shin-Etsu	153,00
Citrato de trietilo		15,00
Talco		42,00
Solución de hidróxido de amonio 25 % (evaporada durante el procedimiento)		16,00
Agua pura (evaporada durante el procedimiento)		1874,00
	Rendimiento	910,00

Etapa D: capa resistente a jugos gástricos

25 800 g de las pellas de clorhidrato de duloxetina recubiertas dos veces con película son recubiertas a continuación en la capa fluidizada (GPCG I, Glatt, Binzen, Alemania) con una dispersión acuosa que se compone del formador de película, copolímero de ácido metacrílico-acrilato de etilo (Eudragit® L 30 D, Evonik), el plastificante citrato de trietilo, el desmoldante talco e hidróxido de sodio para la neutralización parcial de los ácidos carboxílicos poliméricos y agua

pura. Las pellas recubiertas de modo resistente a jugos gástricos se mezclan finalmente con talco para impedir el pegado de las pellas durante el almacenamiento.

5 Para este propósito primero se carga agua pura en un recipiente adecuado de acero inoxidable. A continuación, se incorporan citrato de trietilo y talco con el Ultraturax mientras se agita y se adiciona la dispersión de poliácido acrílico. Finalmente, se adiciona una solución acuosa de hidróxido de sodio en agua pura para la dispersión y se agita.

10 La planta de capa fluidizada con inserción de Wurster de 6" integrada es abastecida con las pellas previamente recubiertas con película y, a continuación, es rociada con la dispersión a una temperatura de entrada de aire de aproximadamente 40 ± 5 °C y 2 bar de presión de aspersión. La cantidad de aire durante la fase de aspersión es de aproximadamente 120 ± 20 m³/h. La temperatura del producto es de aproximadamente 31 °C. La velocidad de aspersión es de preferencia de aproximadamente 5 - 10 g/minuto. A continuación, las pellas recubiertas se secan durante aproximadamente 20 minutos a 40 °C de temperatura de producto. El valor LOD de las pellas resistentes a jugos gástricos es = 1 % (secador de halógeno de la Mettler, 105 °C, 1 mg/30 s). Después de recubrir con ingrediente activo, se obtienen pellas con un espectro de núcleo entre 710 -900 µm (d50 ~ 760 µm). La fracción de producto es mezclada en el mezclador del contenedor (CM 10, Glatt GmbH, Binzen) durante 5 minutos con talco. La composición

15 cuantitativa de la formulación se describe a continuación:

Material	Denominación de producto, fabricante	(g)
Pellas de clorhidrato de duloxetina recubiertas	-	800,00
Copolímero de ácido metacrílico-acrilato de etilo, dispersión acuosa (70 % evaporada durante el procedimiento)	Eudragit® L 30 D, Evonik	222,00
Citrato de trietilo		7,00
Talco		7,00
Agua pura (evaporada durante el procedimiento)		142,00
Hidróxido de sodio		0,88
Agua pura (evaporada durante el procedimiento)		21,12
Talco		4,41
	Rendimiento	885,89

En una forma preferida de realización de la invención, la preparación de la preparación según la invención es completada con la formación de la capa resistente a jugos gástricos.

20 En otra forma preferida de realización de la invención, las preparaciones pueden recubrirse en el sentido de esta invención después del recubrimiento con la capa resistente a jugos gástricos, adicionalmente con una fase exterior y/o con otra capa.

25 La aplicación de capa final opcional funge como capa protectora y de separación y es igualmente asperjada con la ayuda de los aparatos de capa fluidizada previamente descritos, de preferencia empleando polímeros hidrosolubles como formadores de película, a partir de la dispersión acuosa sobre las pellas. En tal caso, por lo general, puede prescindirse de la otra fase exterior antes descrita. Además de los formadores de película (hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, polivinilpirrolidona, etc.), se aplican aquí desmoldantes habituales (talco, ácido silícico coloidal, etc.), opacificantes (dióxido de titanio, etc.), plastificantes (Macrogol, citrato de trietilo, etc.) y colorantes (óxido de hierro, etc.) para la preparación de una formulación adecuada para la capa protectora. Una capa de separación adicional de este tipo generalmente no influye en las propiedades de liberación de la forma galénica.

30 Las preparaciones preparadas de duloxetina pueden encapsularse en cápsulas duras de diferente dosificación. Además, también pueden comprimirse en comprimidos las preparaciones estructuradas y recubiertas de manera comparable. De preferencia, no obstante, se encapsulan las pellas.

35 La composición cuantitativa de los componentes sólidos de la formulación con pellas de clorhidrato de duloxetina recubiertas de modo resistente a jugos gástricos, a una dosificación calculada para 60 mg de base de duloxetina, se refleja en la siguiente tabla:

ES 2 726 049 T3

Material	Cantidad para dosis de duloxetina de 60 mg
(Nombre)	(mg)
Pellas iniciadoras (33,6%)	
Pharm-a-spheres, 500-600 mm (pellas neutras)	112,33
Etapa A: capa de ingrediente activo (26.9 %)	
Clorhidrato de duloxetina	67,40
Pharmacoat 606 (HPMC)	21,57
Talco	0,90
Agua pura	-
Etanol, absoluto	-
Etapa B: primera capa de separación (9.1 %)	
Pharmacoat 603 (HPMC)	4,34
Azúcar de caña	8,67
Talco	17,32
Etapa C: segunda capa de separación (20.9 %)	
Acoat AS-LG (HPMCAS)	50,71
Talco	13,95
Citrato de trietilo	5,10
Agua pura	-
Solución de amoníaco, al 25 %	-
Etapa D: capa resistente a jugos gástricos (9.1 %)	
Copolímero de ácido metacrílico-acrilato de etilo	25,21
Citrato de etilo	2,51
Talco	2,51
Hidróxido de sodio	0,34
Agua pura	-
Fase exterior (0.5 %)	
Talco	1,66
Total	334,52

Después, la capa que forma resistencia a jugos gástricos presenta una fracción de formulación, referida a la masa, de solamente alrededor de 9.1 % de toda la masa de la preparación de pellas para envasar en cápsulas duras. Los

perfiles de liberación ejemplares de la formulación resistente a jugos gástricos para las etapas de producto C y D se exponen a continuación:

Liberación de las preparaciones de las etapas de producto C y D:

5 En esta etapa de producto, el preparado no es resistente a jugos gástricos; la liberación acumulativa se encuentra muy lejos por encima del 10% de la dosis contenida. Mediante el recubrimiento subsiguiente con el formador de película resistente a jugos gástricos resulta la resistencia requerida a jugos gástricos con una liberación completa a continuación de todo el ingrediente activo en la fase de regulación de pH que va a continuación. La liberación de productos de clorhidrato de duloxetina según la invención durante 2 horas en 750 ml de HCl de 0,1 N con reajuste subsiguiente de la regulación de pH adicionando 250 ml de concentrado regulador de pH de fosfato a un total de 1000 ml con pH 6,8 a 37 °C en el cesto giratorio con 100 rpm se muestra en la figura 1.

10 Si el ensayo de liberación de las preparaciones de clorhidrato de duloxetina se realiza a un valor de pH en la zona límite de la solubilidad de los ácidos carboxílicos poliméricos, igualmente se obtienen perfiles que muestran una liberación completa de clorhidrato de duloxetina. La liberación de los productos de clorhidrato de duloxetina según la invención durante 7 horas en 1000 ml de solución reguladora de pH de acetato según la Farmacopea Europea, 6ª edición, a pH 5,5 y 37 °C en el cesto rotatorio a 100 rpm se muestra en la figura 2.

[1] Schunack, W., Arzneistoffe, 1981

[2] Aktories, K., Repetitorium Allgemeine y Spezielle Pharmakologie y Toxikologie, 2006

[3] Schmidt, R., Physiologie Kompakt, 1999

[4] Ritschel, W., Die Tablette, 2002

20 [5] Bauer, K., Überzogene Arzneiformen, 1988

[6] EP 0421921B1, Wirth, D.

[7] Europäisches Arzneibuch, 6. Ausgabe, 2008

[8] USP 31/NF 26, 2008

[9] US Patent 5508276, Anderson, N.

25 [10] WO2007/139886A2, Kolatkar, G.

[11] WO2009/010238A2, Osinga, N.

[12] Riedel, A., Dissertation Universität Leipzig, 2004

REIVINDICACIONES

1. Preparación farmacéutica en forma de pellas que comprende
 - (i) un núcleo que presenta un ingrediente activo que comprende duloxetina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, principalmente clorhidrato de duloxetina,
- 5 (ii) una capa de separación que comprende un éster de celulosa opcionalmente sustituida con uno o varios ácidos orgánicos,
 - (iii) una capa resistente a jugos gástricos, diferente de la capa de separación, la cual comprende un polímero que contiene ácido (met)acrílico, donde la capa de separación (ii) se encuentra entre el núcleo (i) y la capa resistente a jugos gástricos (iii), y
- 10 (iv) una capa protectora interna sobre el núcleo (i), la cual es diferente de la capa de separación (ii), se encuentra entre el núcleo y la capa de separación (ii) y presenta un azúcar.
2. Preparación farmacéutica según la reivindicación 1, donde el éster en la capa de separación es un acetato de celulosa opcionalmente sustituido, un succinato de celulosa opcionalmente sustituido o un acetato-succinato de celulosa opcionalmente sustituido, principalmente acetato-succinato de hidroxipropilmetilcelulosa.
- 15 3. Preparación farmacéutica según la reivindicación 1 o 2, en la cual el polímero que contiene ácido (met)acrílico en la capa resistente a jugos gástricos es de ácido metacrílico-acrilato de alquilo, principalmente de ácido metacrílico-acrilato de etilo
4. Preparación farmacéutica según una de las reivindicaciones 1 a 3, en la cual la capa protectora interna presenta azúcar de caña, así como opcionalmente un polímero hidrosoluble como, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa.
- 20 5. Preparación farmacéutica según una de las reivindicaciones 1 a 4, en la cual la capa resistente a jugos gástricos no contiene acetato-succinato de hidroxipropilmetilcelulosa.
6. Preparación farmacéutica según una de las reivindicaciones 1 a 5, en la cual la capa resistente a jugos gástricos tiene una fracción de la composición ≤ 20 % en peso, preferiblemente ≤ 16 % en peso, más preferiblemente ≤ 13 % en peso y principalmente ≤ 10 % en peso.
- 25 7. Preparación farmacéutica según una de las reivindicaciones 1 a 6, en la cual la capa resistente a jugos gástricos se forma de modo que seis muestras de la preparación durante 2 horas en 750 ml de HCl de 0,1 N a $37 \pm 0,5$ °C en el cesto giratorio a 100 rpm presentan una liberación de clorhidrato de duloxetina ≤ 10 %.
8. Preparación farmacéutica según una de las reivindicaciones 1 a 7, en la cual la capa de separación se forma de modo que en caso de que falta de la capa resistente a jugos gástricos seis muestras de la preparación durante dos horas en 750 ml de HCl de 0,1 N a $37 \pm 0,5$ °C en el cesto giratorio a 100 rpm presentan una liberación de clorhidrato de duloxetina > 10 % en al menos una de las seis preparaciones.
- 30 9. Preparación farmacéutica según una de las reivindicaciones 1 a 8, en la cual una muestra en 1000 ml de solución reguladora de pH de acetato con un valor de pH de 5,5 a $37 \pm 0,5$ °C en el cesto giratorio a 100 rpm presenta una liberación ≥ 90 % del ingrediente activo después de un lapso de tiempo ≤ 7 horas, preferiblemente ≤ 5 horas, más preferiblemente ≤ 4 horas y principalmente ≤ 3 horas.
- 35 10. Preparación farmacéutica según una de las reivindicaciones 1 a 9, en la cual el núcleo que presenta ingrediente activo se compone de un núcleo interno inerte, libre de ingrediente activo, así como de una capa de ingrediente activo sobre el núcleo interno, en cuyo caso la capa de ingrediente activo comprende duloxetina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, principalmente clorhidrato de duloxetina.
- 40 11. Preparación farmacéutica según una de las reivindicaciones 1 a 9, en la cual el núcleo que presenta ingrediente activo se compone de un material de matriz en el cual está incrustada duloxetina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, principalmente clorhidrato de duloxetina.
12. Formulación de clorhidrato de duloxetina resistente a jugos gástricos en forma de pellas con la siguiente estructura de pellas:
 - 45 (i) un núcleo inerte,
 - (ii) una capa de ingrediente activo sobre el núcleo que presenta clorhidrato de duloxetina, hidroxipropilmetilcelulosa y talco,
 - (iii) una capa protectora interna sobre la capa de ingrediente activo que presenta hidroxipropilmetilcelulosa, azúcar de caña y talco,

(iv) una capa de separación diferente de la capa protectora interna sobre la capa protectora interna que presenta acetato-succinato de hidroxipropilmetilcelulosa, talco y citrato de trietilo, y

(v) una capa resistente a jugos gástricos, diferente de la capa protectora interna y de la capa de separación sobre la capa de separación, la cual presenta copolímero de ácido metacrílico-acrilato de etilo, citrato de trietilo, tal como hidróxido de sodio.

5

13. Formulación de clorhidrato de duloxetina resistente a jugos gástricos en forma de pellas con la siguiente estructura de pellas:

(i) un núcleo que se compone de clorhidrato de duloxetina en una matriz de celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona reticulada y manitol,

10 (ii) una capa protectora interna sobre la capa de ingrediente activo que presenta hidroxipropilmetilcelulosa, azúcar de caña y talco,

(iii) una capa de separación diferente de la capa protectora interna sobre la capa protectora interna, la cual presenta acetato-succinato de hidroxipropilmetilcelulosa, talco y citrato de trietilo, y

15 (iv) una capa resistente a jugos gástricos, diferente de la capa protectora interna y de la capa de separación, sobre la capa de separación, la cual presenta copolímero de ácido metacrílico-acrilato de etilo, citrato de trietilo, talco e hidróxido de sodio.

14. Forma galénica que contiene una preparación farmacéutica según una de las reivindicaciones 1 a 11 o una formulación de clorhidrato de duloxetina resistente a jugos gástricos según la reivindicación 12 o 13, donde la forma galénica es un comprimido o una cápsula, preferiblemente una cápsula y más preferiblemente una cápsula dura.

Fig. 1

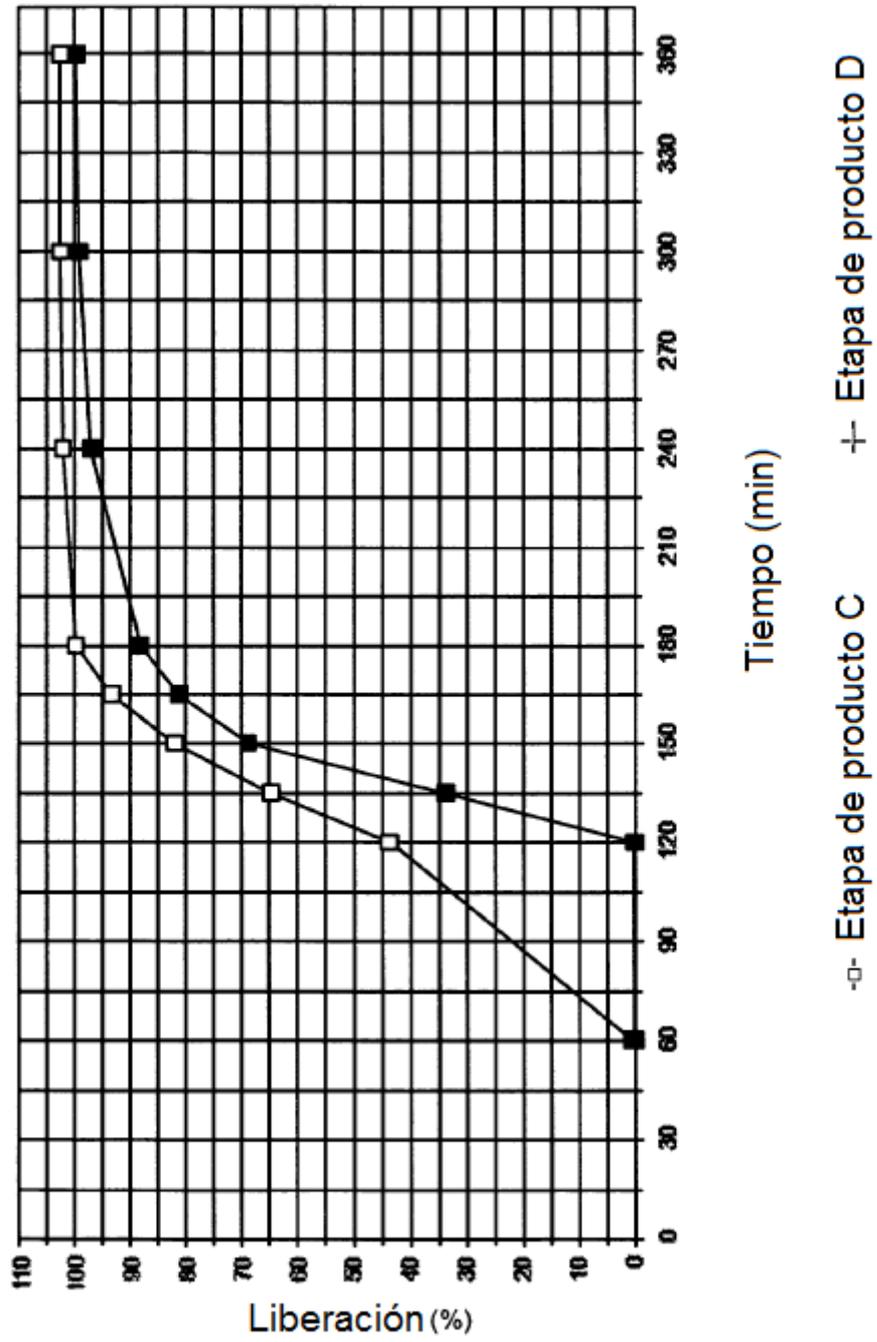
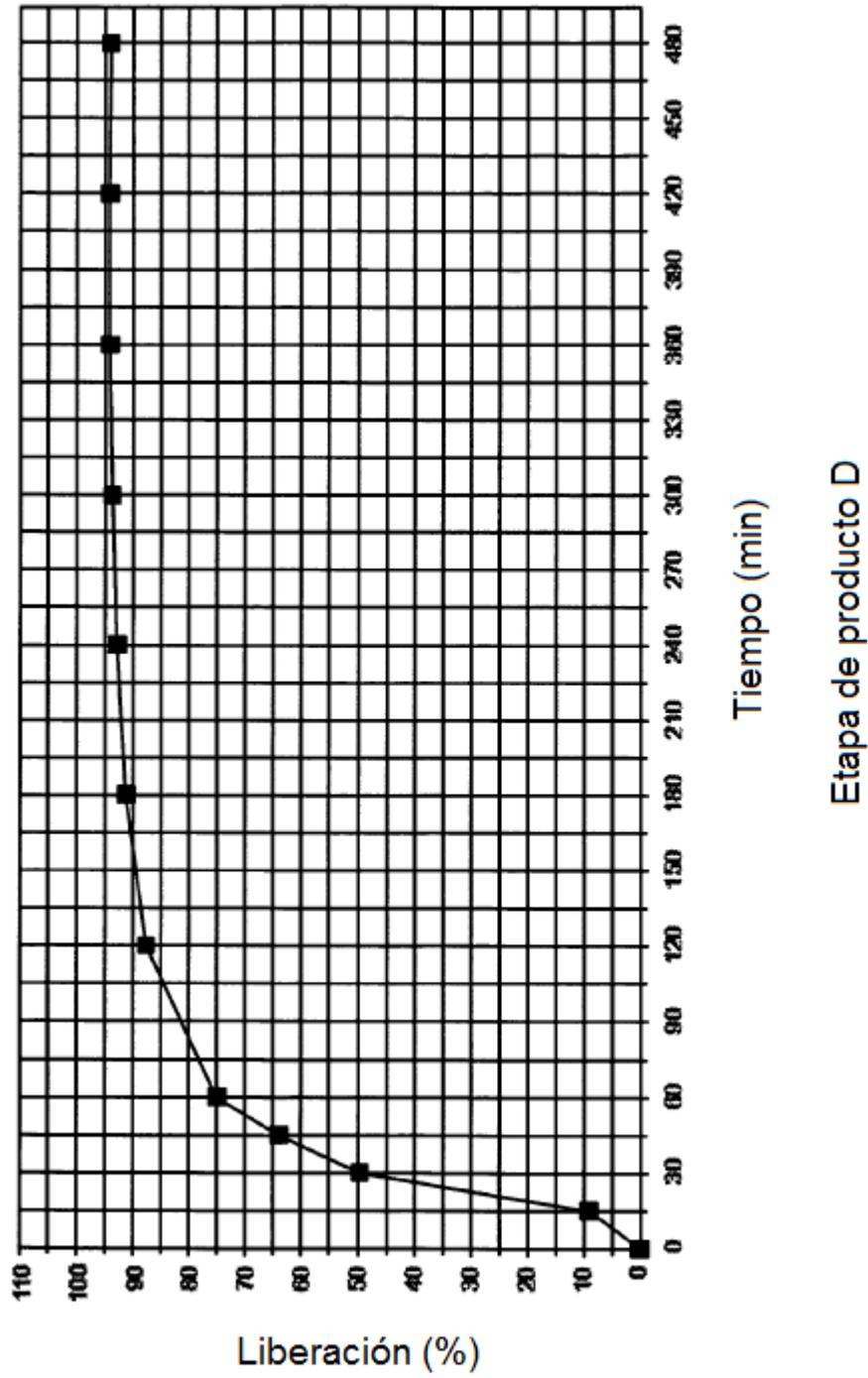


Fig. 2



Etapa de producto D