

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 814 965**

51 Int. Cl.:

A61K 9/48 (2006.01)

A61K 9/28 (2006.01)

A61K 31/381 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.04.2014 PCT/EP2014/001041**

87 Fecha y número de publicación internacional: **30.10.2014 WO14173516**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.04.2014 E 14718330 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.06.2020 EP 2988735**

54 Título: **Composición farmacéutica que comprende un inhibidor de recaptación dual y método para la preparación de la misma**

30 Prioridad:

23.04.2013 GR 20130100262

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

29.03.2021

73 Titular/es:

**PHARMATHEN S.A. (100.0%)
6, Dervenakion Str.
15351 Pallini Attikis, GR**

72 Inventor/es:

**KARAVAS, EVANGELOS;
KOUTRIS, EFTHIMIOS;
SAMARA, VASILIKI;
KOUTRI, IOANNA;
KALASKANI, ANASTASIA y
KAKOURIS, ANDREAS**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 814 965 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 que comprende un inhibidor de recaptación dual y método para la preparación de la misma

Campo técnico de la invención

5 La presente invención se refiere a una formulación farmacéutica estable para administración oral que contiene una cantidad de Duloxetina eficaz terapéuticamente o una sal aceptable farmacéuticamente de la misma y un método para la preparación de la misma.

Antecedentes de la invención

10 Los inhibidores de la recaptación de serotonina-noradrenalina (IRSN) son una clase de fármacos antidepresivos empleados en el tratamiento de la depresión mayor y otros trastornos del estado de ánimo. A veces también se emplean para tratar trastornos de ansiedad, el trastorno obsesivo compulsivo (TOC), el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH), el dolor neuropático crónico, el síndrome de fibromialgia (SFM) y para el alivio de los síntomas de la menopausia.

15 Los IRSN actúan y aumentan los niveles de dos neurotransmisores en el cerebro que se sabe que juegan un papel importante en el estado de ánimo. Específicamente, funcionan inhibiendo la recaptación de los neurotransmisores de serotonina y noradrenalina. Esto da como resultado un aumento en las concentraciones extracelulares de serotonina y noradrenalina y, por lo tanto, un aumento en la neurotransmisión. Esto contrasta con los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) más utilizados, que sólo actúan sobre la serotonina. Los estudios clínicos han demostrado que los IRSN son más eficaces que los ISRS.

20 La Duloxetina constituye uno de los inhibidores de la recaptación de serotonina-noradrenalina más comúnmente utilizados. Se emplea para tratar el trastorno depresivo mayor, el trastorno de ansiedad generalizada, el dolor neuropático periférico diabético y la fibromialgia.

25 El nombre químico de la Duloxetina es (+)-(S)-N-metil-3-(naftalen-1-iloxi)-3-(tiofen-2-il)propan-1-amina. La fórmula molecular es $C_{18}H_{19}NOS$ que corresponde a un peso molecular de 297,414. Es un polvo blanco a casi blanco. Duloxetina HCl es escasamente soluble en agua, libremente soluble en metanol, soluble en etanol anhidro y prácticamente insoluble en hexano.

Debido a su estructura química, la Duloxetina es propensa a la hidrólisis catalizada por ácidos, que da como resultado la formación de productos de degradación potencialmente dañinos y una disminución en la biodisponibilidad de la Duloxetina. El fármaco también es sensible a la hidrólisis del agua.

30 La patente EP-B-0693282 describe una formulación entérica de Duloxetina en forma de gránulos entéricos en donde la capa entérica comprende succinato de acetato de hidroxipropilmetilcelulosa.

La patente WO-A-2008/019712 describe una composición farmacéutica de Duloxetina en donde el núcleo está envuelto por un recubrimiento que comprende polímeros de metacrilato.

35 La patente WO-A-2008/077939 describe una composición farmacéutica granulada que comprende un núcleo que comprende Duloxetina y una capa de separación que comprende una sal inorgánica soluble en agua en forma de cristales.

La patente WO-A-2009/118756 describe mini comprimidos que comprenden un núcleo de Duloxetina, un recubrimiento de sellado sobre el núcleo, y un recubrimiento entérico sobre el recubrimiento de sellado. Los mini comprimidos se llenan en cápsulas.

40 Aunque cada una de las patentes anteriores representa un intento de superar los problemas de estabilidad asociados con las composiciones farmacéuticas que comprenden Duloxetina, todavía existe la necesidad de una composición farmacéutica estable que evite los problemas relacionados con la naturaleza intrínseca de la Duloxetina.

Compendio de la invención

45 Por lo tanto, un objeto de la presente invención es proporcionar una formulación de dosificación sólida oral estable para administración oral que contenga Duloxetina o una sal aceptable farmacéuticamente de la misma, como ingrediente activo, que supere las deficiencias de la técnica anterior y evite la degradación del fármaco en condiciones ácidas que proporcionan una velocidad de liberación uniforme y constante durante un período de tiempo prolongado.

50 Es otro objeto de la presente invención proporcionar una composición farmacéutica de liberación retardada para administración oral que comprende Duloxetina como ingrediente activo, que está biodisponible, con suficiente vida útil y buenas propiedades farmacotécnicas.

Otro objeto de la presente invención es proporcionar una forma de dosificación sólida para administración oral que contenga Duloxetina o una sal aceptable farmacéuticamente de la misma, que evite las desventajas de las formulaciones que comprenden ingredientes activos inestables químicamente.

5 Un objeto esencial de la presente invención es la selección de una capa de separación que permita una estabilización eficaz de la Duloxetina sin interferir con su liberación de la forma de dosificación.

Otro objeto esencial de la presente invención es elegir un recubrimiento entérico que comprenda un polímero u otro material que evite la desintegración prematura de Duloxetina en el ambiente ácido del estómago, evitando así la degradación de Duloxetina y promoviendo la liberación del fármaco en el intestino.

10 Un enfoque adicional de la presente invención es proporcionar una forma de dosificación de liberación retardada que contiene Duloxetina que se fabrica a través de un proceso rápido, simple y rentable.

15 De acuerdo con lo anterior, una primera realización de la invención proporciona una composición farmacéutica de liberación retardada para administración oral que comprende un núcleo de Duloxetina o una sal aceptable farmacéuticamente de la misma como ingrediente activo, una capa de separación sobre el núcleo en donde el espesor de la capa de separación es de 150-180 μm y una capa entérica sobre dicha capa de separación, en donde la composición farmacéutica está en forma de mini comprimidos llenados en una cápsula, y cada mini comprimido tiene un diámetro de aproximadamente 4 mm. Otra realización de la presente invención se refiere a un proceso de granulación en seco para la preparación de una forma de dosificación sólida de liberación retardada oral, en forma de mini comprimidos llenados en una cápsula, que comprende Duloxetina o una sal aceptable farmacéuticamente de la misma como ingrediente activo, que comprende:

- 20
- pesar y tamizar el principio activo y todos los excipientes;
 - mezclar el principio activo con al menos un excipiente inerte farmacéuticamente seleccionado de diluyentes, aglutinantes, auxiliares de compresión y desintegrantes hasta la completa homogeneidad;
 - añadir al menos un excipiente inerte farmacéuticamente seleccionado de deslizantes, lubricantes, saborizantes, captadores de agua, colorantes y edulcorantes y mezclar hasta la uniformidad;
- 25
- comprimir el gránulo obtenido en mini comprimidos de aproximadamente 4 mm de diámetro;
 - aplicar una capa de separación que comprende un agente de recubrimiento soluble en agua, en donde el espesor de la capa de separación es de 150-180 μm ;
 - aplicar una capa entérica que comprende un agente de recubrimiento entérico sobre la capa de separación; y
 - llenar cápsulas con los mini comprimidos obtenidos.

30 Las realizaciones preferidas de la presente invención se exponen en las reivindicaciones dependientes 2 a 5.

Otros objetos y ventajas de la presente invención serán evidentes para los expertos en la técnica a la vista de la siguiente descripción detallada. Sin embargo, la invención está definida por las reivindicaciones. Cualquier materia que quede fuera del alcance de las reclamaciones se proporciona sólo con fines informativos.

Descripción detallada de la invención

35 Para los fines de la presente invención, una composición farmacéutica que comprende Duloxetina se considera "estable" si dicho ingrediente se degrada menos o más lentamente que por sí solo y/o en composiciones farmacéuticas conocidas.

40 Como ya se mencionó, el objetivo principal de la presente invención es proporcionar una composición de liberación retardada de Duloxetina o una sal aceptable farmacéuticamente de la misma que sea simple de fabricar, biodisponible, rentable, estable y que posea buenas propiedades farmacotécnicas y de linealidad.

45 Una de las principales desventajas de la Duloxetina es el hecho de que es susceptible a la degradación/hidrólisis y dicha tendencia se fortalece cuando se formula y se mezcla con excipientes. La Duloxetina es inestable en disolución a valores de pH inferiores a 2,5; por lo tanto, se degrada en el ambiente gástrico del estómago. La hidrólisis ácida de su enlace de éter da como resultado alcohol de tienilo y 1-naftol. La hidrólisis no es deseable ya que el 1-naftol tiene propiedades tóxicas. Por otra parte, el proceso de fabricación de las formas de dosificación de Duloxetina debe seleccionarse con mucho cuidado debido a la sensibilidad de la Duloxetina a la hidrólisis del agua. Por consiguiente, el proceso de granulación en seco se eligió finalmente como el proceso de fabricación preferido.

50 Las principales ventajas del proceso de granulación en seco son que se requiere menos equipo y espacio. Además, dicho proceso elimina la necesidad de una disolución aglutinante, un equipo de mezcla pesado y una etapa de secado para la granulación húmeda que requiere de mucho tiempo.

La composición farmacéutica de la presente invención se caracteriza por propiedades fisicoquímicas adecuadas para la formulación de comprimidos mediante compresión directa, velocidad de liberación adecuada del ingrediente activo (Duloxetina o sales de la misma) y estabilidad de almacenamiento, al emplear excipientes que prácticamente evitan la tendencia a interaccionar con el ingrediente activo y que posee buenas propiedades de compresibilidad.

5 El objetivo de la presente invención es proporcionar un medicamento de liberación retardada en forma de una cápsula de gelatina dura llena de mini comprimidos. El uso de mini comprimidos es beneficioso porque se logra fácilmente la linealidad farmacotécnica entre la resistencia y la formulación mediante la incorporación de una o más de los mini comprimidos en la cápsula. La linealidad es muy deseada en la industria farmacéutica por razones de fabricación, farmacocinéticas y económicas.

10 La fabricación de comprimidos es el método de producción elegido porque es más rápido, más fácil, agrega menos etapas al proceso y es el más económico. Además, el método de fabricación de comprimidos asegura un alto rendimiento de producción, al contrario de la fabricación de gránulos donde la pérdida de producción es generalmente mucho mayor. Además, los sistemas de partículas múltiples son extremadamente complejos de producir, requieren de grandes cantidades de excipientes y múltiples etapas de fabricación. La técnica de extrusión-esferonización, que es el proceso común de fabricación de gránulos, requiere una gran cantidad de aglutinante líquido para lograr una masa plástica húmeda. Se elimina el riesgo de una dosis alta accidental debido al posible agrietamiento del recubrimiento o el recubrimiento no uniforme de las partículas de formas de dosis múltiples particulares. En consecuencia, según la presente invención, la forma de dosificación terminada está en forma de mini comprimidos con recubrimiento entérico dentro de una cápsula de gelatina dura.

20 Los recubrimientos entéricos se han utilizado durante muchos años para detener la liberación del fármaco de las formas de dosificación ingeribles por vía oral. Cuando se tragan tales formas de dosificación, viajan por el esófago hasta el estómago. En el estómago se agitan y giran en secreciones digestivas altamente ácidas. Si queda algo de ellos, pasará a través del duodeno hasta el intestino delgado. El recubrimiento entérico protege las formas de dosificación ingeribles por vía oral de los ambientes ácidos del estómago y les permite descomponerse fácilmente en los jugos pancreáticos en el duodeno.

Sin embargo, el uso de polímeros gástricos en la formulación entérica da lugar a varios problemas con respecto a la estabilidad de la Duloxetina. Dado que los recubrimientos gástricos utilizados convencionalmente contienen grupos funcionales ácidos, pueden causar degradación de la Duloxetina catalizada por ácido. Además, se ha demostrado que la Duloxetina reacciona con algunos de estos recubrimientos para formar aductos de amida. Estas interacciones reducen la potencia del fármaco y pueden alterar las características físicas del recubrimiento. Para eliminar tales interacciones, la presente invención emplea una capa de separación entre el núcleo que comprende Duloxetina y el recubrimiento entérico para evitar el contacto entre Duloxetina y los polímeros en el recubrimiento entérico.

30 La función de la capa de separación es proporcionar una base lisa para la aplicación de la capa entérica, prolongar la resistencia a las condiciones ácidas, mejorar la estabilidad al inhibir cualquier interacción entre el fármaco y el polímero entérico, y finalmente mejorar la estabilidad al proteger el fármaco de la exposición a la luz.

35 La capa de separación está compuesta preferiblemente de una sustancia (o una mezcla de sustancias) que no reacciona con el núcleo que comprende Duloxetina o una sal aceptable farmacéuticamente de la misma ni afecta negativamente la biodisponibilidad o liberación de Duloxetina. Ejemplos típicos de tales sustancias que se pueden emplear, en la capa de separación incluyen azúcares, celulosas y derivados de celulosa, tales como hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, etilcelulosa, y similares. La capa de separación se puede aplicar sobre el núcleo empleando cualquier técnica conocida. Estas técnicas incluyen, por ejemplo, recubrimiento en polvo, pulverización, recubrimiento en cubeta, y similares.

40 Los agentes de recubrimiento solubles en agua de la capa de separación están presentes en la composición preferida de la presente invención en una cantidad de más del 5% (p/p) y menos del 8% (p/p). Lo más preferiblemente, están presentes en una cantidad del 6,5% (p/p).

Otro aspecto importante de la capa de separación es su espesor que influye en el rendimiento del producto de dos maneras: a) La capa gruesa mejora el aislamiento, dando como resultado una mejor estabilidad. b) La capa de separación minimiza la interacción física del polímero gástrico ácido y el ingrediente activo, Duloxetina, dando como resultado la disolución completa del fármaco. El espesor de la capa de separación es 150-180 μm , más preferiblemente 170 μm .

45 La capa entérica se aplica sobre la capa de separación y comprende materiales entéricos seleccionados de ftalato de acetato de celulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, succinato de acetato de hidroxipropilmetilcelulosa, polimetacrilatos, ftalato de acetato de polivinilo, polímeros de ácido acrílico, y similares. La realización preferida de la presente invención comprende succinato de acetato de hidroxipropilmetilcelulosa, porque los estudios de compatibilidad han demostrado que es el polímero entérico más compatible con el fármaco, la Duloxetina. La capa entérica se puede aplicar empleando una de las técnicas convencionales de recubrimiento por pulverización: tambor perforado, recubrimiento de lecho fluido de pulverización inferior, recubrimiento de lecho fluido de pulverización superior o procesador de rotor. Los agentes de recubrimiento entérico de la capa entérica están presentes en la

composición preferida de la presente invención en una cantidad de más del 8% (p/p) y menos del 12% (p/p). Lo más preferiblemente, están presentes en una cantidad del 10% (p/p).

5 Tanto los recubrimientos separadores como los entéricos de las composiciones farmacéuticas de la presente invención también pueden contener uno o más ingredientes adicionales seleccionados de plastificantes, colorantes u otros excipientes para facilitar la formación de un recubrimiento.

Según las propiedades deseadas de la composición, se puede seleccionar cualquier número de ingredientes para formar el núcleo de la composición, en solitario o en combinación, en base a sus usos conocidos en la preparación de composiciones en forma de dosificación sólida.

10 Dichos ingredientes pueden incluir, pero no se limitan a, diluyentes, aglutinantes, auxiliares de compresión, desintegrantes, deslizantes, lubricantes, saborizantes, captadores de agua, colorantes y edulcorantes. Cualquier excipiente opcional debe ser compatible con el principio activo para que no interfiera con él en la composición.

15 Los diluyentes pueden ser, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio dibásico, fosfato de calcio tribásico, sulfato de calcio, celulosa microcristalina, celulosa silicificada microcristalina, celulosa en polvo, dextratos, dextrosa, fructosa, lactitol, lactosa anhidra, lactosa monohidrato, lactosa dihidrato, lactosa trihidrato, manitol sorbitol, almidón, almidón pregelatinizado, sacarosa, talco, xilitol, manitol, maltosa, maltitol.

20 Los aglutinantes pueden ser, por ejemplo, mucílago de acacia, ácido algínico, carbómero, carboximetilcelulosa cálcica, carboximetilcelulosa sódica, celulosa microcristalina, celulosa en polvo, celulosa de etilo, gelatina, glucosa líquida, goma guar, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, maltodextrina, metilcelulosa, polidextrosa, óxido de polietileno, povidona, alginato de sodio, pasta de almidón, almidón pregelatinizado y sacarosa.

25 Los desintegrantes pueden ser, por ejemplo, ácido algínico, dióxido de carbono, carboximetilcelulosa cálcica, carboximetilcelulosa sódica, celulosa microcristalina, celulosa en polvo, croscarmelosa sódica, crospovidona, docusato sódico, goma guar, hidroxipropilcelulosa, metilcelulosa, polacrilina potásica, poloxámero, povidona, alginato sódico, carbonato de glicina sódica, laurilsulfato de sodio, almidón glicolato de sodio, almidón, almidón pregelatinizado.

Los deslizantes pueden ser, por ejemplo, silicato de calcio, celulosa en polvo, almidón, talco y los lubricantes se pueden seleccionar de estearato de magnesio, polietilenglicol 4000, polietilenglicol 6000, laurilsulfato de sodio, almidón, talco.

30 Se ensayaron varias composiciones de liberación retardada que comprenden diferentes excipientes como se presenta en los siguientes ejemplos para conseguir las propiedades óptimas con respecto a los objetivos de la presente invención.

Ejemplos

Tabla 1: Composiciones cualitativas y cuantitativas 1 a 5

Ingredientes	1	2	3	4	5
	%				
Fase interna					
Duloxetina	20,00	20,00	20,00	20,00	20,00
Duloxetina HCl	22,44	22,44	22,44	22,44	22,44
Manitol	21,71	-	-	-	-
Lactosa	-	21,71	-	-	-
Almidón 1500	-	-	21,71	21,71	29,45
Celulosa microcristalina (CCM)	50,35	50,35	50,35	50,35	38,10
Hidroxipropilcelulosa (HPC)	-	-	4,50	-	-
Polivinilpirrolidona (PVP)	4,50	4,50	-	4,50	4,50

ES 2 814 965 T3

	Fase Externa					
	Talco	1,00	1,00	1,00	1,00	1,50
	Estearato de magnesio	-	-	-	-	1,00
5	Aerosil	-	-	-	-	1,50
	Fumarato de estearilo de sodio	-	-	-	-	1,50
	Total	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00
	Recubrimiento de separación					
	Opadry II Blanco OY-LS 28908	6,00	6,00	6,00	6,00	6,50
10	Recubrimiento entérico					
	Succinato de acetato HPMC	10,00	10,00	10,00	10,00	10,00

15 El proceso de fabricación para la preparación de cada una de las composiciones 1 a 5 comprende las siguientes etapas:

- Los materiales que están presentes en las fases internas y externas se pesan y tamizan;
- Los ingredientes de la fase interna se mezclan hasta la completa uniformidad del polvo;
- En la mezcla resultante de la etapa anterior, se añaden excipientes de fase externa y se mezclan hasta la uniformidad completa;
- 20 - El gránulo obtenido se comprime en comprimidos de aproximadamente 4 mm de diámetro;
- La capa de separación se aplica sobre el núcleo de los mini comprimidos;
- La capa entérica se aplica sobre la capa de separación;
- Las cápsulas de gelatina dura se llenan con los mini comprimidos.

25 Se siguió un proceso de fabricación de compresión directa para todas las formulaciones ensayadas (Composición 1 a 5) debido a la sensibilidad de la Duloxetina a la hidrólisis del agua.

30 Las composiciones 1 a 3 difieren de la 4 y 5 en los excipientes que forman el núcleo de los mini comprimidos. Más específicamente, la composición 1 comprende manitol y la composición 2 lactosa en lugar de almidón contenido en las composiciones 4 y 5, mientras que la composición 3 comprende hidroxipropilcelulosa en lugar de polivinilpirrolidona. Además, la fase externa de la composición 5 comprende además del talco también estearato de magnesio, aerosil y estearilfumarato de sodio. El espesor de la capa de separación era el mismo para todas las formulaciones (aproximadamente 170 µm), mientras que para la composición 4 el espesor de la capa de separación era diferente (aproximadamente 60 µm). La composición 4 no está de acuerdo con la invención.

35 Las cinco composiciones se ensayaron para la liberación del principio activo a 100 rpm, el cambio de los medios de disolución a las dos horas desde el tampón con un valor de pH de 1,2 a 6,8. En la tabla 2 de a continuación, las composiciones 1 a 3 y 5 demostraron velocidades de disolución satisfactorias. Sin embargo, la composición 4 no proporcionó resultados aceptables. Esto se atribuye al espesor de la capa de separación.

ES 2 814 965 T3

Tabla 2: Resultados comparativos de disolución de las Composiciones 1 a 5 (Comp. 1 a 5)

TIEMPO (minutos)	Comp.1	Comp.2	Comp.3	Comp.4	Comp.5
0	0	0	0	0	0
60	0	0	0	0	0
120	1,4%	0,4%	0,9%	1,7%	0,4%
135	8,9%	36,3%	58,9%	12,4%	54,1%
150	67,5%	95,3%	94,3%	30,1%	95,8%
165	80,1%	99,2%	96,3%	44,9%	96,8%
180	87,7%	99,4%	97,8%	57,3%	97,1%
210	98,0%	98,5%	98,0%	73,3%	98,0%

5 Las composiciones 1 a 3 y 5 se ensayaron por sus características físicas y la viabilidad de la producción a gran escala. La composición 5 se seleccionó finalmente como la formulación preferida ya que los mini comprimidos mostraron mejores características físicas, tales como las propiedades de flujo del volumen y la dureza en comparación con las composiciones 1 a 3.

10 Finalmente, la composición 5 se ensayó con respecto al objeto más importante de la presente invención que es preparar un producto con estabilidad aceptable. Por esta razón, las cápsulas de la composición 5 se expusieron a condiciones normales e intermedias (Tabla 3) durante seis meses. En condiciones normales (25°C / HR: 60%) e intermedias (30°C / HR: 65%) el producto parecía química y físicamente estable. No hubo cambios significativos en el ensayo de sustancia activa, así como en cualquier otro parámetro ensayado.

Tabla 3: Datos de estabilidad de la composición 5, a los 6 meses en condiciones normales e intermedias.

		25°C/HR 60%	30°C/HR 65%
Impurezas	LÍMITE		
IMP B	<i>NMT 0,20%</i>	0,05	0,04
IMP C	<i>NMT 0,20%</i>	0,14	0,14
IMP E	<i>NMT 0,20%</i>	ND	0,05
IMP F	<i>NMT 0,10%</i>	0,01	0,01
IMP D	<i>NMT 0,20%</i>	0,01	0,01
IMP G	<i>NMT 0,10%</i>	ND	ND
TOTAL DESCONOCIDO	<i>NMT 0,50%</i>	0,16	0,22
TOTAL	<i>NMT 1,5%</i>	0,37	0,47

REIVINDICACIONES

- 5 **1.** Una composición farmacéutica de liberación retardada para administración oral que comprende un núcleo de Duloxetina o una sal aceptable farmacéuticamente de la misma como ingrediente activo, una capa de separación sobre el núcleo en donde el espesor de la capa de separación es de 150-180 μm y una capa entérica sobre dicha capa de separación, en donde la composición farmacéutica está en forma de mini comprimidos rellenos en una cápsula, y cada mini comprimido tiene un diámetro de aproximadamente 4 mm.
- 2.** La composición farmacéutica según la reivindicación 1, en donde la capa de separación comprende un agente de recubrimiento soluble en agua seleccionado de azúcares, celulosas y derivados de celulosa, tales como hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, etilcelulosa y combinaciones de los mismos.
- 10 **3.** La composición farmacéutica según la reivindicación 1, en donde la capa entérica comprende un agente de recubrimiento entérico seleccionado de ftalato de acetato de celulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, succinato de acetato de hidroxipropilmetilcelulosa, polimetacrilatos, ftalato de acetato de polivinilo, polímeros de ácido acrílico y combinaciones de los mismos.
- 15 **4.** La composición farmacéutica según cualquier reivindicación precedente, en donde la capa de separación y/o entérica comprende al menos un excipiente adicional seleccionado de plastificantes y/o colorantes.
- 5.** La composición farmacéutica según cualquier reivindicación precedente, en donde el núcleo comprende al menos un excipiente inerte farmacéuticamente seleccionado de diluyentes, aglutinantes, auxiliares de compresión, desintegrantes, deslizantes, lubricantes, saborizantes, captadores de agua, colorantes y edulcorantes.
- 20 **6.** Un proceso de granulación en seco para la preparación de una forma de dosificación sólida de liberación retardada oral, en forma de mini comprimidos rellenos en una cápsula, que comprende Duloxetina o una sal aceptable farmacéuticamente de la misma como ingrediente activo, que comprende:
- pesar y tamizar el principio activo y todos los excipientes;
 - mezclar el principio activo con al menos un excipiente inerte farmacéuticamente seleccionado de diluyentes, aglutinantes, auxiliares de compresión y desintegrantes hasta la homogeneidad completa;

25 - añadir al menos un excipiente inerte farmacéuticamente seleccionado entre deslizantes, lubricantes, saborizantes, captadores de agua, colorantes y edulcorantes, y mezclar hasta la uniformidad;

 - comprimir el gránulo obtenido en mini comprimidos de aproximadamente 4 mm de diámetro;
 - aplicar una capa de separación que comprende un agente de recubrimiento soluble en agua, en donde el espesor de la capa de separación es de 150-180 μm ;

30 - aplicar una capa entérica que comprende un agente de recubrimiento entérico sobre la capa de separación; y

 - llenar las cápsulas con los mini comprimidos obtenidos.