

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

ABOGADOS

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMER
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-071892- -00015-0000

Fecha: 2013-10-31 14:21:56 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 412 REPOSPRESRECU Folios: 14

Re: PI.-SYNTHON B.V.-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional
PCT para "PELLETS DE TAMSULOSINA PARA COMBINACIÓN DE
DOSIS FIJA".-Clase A61K 9/50.-Expediente número 11-071.892.-

Yo, **ALICIA LLOREDA RICAURTE**, mayor, vecina de esta ciudad, identificada con la cédula de ciudadanía número 39.690.713 de Usaquén, Representante Legal en Bogotá para todos los asuntos relacionados con la Propiedad Industrial de la sociedad **SYNTHON B.V.**, organizada y existente de conformidad con las leyes de Países Bajos, domiciliada en Nijmegen, Países Bajos, atentamente manifiesto a usted que interpongo **RECURSO DE REPOSICIÓN** contra la Resolución Número **55302**, dictada por el señor Superintendente de Industria y Comercio el 18 de Septiembre de 2013, en cuanto hace a la negación del privilegio de patente de invención para la solicitud en referencia, por una supuesta falta de **Nivel Inventivo** de dicha solicitud.

I. FUNDAMENTOS DE DERECHO

Me permito manifestar ante ese Despacho que mi mencionado Recurso de Reposición encuentra fundamento en que el contenido de la Resolución Número **55302** evidencia que durante el examen técnico realizado a la solicitud denegada de ninguna manera se consideró en su verdadera dimensión el alcance e importancia de la forma de dosificación de combinación que es objeto de la invención allí reclamada.

Es así que, a pesar de los argumentos proporcionados por el solicitante en el memorial de Julio 30 de 2013 (en respuesta al Oficio No. **8229**), en la Resolución impugnada ese Despacho mantiene las objeciones frente al Nivel Inventivo de la invención, afirmando categóricamente lo siguiente:

"... una persona del oficio normalmente versada en la materia, incluiría dutasteride en forma separada en formas de dosificación de tamsulosina que se dan a conocer en D1, esperando el lograr formas de dosificación de combinación de dosis fija de la reivindicación 1 de la solicitud estudiada.

En consecuencia, es obvio para la persona del oficio normalmente versada en la materia referirse a las enseñanzas divulgadas en el documento D2, con el fin de lograr una tasa de liberación confiable, una forma de dosificación estable y donde los fármacos no pierdan sus propiedades en composiciones farmacéuticas orales de tamsulosina clorhidrato descritas en el documento D1, para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud. Por lo cual la reivindicación 1 no tiene nivel inventivo”

En vista de lo anterior, a continuación me permito brindar argumentos técnicos que no sólo demostrarán a ese Despacho que la presente invención sí cumple con el requisito de Nivel Inventivo exigido por el Artículo 18 de la Decisión 486 de 2000, sino que además establecerán que el análisis realizado es incorrecto, toda vez que se interpreta de manera errónea tanto la invención como el arte previo; constituyéndose por lo tanto la negación de la solicitud en una clara violación al mencionado Artículo 18 de la Decisión Andina 486 de 2000.

1. MODIFICACIONES AL CAPÍTULO REIVINDICATORIO.

Antes de entrar a discutir los argumentos que demuestran la patentabilidad de la presente solicitud me permito manifestar que el solicitante, al amparo de lo estipulado por el Artículo 34 de la Decisión Andina 486 de 2000, ha modificado la solicitud presentando un capítulo reivindicatorio modificado, que reemplaza al actualmente presentado, el cual delimita más claramente el objeto de la reclamación, haciendo que sean aún más evidentes las características distintivas de la invención.

En conexión con las señaladas modificaciones, me permito resaltar que estas no se constituyen de ninguna manera en una ampliación del alcance de la solicitud, tal como fue originalmente presentada, toda vez que tienen como único fin definir de manera más precisa la forma de dosificación de combinación que es objeto de la invención, plenamente sustentada dentro las enseñanzas de la descripción de la solicitud, tal como se expondrá a continuación:

- **Reivindicación 1.** La materia reclamada en la reivindicación 2 actualmente presentada, ha sido incluida en la reivindicación 1, de manera que la forma de dosificación de combinación queda aún más claramente definida.
- **Reivindicación 2.** Ha sido eliminada del capítulo reivindicatorio.
- **Reivindicaciones 3 a 12 (Nuevas Reivindicaciones 2 a 11).** Corresponden a las actualmente presentadas cuya dependencia ha sido adaptada a la nueva numeración.

Es así como, el capítulo reivindicatorio modificado está constituido por **11 reivindicaciones** las cuales enfocan la reclamación en las realizaciones preferidas de la invención.

En vista de este hecho, y a la luz de la facultad que la Decisión Andina 486 otorga al solicitante mediante las disposiciones que establece el Artículo 34 de la misma:

"Artículo 34.- El solicitante de una patente podrá pedir que se modifique la solicitud en cualquier momento del trámite. La modificación no podrá implicar una ampliación de la protección que correspondería a la divulgación contenida en la solicitud inicial.

Del mismo modo, se podrá pedir la corrección de cualquier error material."
(Énfasis añadido)

Resulta claro que la presentación del mencionado capítulo reivindicatorio modificado está amparada bajo la legislación Andina, y por lo tanto muy comedidamente solicito a ese Despacho tener en consideración dicho capítulo reivindicatorio modificado en su análisis del presente Recurso.

2. PRINCIPALES CARACTERÍSTICAS DE LA INVENCION DENEGADA

Ahora bien, con el fin de contextualizar los motivos por los cuales ese Despacho realiza una incorrecta valoración y evaluación del arte previo y de la invención, me permito señalar a continuación las principales características y ventajas técnicas de la materia revelada en la solicitud de patente negada.

Dicha solicitud se relaciona con una forma de dosificación de combinación que comprende una dosis de tamsulosina físicamente separada de una dosis de dutasteride o finasteride, donde dicha forma de dosis de combinación comprende una cápsula interna cargada por dutasteride o finasteride y una cápsula externa que cubre completamente la cápsula interna, y en donde el espacio entre la cápsula interna y la cápsula externa está llena con la dosis de tamsulosina en la forma de una población de pellets, en donde dichos pellets comprenden un núcleo que comprende clorhidrato de tamsulosina disperso uniformemente en una matriz de núcleo vehículo, y una capa de recubrimiento libre de tamsulosina que comprende un polímero acrílico resistente a ácido, donde:

(i) dichos pellets en la población tienen un tamaño de menos de 1.4 mm y, ventajosamente, al menos 90% de los pellets tienen un tamaño mayor de 0.30 mm; y

(ii) un contenido promedio de clorhidrato de tamsulosina en la población de pellets está entre 0.15 - 3.00 por ciento en peso, calculado sobre una base de pellet seco,

Tal que el perfil de liberación de la disolución, cuando se mide como una pluralidad de pellets, implica que menos del 25% de tamsulosina es liberado durante las primeras dos horas en fluido gástrico simulado usando el método de canasta de Ph. Eur. a 100 RPM, y es del 30-65% de la tamsulosina en una hora, y/o más del 80% de la tamsulosina en seis horas en un buffer fosfato de pH 6,8, usando el método de canasta de Ph. Eur. a 100 rpm.

En conexión con lo anterior me permito resaltar que estas características particulares le brindan a la forma de dosificación de combinación de la invención propiedades mejoradas tales como (1) tamaño menor de pellet con una carga superior de tamsulosina (2) capsulas exteriores más pequeñas que proporcionan la misma dosis de los dos activos dutasterida o finasteride y tamsulosina (3) alto grado de libertad para el ajuste de la composición cualitativa y cuantitativa de la matriz de pellets para la obtención de un perfil de liberación deseado.

En este sentido me permito resaltar que estas propiedades ventajosas de la forma de dosificación de combinación de la invención de ninguna manera resultan evidentes a partir del estado del arte.

3. CONSIDERACIONES TÉCNICAS FRENTE A LAS ENSEÑANZAS DEL ARTE PREVIO.

Habiendo ya contextualizado el objeto y el impacto que tiene la solicitud denegada, me permito reiterar que la forma de dosificación de combinación que es objeto de dicha solicitud es a todas luces inventiva con respecto a las enseñanzas del arte previo citado en la Resolución Número **55302**, esto es, los documentos **WO2004043449 (D1)** y **WO2006055659 (D2)**.

Con el fin de demostrar este hecho, a continuación me permito exponer las principales razones que harían que la persona versada en la materia no pudiera de ninguna forma obtener la materia reclamada en la solicitud denegada partiendo de los citados documentos D1 y D2, evidenciando así la incorrecta interpretación que

realiza ese Despacho del arte previo, interpretación que lo lleva a concluir de forma errónea con respecto a la patentabilidad de la solicitud.

Consideraciones técnicas acerca de los documentos D1 y D2.

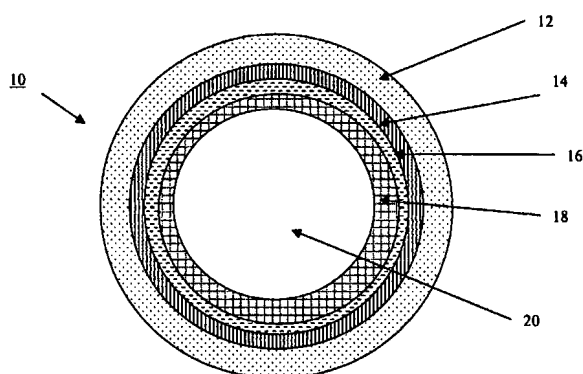
En primer lugar me permito señalar que, a partir de la atenta lectura del **documento D1** es claro que dicha anterioridad divulga una forma de dosificación farmacéutica que comprende una pluralidad de pellets que contienen tamsulosina, pero de ninguna manera divulga o sugiere una forma de dosificación de combinación, que comprenda una dosis de tamsulosina físicamente separada de una dosis de dutasteride o finasteride.

Con base en lo anterior es claro que, a partir de las enseñanzas del documento D1, solo o en combinación, no es posible derivar de manera obvia el objeto de la presente invención, teniendo en cuenta que el documento D1 no divulga ni sugiere una forma de dosificación combinada.

De otra parte, el **documento D2** se refiere a una forma de dosificación en cápsula, que comprende perlas multicapas, las cuales contienen en una de sus capas intermedias al principio activo tamsulosina, en combinación con capsulas de gel suave que comprenden dutasteride en dosis fija.

De manera más específica, las perlas de tamsulosina de D2 tienen un núcleo central no granulado o esfera (Indicada en la figura 1 de D2 por el número 20), el cual es recubierto por una estructura multicapa que comprende el principio activo.

Por lo tanto, a partir de la atenta lectura de las enseñanzas de D2 es evidente que la forma de dosificación de D2 es completamente diferente a la forma de dosificación en combinación que se plantea en la presente solicitud, más aún si se tiene presente que en la presente invención los **pellets de tamsulosina tienen un núcleo que contiene tamsulosina y una capa de recubrimiento libre de tamsulosina**, mientras que **D2 divulga lo contrario, es decir una forma de dosificación en forma de perlas o esferas multicapas de tamsulosina, las cuales comprenden un núcleo libre de tamsulosina y al menos una capa de recubrimiento que contiene tamsulosina.**



La capa indicada como **18** es la que contiene el fármaco.

La esfera (núcleo) indicada como **20** está libre de fármaco.

Figura 1 de D2

En conexión con lo anterior, es de gran importancia tener en cuenta que el documento D2 divulga en su tabla de la página 31, dicha forma de dosificación de dosis fija que comprende una cápsula externa con perlas de tamsulosina en su interior, a la cual se le adiciona una cápsula de gelatina blanda que contiene dutasteride.

En dicha tabla se muestra que la cápsula externa es de tamaño 00, la cual es una cápsula muy grande, con un diámetro de 23.3 mm (Ver Tabla anexa: Capsugel® Coni-Snap® Capsule Size Information). Sin embargo, en el caso de D2 es necesario el uso de cápsulas tan grandes debido a que debe contener en su interior a las perlas de tamsulosina.

Por el contrario, tal y como lo demuestran los ensayos que se anexan (Ver anexo: Ensayos realizados por el Solicitante en los cuales se detalla la preparación de una forma de dosificación de combinación de tamaño 2el, de acuerdo con la presente invención), cuando se usan los pellets de tamsulosina, tal y como se definen en la presente invención, puede ser usada una cápsula externa más pequeña, es decir una cápsula de tamaño 2el, la cual tiene un diámetro de 19.3 mm, el cual comparado con el diámetro de las cápsulas 00 23.3 mm es evidentemente más pequeño.

En este sentido es oportuno aclarar que, el empleo de un sistema de pellets en reemplazo de una forma de dosificación en perlas o esferas multicapas, proporciona un mayor volumen para la incorporación de la sustancia activa. Esto significa que el pellet por unidad de volumen puede contener más principio activo. Por lo tanto, para una misma cantidad de tamsulosina, una forma de dosificación en pellet tendrá un diámetro menor que una forma de dosificación en perlas o esferas, lo cual resulta en una ventaja significativa asociada al tamaño, en donde la forma y el tamaño de la cápsula externa puede ser más pequeño, lo que resulta directamente beneficioso sobre la conveniencia en la administración oral.

JOSE LLORED A CAMACHO & CO.Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

Por otro lado, el uso de pellets en donde la tamsulosina está homogéneamente dispersa en el núcleo, evita el uso de esferas o núcleos no granulados, de manera que el proceso de elaboración de un pellet de este tipo es mucho más fácil que el proceso de elaboración de perlas o esferas multicapas en donde se debe controlar el espesor de cada una de las capas que la conforman. Es decir, aunque tales perlas o esferas multicapas de D2 poseen una velocidad de liberación adecuada, resultan tecnológicamente más difíciles de producir.

Así mismo, la matriz homogénea de pellets permite un alto grado de libertad para el ajuste de la composición cualitativa y cuantitativa del pellet para la obtención de un perfil de liberación deseado después de administración oral y la liberación en la cápsula externa.

Teniendo en cuenta todo lo anterior, es evidente que no es posible derivar de manera obvia el objeto de la presente solicitud debido a que el documento D2 solamente se relaciona con perlas o esferas multicapas de tamsulosina y no brinda ninguna enseñanza o sugerencia para remplazar dichas perlas con cualquier otra formulación y mucho menos con pellets de tamsulosina como los de la presente invención.

Cabe entonces preguntarse: ¿podría D2 sugerir al experto medio en la materia, que cuando las perlas de tamsulosina son remplazadas por los pellets de tamsulosina de la invención, se necesita una cápsula externa más pequeña para contener los mismos 0.4mg de tamsulosina, debido a que un pellet como el de la invención comprende más cantidad de tamsulosina por unidad de volumen que una perla o esfera multicapa?

En conexión con lo anterior me permito muy respetuosamente señalar que en su análisis de Nivel Inventivo de la solicitud en estudio ese Despacho incurre en lo que dentro del ámbito de las patentes se conoce como "hindsight", o análisis "Ex post facto", toda vez que conociendo de antemano la invención selecciona partes específicas de las enseñanzas contenidas dentro de los documentos citados, agrupándolas de una manera particular y modificándolas de forma que permitan obtener los compuestos reclamados por la presente solicitud, pasos que de ningún modo podrían ser evidentes para la persona versada en la materia en el momento en el cual se desarrolló la invención.

En este sentido vale la pena resaltar que al tener conocimiento de la invención es de esperarse que dichas selección, agrupación y modificaciones particulares de las enseñanzas de D1 y D2 parezcan obvias, toda vez que ya se sabe de antemano que efectivamente estos elementos en combinación resuelven el problema planteado; sin embargo, esta información no era conocida por el inventor en el momento de

desarrollar la invención, por lo que no podría tener certeza de la utilidad de realizar estos pasos.

En vista de lo anterior, dado que la única motivación que tendría la persona versada en la materia de reunir y modificar estas características particulares reveladas en el arte previo sería la misma invención como ha sido revelada, es evidente el Nivel Inventivo que conlleva dicha solicitud.

4. REQUISITOS EXIGIDOS POR EL ARTÍCULO 18, LA EVALUACIÓN DEL NIVEL INVENTIVO DE UNA SOLICITUD DE PATENTE.

Dentro del contexto de los argumentos discutidos anteriormente, me permito señalar que el Artículo 18 de la Decisión Andina 486 de 2000 exige de forma manifiesta que la invención no debe resultar obvia ni se debe poder derivar de forma evidente de lo existente en el arte previo, y por lo tanto es en este sentido que el examinador debe encaminar su análisis para sopesar si una solicitud es o no merecedora del beneficio de patente.

Así mismo, me permito llamar la atención a ese Despacho a que el Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina se ha pronunciado con respecto a las definiciones de "obvio" y "evidente" en la evaluación del Nivel Inventivo de una solicitud de patente¹:

"Resulta pertinente, a los efectos del artículo 4 de la Decisión 344, definir qué se entiende por "obvio" y por "evidente" a fin de determinar qué se debe entender por Nivel Inventivo.

Lo obvio es aquello que salta a la vista de manera clara y directa; lo "que se encuentra o pone delante de los ojos, muy claro o que no tiene dificultad". Mientras que lo evidente consiste en la "certeza clara y manifiesta de la que no se puede dudar; cierto, claro, patente y sin la menor duda". De forma que algo que resulte obvio no es necesariamente evidente; empero lo que es evidente, es también obvio.

En este orden de ideas, se puede concluir que una invención goza de Nivel Inventivo cuando a los ojos de un experto medio en el asunto de que se trate, se necesita algo más que la simple aplicación de los conocimientos técnicos en la materia para llegar a ella, es decir, que de conformidad con el estado de la técnica el invento no sea consecuencia clara y directa de dicho estado."

¹ Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina, PROCESO 192-IP-2005

Con respecto a este señalamiento me permito resaltar que resulta indiscutible que de acuerdo a lo señalado por el Tribunal Andino, para que exista afectación del requisito de Nivel Inventivo de una solicitud de patente, es necesario que la invención allí revelada sea derivable **de forma clara y directa** del arte previo, y que las enseñanzas de este arte previo **sin lugar a dudas** conduzcan a dicha invención.

En consecuencia, para el caso que nos compete dado que a partir de las enseñanzas del arte previo no "salta a la vista de manera clara y directa" una forma de dosificación de combinación que comprende una dosis de tamsulosina en la forma de una población de pellets físicamente separada de una dosis de dutasteride o finasteride, en donde dichos pellets comprenden un núcleo que comprende clorhidrato de tamsulosina disperso uniformemente en una matriz y una capa de recubrimiento libre de tamsulosina, como la que es objeto de la presente invención y al no tenerse "certeza clara y manifiesta" de que esta forma de dosificación combinada brindaría propiedades mejoradas tales como (1) tamaño menor de pellet con una carga superior de tamsulosina (2) capsulas exteriores más pequeñas que proporcionan la misma dosis de los dos activos dutasterida o finasteride y tamsulosina y (3) alto grado de libertad para el ajuste de la composición cualitativa y cuantitativa de la matriz de pellets para la obtención de un perfil de liberación deseado, es evidente que el arte previo no puede afectar el Nivel Inventivo de la solicitud en estudio.

II. CONCLUSIONES

Con base en los argumentos técnicos mostrados previamente, me permito manifestar ante ese Despacho que la materia revelada en la solicitud de patente en cuestión, presenta un inequívoco carácter inventivo frente a las enseñanzas del arte previo citado en la Resolución Número **55302** aquí impugnada, cumpliendo así a cabalidad las disposiciones establecidas en el Artículo 18 de la Decisión Andina 486 de 2000, y por lo tanto demostrando ser merecedora del privilegio de patente requerido.

En efecto, dichos argumentos establecieron que la solicitud denegada revela una forma de dosificación de combinación que comprende una dosis de tamsulosina en la forma de una población de pellets físicamente separada de una dosis de dutasteride o finasteride, la cual de manera sorprendente brinda propiedades mejoradas tales como (1) tamaño menor de pellet con una carga superior de tamsulosina (2) capsulas exteriores más pequeñas que proporcionan la misma dosis de los dos activos dutasterida o finasteride y tamsulosina (3) alto grado de libertad para el ajuste de la composición cualitativa y cuantitativa de la matriz de pellets para la obtención de un perfil de liberación deseado.

Así mismo, se demostró que los documentos citados D1 y D2 no sugieren una forma de dosificación de combinación con las características de aquella que es objeto de la invención, máxime cuando D1 no señala como característica indispensable una forma de dosificación de combinación que comprenda una dosis de tamsulosina y una dosis de dutasteride o finasteride, y D2 no se refiere de ninguna manera a pellets que comprenden un núcleo que contiene tamsulosina y una capa de recubrimiento libre de tamsulosina, sino que por el contrario divulga una forma de dosificación en forma de perlas o esferas multicapas de tamsulosina en las cuales el núcleo está libre de tamsulosina y una capa de recubrimiento es la que contiene el principio activo tamsulosina.

Como consecuencia de lo anterior, dado que la solicitud denegada sí se ajusta completamente a los requerimientos establecidos por la Decisión Andina 486, al negar el privilegio de patente ese Despacho claramente contraviene los Artículos 14 y 18 de dicha Decisión.

III. SOLICITUD

En vista de todo lo anterior, ruego a usted proceder a estudiar nuevamente la solicitud a la luz de las argumentaciones presentadas y revocar la Resolución Número **55302** impugnada para conceder el privilegio de patente solicitado.

IV. PODER

En este punto me permito mencionar ante ese Despacho que el documento que acredita mi calidad de Representante Legal en Bogotá para asuntos relativos a la Propiedad Industrial de la sociedad peticionaria fue presentado el 16 de Septiembre de 2011.

V. ANEXOS

Anexo al presente recurso me permito presentar:

- i) Recibo número 13-106223, expedido por la Superintendencia de Industria y Comercio, que acredita el pago de las modificaciones mencionadas;
- ii) Copia de las páginas 21 a 23 que corresponden al capítulo reivindicatorio modificado, discutido en el presente memorial, el cual consta de 11 reivindicaciones;
- iii) Copia de los ensayos realizados por el Solicitante en los cuales se detalla la preparación de una forma de dosificación de combinación de tamaño 2el, de acuerdo con la presente invención; y
- iv) Copia de la tabla: Capsugel® Coni-Snap® Capsule Size Information.

6

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

ABOGADOS

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

VI. DOMICILIO

Mi dirección es Calle 72 No. 5-83, Piso 6º, Bogotá D.C.

Del Señor Superintendente,



ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. 53.215

Dirección para Notificaciones: **notificacionespatentes@lloredacamacho.co**

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -



RECIBO DE CAJA

No. 13 - 106223

Bogotá D.C., Octubre 21 de 2013 - 16:52:35

RECIBIDO DE : LLOREDA & CIA. S.A. NI 830.022.145

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	590199702	21/10/2013	16.795.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-03	CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICACIONES CAMBIO SOLICITUD MODIFICACIONES CAMBIO SOLICITANTE POR CESION	125.000.00	125.000.00
				\$125.000.00
			=====	

SON: **CIENTO VEINTICINCO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable:

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

, Octubre 21 de 2013 - 16:52:43

REIVINDICACIONES

1. Una forma de dosificación de combinación que comprende una dosis de tamsulosina físicamente separada de una dosis de dutasteride o finasteride, donde dicha forma de dosis de combinación comprende una cápsula interna cargada por dutasteride o finasteride y una cápsula externa que cubre completamente la cápsula interna, y en donde el espacio entre la cápsula interna y la cápsula externa está llena con la dosis de tamsulosina en la forma de una población de pellets, en donde dichos pellets comprenden un núcleo que comprende clorhidrato de tamsulosina disperso uniformemente en una matriz de núcleo vehículo, y una capa de recubrimiento libre de tamsulosina que comprende un polímero acrílico resistente a ácido, donde:

(i) dichos pellets en la población tienen un tamaño de menos de 1.4 mm y, ventajosamente, al menos 90% de los pellets tienen un tamaño mayor de 0.30 mm; y

(ii) un contenido promedio de clorhidrato de tamsulosina en la población de pellets está entre 0.15 - 3.00 por ciento en peso, calculado sobre una base de pellet seco,

tal que el perfil de liberación de la disolución, cuando se mide como una pluralidad de pellets, implica que menos del 25% de tamsulosina es liberado durante las primeras dos horas en fluido gástrico simulado usando el método de canasta de Ph. Eur. a 100 RPM, y es del 30-65% de la tamsulosina en una hora, y/o más del 80% de la tamsulosina en seis horas en un buffer fosfato de pH 6,8, usando el método de canasta de Ph. Eur. a 100 rpm.

2. La forma de dosificación de combinación de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la matriz vehículo comprende:

un vehículo formador de pellet, el cual es preferiblemente celulosa microcristalina, y/o preferiblemente la cantidad del vehículo formador de pellet es de 50-95 % en masa, calculada en una base de núcleo de pellet seco;

un agente de control de liberación, el cual comprende preferiblemente un polímero acrílico permeable al agua, preferiblemente un copolímero de ácido metacrílico y/o un éster de ácido acrílico o metacrílico, en donde, preferiblemente,

la cantidad de agente de control de liberación es de 2.5 a 25 % en masa, calculada en una base de núcleo de pellet seco; y

agua, en donde el contenido de agua es preferiblemente de 2 a 10 %, preferiblemente 2 a 5 %, calculado en una base de núcleo de pellet seco.

3. La forma de dosificación de combinación de acuerdo con la reivindicación 1 o 3, en donde dicho núcleo de pellet comprende 0.2-0.5% en masa de clorhidrato de tamsulosina, 50-95% en masa de celulosa microcristalina, 1-25% en masa del polímero acrílico, 2-10% en masa de agua, y 0-25% en masa de otros excipientes farmacéuticamente aceptables, calculados en una base de núcleo de pellet seco.

4. La forma de dosificación de combinación de acuerdo con las reivindicaciones 1 - 3, en donde el polímero resistente a ácido comprende un polímero acrílico resistente a ácido, preferiblemente un polímero Eudragit L.

5. La forma de dosificación de combinación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 - 4, en donde la composición de dicha capa de recubrimiento externa comprende 25-95 % en masa de dicho polímero acrílico resistente a ácido, calculado en una base seca.

6. La forma de dosificación de combinación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 - 5, en donde dicha masa de dicha capa de recubrimiento externa, calculada en una base de núcleo de pellet seco, está en el rango de 2.5-17, preferiblemente 8-15 % en masa del peso de núcleo de pellet seco.

7. La forma de dosificación de combinación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 - 6, en donde la cantidad de tamsulosina, calculada como clorhidrato de tamsulosina, está en el rango de 0.1 a 1 mg, y preferiblemente dicha cantidad total de tamsulosina es 0.1, 0.2, 0.4, o 0.8 mg.

8. La forma de dosificación de combinación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 - 7, en donde la cantidad de tamsulosina, calculada como clorhidrato de tamsulosina, es 0.4 mg, y el contenido promedio de clorhidrato de tamsulosina en la población de pellets es 0.224% en peso, calculado sobre una base de pellet seco.

9. La forma de dosificación de combinación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 - 8, donde las cápsulas están hechas de gelatina dura ó hidroxipropil metilcelulosa.

10. Un proceso para preparar una forma de dosificación de combinación de acuerdo con las reivindicaciones 1-9, que comprende:

a) proporcionar una cápsula ingerible externa;

b) seleccionar una cápsula interna cargada con el inhibidor de testosterona-5 α -reductasa y cargar la cápsula interna en la cápsula externa dejando espacio entre la cápsula interna y la cápsula externa; y.

c) llenar el espacio con una población de pellets, en donde el diámetro de los pellets es seleccionado tal que sea capaz de llenar dicho espacio, y el contenido promedio de clorhidrato de tamsulosina en la población es ajustada de tal manera que represente la dosis de tamsulosina terapéuticamente efectiva total a la velocidad de liberación deseada luego de la disolución de la cápsula externa.

11. El proceso de acuerdo con la reivindicación 10, en donde el contenido promedio de clorhidrato de tamsulosina es 0,224% en peso, calculado sobre una base de pellet seco, y la dosis de tamsulosina es 0,4 mg, calculado como clorhidrato de tamsulosina.

PREPARACIÓN DE UNA FORMA DE DOSIFICACIÓN DE COMBINACIÓN
QUE CONTIENE TAMSULOSINA Y DUTASTERIDE DE ACUERDO CON LA
PRESENTE INVENCIÓN

a) Pellets que contienen Tamsulosina:

Composición del pellet:

Ingredientes	mg por cápsula
<u>núcleo de pellet:</u>	
Tamsulosina HCl	0.400
Eudragit L30 D-55	8.250
Trietilcitrate	0.825
Talco	8.250
Celulosa microcristalina	138.25
Agua (desmineralizada) ¹	6.240 ¹
<u>Masa total del núcleo de pellet</u>	<u>162.215</u>
<u>recubrimiento del pellet</u>	
núcleos de pellet	162.215
Eudragit L30 D-55	10.815
Talco	4.325
Trietilcitrate	1.081
Agua (desmineralizada) ²	- ²
<u>Masa total del recubrimiento</u>	<u>16.221</u>
<u>Masa total de los pellets</u>	<u>178.436</u>
¹ Después de secado al contenido de	

volátiles entre 2-4% ² Totalmente removida durante el proceso de recubrimiento	
---	--

Proceso de fabricación:

- el clorhidrato de Tamsulosina se mezcló en un mezclador de alto corte con talco y celulosa microcristalina hasta formar una mezcla de polvo homogénea
- Se preparó una suspensión de Eudragit, trietil citrato y agua en un recipiente separado
- La suspensión se agregó a la mezcla en polvo y la mezcla fue granulada a 95 rpm
- El granulado producido fue extruido y esferonizado bajo los siguientes parámetros:
 - Velocidad del alimentador 20 rpm
 - Velocidad del impulsor: 20 rpm
 - Abertura del tamiz: 1.0 mm
 - Tiempo de llenado de la caja de vaivén: aprox. 184 seg
 - velocidad del esferonizador: 500 rpm
 - tiempo del esferonizador: 3 min
- Los pellets formados fueron secados en un secador de lecho fluido hasta valor de pérdida al secado (LOD) entre 2-4 %
- la suspensión de recubrimiento se preparó mezclando trietilcitrato, agua, Eudragit L30 D-55 y talco
- los pellets fueron colocados en un aplicador de recubrimiento de lecho fluido y recubiertos a 60C mediante una boquilla de rociado de 1.8 mm hasta que se

consumió la cantidad de la suspensión de recubrimiento correspondiente al 50% de la masa de los pellets de núcleo (corresponde al 10% en masa del recubrimiento).

- Los pellets recubiertos fueron tamizados a través de un tamiz de 1.4 mm

b) Solución que contiene dutasteride:

Composición de la solución:

Ingredientes	mg por cápsula
Dutasteride	0.5
Mono-di-glicéridos de ácido caprílico/cáprico (MDC)	99.47
Butilhidroxitolueno (BHT)	0.03
<u>Peso total</u>	<u>100</u>

Proceso de fabricación:

- Inicialmente, el MDC se fundió mediante agitación a 40°C bajo una atmósfera de nitrógeno, y a continuación se adicionó el BHT dentro del mismo recipiente.
- El dutasteride se adicionó a la mezcla anterior, y la mezcla se agitó hasta disolución completa.
- La solución fue enfriada a 25°C y se mantuvo bajo atmósfera de nitrógeno hasta la encapsulación.

c) Encapsulación:

Inicialmente, se llenó una cápsula de gelatina dura convencional de tamaño 5 con 100 mg de la solución de dutasteride, dicha cápsula posteriormente se cerró y se selló a través de una banda de gelatina.

A continuación, se introdujo una porción de pellets de tamsulosina que corresponde a 0.4 mg de clorhidrato de tamsulosina, dentro de una **cápsula externa de gelatina dura de tamaño 2el**.

Seguidamente, se introdujo la cápsula que contiene la solución de dutasteride dentro de la cápsula externa 2el y se procedió a realizar el sellado de dicha cápsula externa.

Synthon BV
Exp. 11-D71.892
14)

CAPSUGEL

Coni-Snap® Capsule Size Information

Size	000	00el	00	0el	0el*	0	1 el	1	2 el	2	3	4	4el	5
Weight														
Mg	163	130	118	107	110	96	81	76	66	61	48	38	40	28
Tolerance Mg	±10	±10	±7	±7	±7	±6	±5	±5	±5	±4	±3	±3	±3	±2
Capacity														
Capsule volume ml	1.37	1.02	0.91	0.78	0.78	0.68	0.54	0.50	0.41	0.37	0.30	0.21	0.25	0.13
Powder Density Capsule capacity mg														
0.6 g/ml	822	612	546	468	468	408	324	300	246	222	180	126	150	78
0.8 g/ml	1096	816	728	624	624	544	432	400	328	296	240	168	200	104
1 g/ml	1370	1020	910	780	780	680	540	500	410	370	300	210	250	130
1.2 g/ml	1644	1224	1092	936	936	816	648	600	492	444	360	252	300	156
Length of the capsule parts														
Body inches	0.874	0.874	0.796	0.795	0.826	0.726	0.697	0.654	0.656	0.601	0.535	0.480	0.538	0.366
Tolerance inches	±0.018	±0.018	±0.018	±0.018	±0.018	±0.018	±0.018	±0.018	±0.018	±0.018	±0.018	±0.018	±0.018	±0.016
Body mm	22.20	22.20	20.22	20.19	20.98	18.44	17.70	16.61	16.66	15.27	13.59	12.19	13.69	9.30
Tolerance mm	±0.46	±0.46	±0.46	±0.46	±0.46	±0.46	±0.46	±0.46	±0.46	±0.46	±0.46	±0.46	±0.46	±0.40
Cap inches	0.510	0.510	0.462	0.460	0.472	0.422	0.413	0.385	0.382	0.352	0.318	0.284	0.308	0.244
Tolerance inches	±0.018	±0.018	±0.018	±0.018	±0.018	±0.018	±0.018	±0.018	±0.018	±0.018	±0.018	±0.018	±0.018	±0.016
Cap mm	12.95	12.95	11.74	11.68	11.99	10.72	10.49	9.76	9.70	8.94	8.08	7.21	7.84	6.20
Tolerance mm	±0.46	±0.46	±0.46	±0.46	±0.46	±0.46	±0.46	±0.46	±0.46	±0.46	±0.46	±0.46	±0.46	±0.40
External diameter**														
Body inches	0.376	0.322	0.322	0.289	0.290	0.289	0.261	0.261	0.240	0.239	0.219	0.199	0.199	0.184
Body mm	9.55	8.18	8.18	7.34	7.36	7.34	6.63	6.63	6.09	6.07	5.57	5.05	5.05	4.68
Cap inches	0.390	0.336	0.336	0.301	0.301	0.300	0.272	0.272	0.250	0.250	0.229	0.209	0.209	0.193
Cap mm	9.91	8.53	8.53	7.65	7.66	7.64	6.91	6.91	6.35	6.35	5.82	5.32	5.31	4.91

Size	000	00el	00	0el	0el*	0	1 el	1	2 el	2	3	4	4el	5
	Overall closed length													
Inches	1.029	0.995	0.917	0.909	0.953	0.854	0.804	0.765	0.760	0.709	0.626	0.563	0.621	0.437
Tolerance inches	±0.012	±0.012	±0.012	±0.012	±0.012	±0.012	±0.012	±0.012	±0.012	±0.012	±0.012	±0.012	±0.012	±0.016
mm	26.1	25.3	23.3	23.5	24.2	21.7	20.4	19.4	19.3	18.0	15.9	14.3	15.8	11.1
Tolerance mm	±0.3	±0.3	±0.3	±0.3	±0.3	±0.3	±0.3	±0.3	±0.4	±0.3	±0.3	±0.3	±0.3	±0.4

* Europe only

** All tolerances ±0.002 inches (±0.06mm)

Note: Sizes 000 and 5 are Snap-Fit®

As specifications are under continuous review, be sure to contact Capsugel for the most up-to-date technical information.

Last Update: April 2013