

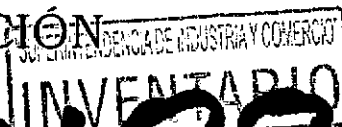
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 11-071892-00000-0000
Fecha: 2011-06-09 17:26:51 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 42



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION



21. EXPEDIENTE No.

11-71892

54. TÍTULO **"PELLETS DE TAMSULOSINA PARA
COMBINACIÓN DE DOSIS FIJA".**

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL **A61K 9/50**

71. SOLICITANTE **SYNTHON B.V.**

DOMICILIO **NIJMEGEN, PAÍSES BAJOS.**

74. REPRESENTANTE LEGAL **ALICIA LLORED A RICAURTE**
T.P. 53.215

22. BOGOTÁ, D.C. **09 JUN 2011**

(FORMA P 10)

09-07-2011

PETITORIO



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-071892- -00000-0000

Fecha: 2011-06-09 17:26:51 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 42

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

①

SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención

☐ Patente de Modelo de Utilidad

☒ Capítulo I.

☐ Capítulo II.

②

SOLICITANTE (71)

Nombre: **SYNTHON B.V.**

Dirección: Microweg 22, NL-6545 CM
Nijmegen, Países Bajos.

Nacionalidad o Domicilio: Nijmegen, Países
Bajos.

Lugar de Constitución:

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

IDENTIFICACION

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual _____

Número _____

③

REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**

Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5º,
Bogotá, Colombia.

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual _____

Número 39.690.713 TP 53.215

④

INVENTOR(ES) (72)

Nombre: VAN DEN HEUVEL, Dennie, Johan, Marijn; WEIJERS, Johannes,
Wilhelmus, Maurice y PAMPERIN, Dirk.

Dirección: Slottuin 148, NL-6642 DH Beuningen; Abersland 3405, NL-6605 PN
Wijchen y Berg en Dalseweg 320, NL-6522 CP Nijmegen.

Nacionalidad o Domicilio: Países Bajos.

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2008/010446

Fecha: 09/12/08

Publicación Internacional No. WO 2010/066268 A1

Fecha: 17/06/10

⑥

Título (54)

"PELLETS DE TAMSULOSINA PARA COMBINACIÓN DE DOSIS FIJA"

⑦

Clasificación Internacional (51) A61K 9/50

⑧

Prioridad

SI ☐ NO ☒

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

⑨

Comprobante de Pago No. 11-0049419

Fecha: 24-05-2011

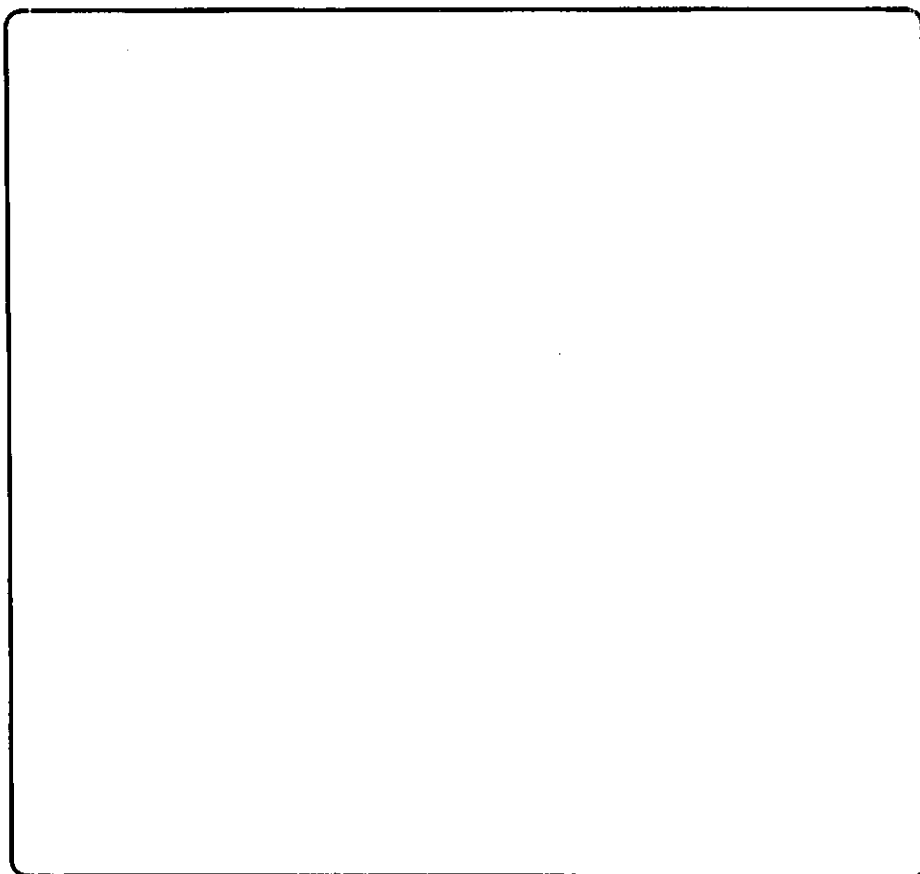
10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☐ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☐ Documento de Representación Legal.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones y dibujos)
- ☐ Copia del reporte preliminar internacional sobre patentabilidad.
- ☐ Traducción del reporte preliminar internacional sobre patentabilidad.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ Arte Final 12X12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros: Reporte de búsqueda internacional, publicación y opinión escrita de la autoridad de búsqueda internacional.

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: ALICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA:

C.C. 39.690.713

T.P. 53.215

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0049419

Bogotá D.C., Mayo 24 de 2011 - 07:01:16

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	415004590	23/05/2011	33.149.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	571.000.00	571.000.00
				<u>\$571.000.00</u>

SON: **QUINIENTOS SETENTA Y UN MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-071892- -00000-0000

Fecha: 2011-06-09 17:26:51 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 42

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

Mayo 24 de 2011 - 07:01:22

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) No. de solicitud: (22) Fecha de solicitud: 09-06-11 (30) Prioridad (31) No. Prioridad (32) Fecha (33) País		(51) Int Cl: A61K 9/50 (71) Solicitante(s): SYNTHON B.V. (72) Inventor(es): VAN DEN HEUVEL, Dennie, Johan, Marijn; WEIJERS, Johannes, Wilhelmus, Maurice y PAMPERIN, Dirk. (74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE	
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 09-07-11 (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: 09-12-08 No. de solicitud: PCT/EP2008/010446		(87) Publicación internacional Fecha: 17-06-10 No. publicación: WO2010/066268 A1	
(54) Título: "PELLETS DE TAMSULOSINA PARA COMBINACIÓN DE DOSIS FIJA".			

Resumen - Reivindicación(es):

Sector: Preparaciones farmacéuticas con microcápsulas recubiertas.

Resumen.-

La invención se relaciona con una población de pellets que comprenden tamsulosina para administración oral de una forma de dosificación de combinación que contiene físicamente separada, una dosis de tamsulosina en la forma de la población de los pellets que comprenden tamsulosina y al menos otra dosis de una sustancia farmacéuticamente activa, dichos pellets comprenden clorhidrato de tamsulosina disperso uniformemente en una matriz de vehículo, en 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; con un proceso para preparar dicha población de pellets, y con su uso.



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO TEMÁTICO

PATENTE DE INVENCION ____ PCT X MODELO DE UTILIDAD ____ DISEÑO INDUSTRIAL ____

(21) No. de solicitud:		(22) Fecha de solicitud: 09-06-11	
(51) Clasificación Internacional: A61K 9/50			
(71) Solicitante(s): SYNTHON B.V.			
(72) Inventor(es): VAN DEN HEUVEL, Dennie, Johan, Marijn; WEIJERS, Johannes, Wilhelmus, Maurice y PAMPERIN, Dirk.			
(74) Apoderado: ALICIA LLORED A RICAURTE			
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 09-07-11			
(86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT		(87) Publicación internacional:	
Fecha de presentación de la solicitud: 09-12-08		Fecha: 17-06-10	
No. de solicitud: PCT/EP2008/010446		No. Publicación: WO 2010/066268 A1	

FIGURA CARACTERISTICA
6 x 6 cm

(54) Título: **PELLETS DE TAMSULOSINA PARA COMBINACIÓN DE DOSIS FIJA.**

(57) Resumen - Reivindicación(es):

Factor: Preparaciones farmacéuticas con microcápsulas recubiertas.

Resumen.-

La invención se relaciona con una población de pellets que comprenden tamsulosina para administración oral de una forma de dosificación de combinación que contiene físicamente separada, una dosis de tamsulosina en la forma de la población de los pellets que comprenden tamsulosina y al menos otra dosis de una sustancia farmacéuticamente activa, dichos pellets comprenden clorhidrato de tamsulosina disperso uniformemente en una matriz de vehículo, en 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; con un proceso para preparar dicha población de pellets, y con su uso.



12 AUG. 2009
PATENT COOPERATION TREATY

INGEKOMEN 14 AUG. 2009

From the INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT AND
THE WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL
SEARCHING AUTHORITY, OR THE DECLARATION

ONTVANGEN 20 AUG 2009

(PCT Rule 44.1)

To: ARNOLD + SIEDSMA Attn: Prins, Hendrik Willem Sweelinckplein 1 NL-2517 GK The Hague PAYS-BAS		<table border="1"><tr><td>Costs</td><td></td></tr><tr><td>File</td><td></td></tr><tr><td>Index</td><td></td></tr><tr><td>Admin. fee</td><td></td></tr><tr><td>Tax rec.</td><td></td></tr><tr><td>Agenda</td><td></td></tr></table> X Perreel 13/08/2009	Costs		File		Index		Admin. fee		Tax rec.		Agenda		Date of mailing (day/month/year) 13/08/2009 ✓
Costs															
File															
Index															
Admin. fee															
Tax rec.															
Agenda															
Applicant's or agent's file reference P/2GT74/SB/157 0126		FOR FURTHER ACTION See paragraphs 1 and 4 below													
International application No. PCT/EP2008/010446		International filing date (day/month/year) 09/12/2008													
Applicant SYNTHON B.V.															

1. ☒ The applicant is hereby notified that the international search report and the written opinion of the International Searching Authority have been established and are transmitted herewith. Filing of amendments and statement under Article 19: The applicant is entitled, if he so wishes, to amend the claims of the International Application (see Rule 46): When? The time limit for filing such amendments is normally two months from the date of transmittal of the International Search Report. Where? Directly to the International Bureau of WIPO, 34 chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland. Facsimile No.: (41-22) 338.82.70 For more detailed instructions, see the notes on the accompanying sheet. 2. ☐ The applicant is hereby notified that no International search report will be established and that the declaration under Article 17(2)(a) to that effect and the written opinion of the International Searching Authority are transmitted herewith. 3. ☐ With regard to the protest against payment of (an) additional fee(s) under Rule 40.2, the applicant is notified that: ☐ the protest together with the decision thereon has been transmitted to the International Bureau together with the applicant's request to forward the texts of both the protest and the decision thereon to the designated Offices. ☐ no decision has been made yet on the protest; the applicant will be notified as soon as a decision is made. 4. Reminders Shortly after the expiration of 18 months from the priority date, the international application will be published by the International Bureau. If the applicant wishes to avoid or postpone publication, a notice of withdrawal of the International application, or of the priority claim, must reach the International Bureau as provided in Rules 90bis.1 and 90bis.3, respectively, before the completion of the technical preparations for international publication. The applicant may submit comments on an informal basis on the written opinion of the International Searching Authority to the International Bureau. The International Bureau will send a copy of such comments to all designated Offices unless an international preliminary examination report has been or is to be established. These comments would also be made available to the public but not before the expiration of 30 months from the priority date. Within 19 months from the priority date, but only in respect of some designated Offices, a demand for international preliminary examination must be filed if the applicant wishes to postpone the entry into the national phase until 30 months from the priority date (in some Offices even later); otherwise, the applicant must, within 20 months from the priority date, perform the prescribed acts for entry into the national phase before those designated Offices. In respect of other designated Offices, the time limit of 30 months (or later) will apply even if no demand is filed within 19 months. See the Annex to Form PCT/IB/301 and, for details about the applicable time limits, Office by Office, see the <i>PCT Applicant's Guide</i>, Volume II, National Chapters and the WIPO Internet site.
--

Name and mailing address of the International Searching Authority  European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Saskia Stark
---	---

NOTES TO FORM PCT/ISA/220

These Notes are intended to give the basic instructions concerning the filing of amendments under article 19. The Notes are based on the requirements of the Patent Cooperation Treaty, the Regulations and the Administrative Instructions under that Treaty. In case of discrepancy between these Notes and those requirements, the latter are applicable. For more detailed information, see also the *PCT Applicant's Guide*, a publication of WIPO.

In these Notes, "Article", "Rule", and "Section" refer to the provisions of the PCT, the PCT Regulations and the PCT Administrative Instructions, respectively.

INSTRUCTIONS CONCERNING AMENDMENTS UNDER ARTICLE 19

The applicant has, after having received the international search report and the written opinion of the International Searching Authority, one opportunity to amend the claims of the international application. It should however be emphasized that, since all parts of the international application (claims, description and drawings) may be amended during the international preliminary examination procedure, there is usually no need to file amendments of the claims under Article 19 except where, e.g. the applicant wants the latter to be published for the purposes of provisional protection or has another reason for amending the claims before international publication. Furthermore, it should be emphasized that provisional protection is available in some States only (see *PCT Applicant's Guide*, Volume I/A, Annexes B1 and B2).

The attention of the applicant is drawn to the fact that amendments to the claims under Article 19 are not allowed where the International Searching Authority has declared, under Article 17(2), that no international search report would be established (see *PCT Applicant's Guide*, Volume I/A, paragraph 296).

What parts of the international application may be amended?

Under Article 19, only the claims may be amended.

During the international phase, the claims may also be amended (or further amended) under Article 34 before the International Preliminary Examining Authority. The description and drawings may only be amended under Article 34 before the International Examining Authority.

Upon entry into the national phase, all parts of the international application may be amended under Article 28 or, where applicable, Article 41.

When? Within 2 months from the date of transmittal of the international search report or 16 months from the priority date, whichever time limit expires later. It should be noted, however, that the amendments will be considered as having been received on time if they are received by the International Bureau after the expiration of the applicable time limit but before the completion of the technical preparations for international publication (Rule 46.1).

Where not to file the amendments?

The amendments may only be filed with the International Bureau and not with the receiving Office or the International Searching Authority (Rule 46.2).

Where a demand for international preliminary examination has been/is filed, see below.

How? Either by cancelling one or more entire claims, by adding one or more new claims or by amending the text of one or more of the claims as filed.

A replacement sheet must be submitted for each sheet of the claims which, on account of an amendment or amendments, differs from the sheet originally filed.

All the claims appearing on a replacement sheet must be numbered in Arabic numerals. Where a claim is cancelled, no renumbering of the other claims is required. In all cases where claims are renumbered, they must be renumbered consecutively (Section 205(b)).

The amendments must be made in the language in which the international application is to be published.

What documents must/may accompany the amendments?

Letter (Section 205(b)):

The amendments must be submitted with a letter.

The letter will not be published with the international application and the amended claims. It should not be confused with the "Statement under Article 19(1)" (see below, under "Statement under Article 19(1)").

The letter must be in English or French, at the choice of the applicant. However, if the language of the international application is English, the letter must be in English; if the language of the international application is French, the letter must be in French.

NOTES TO FORM PCT/ISA/220 (continued)

The letter must indicate the differences between the claims as filed and the claims as amended. It must, in particular, indicate, in connection with each claim appearing in the international application (it being understood that identical indications concerning several claims may be grouped), whether

- (i) the claim is unchanged;
- (ii) the claim is cancelled;
- (iii) the claim is new;
- (iv) the claim replaces one or more claims as filed;
- (v) the claim is the result of the division of a claim as filed.

The following examples illustrate the manner in which amendments must be explained in the accompanying letter:

1. [Where originally there were 48 claims and after amendment of some claims there are 51]:
"Claims 1 to 29, 31, 32, 34, 35, 37 to 48 replaced by amended claims bearing the same numbers; claims 30, 33 and 36 unchanged; new claims 49 to 51 added."
2. [Where originally there were 15 claims and after amendment of all claims there are 11]:
"Claims 1 to 15 replaced by amended claims 1 to 11."
3. [Where originally there were 14 claims and the amendments consist in cancelling some claims and in adding new claims]:
"Claims 1 to 6 and 14 unchanged; claims 7 to 13 cancelled; new claims 15, 16 and 17 added." or
"Claims 7 to 13 cancelled; new claims 15, 16 and 17 added; all other claims unchanged."
4. [Where various kinds of amendments are made]:
"Claims 1-10 unchanged; claims 11 to 13, 18 and 19 cancelled; claims 14, 15 and 16 replaced by amended claim 14; claim 17 subdivided into amended claims 15, 16 and 17; new claims 20 and 21 added."

"Statement under article 19(1)" (Rule 46.4)

The amendments may be accompanied by a statement explaining the amendments and indicating any impact that such amendments might have on the description and the drawings (which cannot be amended under Article 19(1)).

The statement will be published with the international application and the amended claims.

It must be in the language in which the international application is to be published.

It must be brief, not exceeding 500 words if in English or if translated into English.

It should not be confused with and does not replace the letter indicating the differences between the claims as filed and as amended. It must be filed on a separate sheet and must be identified as such by a heading, preferably by using the words "Statement under Article 19(1)."

It may not contain any disparaging comments on the international search report or the relevance of citations contained in that report. Reference to citations, relevant to a given claim, contained in the international search report may be made only in connection with an amendment of that claim.

Consequence if a demand for international preliminary examination has already been filed

If, at the time of filing any amendments and any accompanying statement, under Article 19, a demand for international preliminary examination has already been submitted, the applicant must preferably, at the time of filing the amendments (and any statement) with the International Bureau, also file with the International Preliminary Examining Authority a copy of such amendments (and of any statement) and, where required, a translation of such amendments for the procedure before that Authority (see Rules 55.3(a) and 62.2, first sentence). For further information, see the Notes to the demand form (PCT/IPEA/401).

If a demand for international preliminary examination is made, the written opinion of the International Searching Authority will, except in certain cases where the International Preliminary Examining Authority did not act as International Searching Authority and where it has notified the International Bureau under Rule 66.1bis(b), be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority. If a demand is made, the applicant may submit to the International Preliminary Examining Authority a reply to the written opinion together, where appropriate, with amendments before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later (Rule 43bis.1(c)).

Consequence with regard to translation of the international application for entry into the national phase

The applicant's attention is drawn to the fact that, upon entry into the national phase, a translation of the claims as amended under Article 19 may have to be furnished to the designated/elected Offices, instead of, or in addition to, the translation of the claims as filed.

For further details on the requirements of each designated/elected Office, see the *PCT Applicant's Guide*, Volume II.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference P/2GT74/SB/157	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/EP2008/010446	International filing date (day/month/year) 09/12/2008	(Earliest) Priority Date (day/month/year)
Applicant SYNTHON B.V.		

This International search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This International search report consists of a total of 3 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

a. With regard to the **language**, the international search was carried out on the basis of:

- ☒ the international application in the language in which it was filed
☐ a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

b. ☐ This international search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6bis(a)).

c. ☐ With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☐ **Certain claims were found unsearchable** (See Box No. II)

3. ☐ **Unity of invention is lacking** (see Box No. III)

4. With regard to the **title**,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant
☐ the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the **abstract**,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant
☐ the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the **drawings**,

- a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. _____
☐ as suggested by the applicant
☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure
☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention
- b. ☐ none of the figures is to be published with the abstract

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2008/010446

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K9/50 A61K9/58 A61K9/16 A61K9/48 A61K31/18

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2004/043449 A (SYNTHON BV [NL]; PLATTEEUW JOHANNES JAN [NL]) 27 May 2004 (2004-05-27) claims; examples	1-18
X	EP 1 088 551 A (YAMANOUCHI PHARMA CO LTD [JP]) 4 April 2001 (2001-04-04)	1
Y	examples	1-18
Y	WO 2006/055659 A (SMITHKLINE BEECHAM CORP [US]; BALIK SAMUEL BRUCE [US]; GLENDENNING ANG) 26 May 2006 (2006-05-26) examples 17-19	1-18

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *8* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

5 August 2009

Date of mailing of the international search report

13/08/2009

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Giménez Miralles, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2008/010446

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2004043449	A	27-05-2004	AT 6542 U1	29-12-2003
			AT 323478 T	15-05-2006
			AU 2002351451 A1	03-06-2004
			AU 2003200059 A1	03-06-2004
			AU 2003288083 A1	03-06-2004
			BE 1015435 A4	05-04-2005
			CA 2415840 A1	14-05-2004
			CH 696419 A5	15-06-2007
			CZ 13341 U1	16-07-2003
			DE 20219293 U1	05-06-2003
			DE 60210828 T2	19-10-2006
			DK 1562573 T3	21-08-2006
			DK 200300005 U3	25-04-2003
			WO 2004043448 A1	27-05-2004
			EP 1562573 A1	17-08-2005
			ES 2257589 T3	01-08-2006
			FI 5842 U1	03-07-2003
			FR 2847166 A1	21-05-2004
			GB 2395125 A	19-05-2004
			JP 2006508960 T	16-03-2006
			NL 1022151 C2	18-05-2004
			PL 357856 A1	17-05-2004
			PT 1562573 E	31-07-2006
			SI 21394 A2	30-06-2004
			US 2004096502 A1	20-05-2004
			ZA 200503696 A	30-08-2006
EP 1088551	A	04-04-2001	AU 4392199 A	17-01-2000
			CA 2336151 A1	06-01-2000
			CN 1312711 A	12-09-2001
			WO 0000187 A1	06-01-2000
			TW 536402 B	11-06-2003
			US 6861070 B1	01-03-2005
WO 2006055659	A	26-05-2006	NONE	

(43) International Publication Date
17 June 2010 (17.06.2010)



(10) International Publication Number
WO 2010/066268 A1

(51) International Patent Classification:

A61K 9/50 (2006.01) A61K 9/48 (2006.01)
A61K 9/58 (2006.01) A61K 31/18 (2006.01)
A61K 9/16 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/EP2008/010446

(22) International Filing Date:

9 December 2008 (09.12.2008)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(71) Applicant (for all designated States except US): SYN-
THON B.V. [NL/NL]; Microweg 22, NL-6545 CM Ni-
jmegen (NL).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): VAN DEN HEUV-
EL, Dennie, Johan, Marijn [NL/NL]; Slottuin 148,
NL-6642 DH Beuningen (NL). WEIJERS, Johannes,
Wilhelmus, Maurice [NL/NL]; Abersland 3405,
NL-6605 PN Wijchen (NL). PAMPERIN, Dirk
[NL/NL]; Berg en Dalseweg 320, NL-6522 CP Nijmegen
(NL).

(74) Agent: PRINS, Hendrik, Willem; Arnold + Siedsma,
Sweelinckplein 1, NL-2517 GK The Hague (NL).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every

kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ,
CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ,
EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN,
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR,
KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME,
MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO,
NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG,
SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA,
UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every

kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE,
ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV,
MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI
(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR,
NE, SN, TD, TG).

Published:

— with international search report (Art. 21(3))

(54) Title: TAMSULOSIN PELLETS FOR FIXED DOSE COMBINATION

(57) Abstract: The invention relates to a population of tamsulosin-comprising pellets for oral administration of a combination dosage form containing physically separated a tamsulosin dose in the form of the population of the tamsulosin comprising pellets and at least one other dose of a pharmaceutically active substance, said pellets comprising tamsulosin hydrochloride uniformly dispersed in a carrier matrix, wherein (i) said pellets in the population have a size of less than about 1.4 mm and, advantageously, at least 90% of the pellets have a size of larger than 0.30 mm; and (ii) an average content of tamsulosin hydrochloride in the population of pellets is between about 0.15 - 3.00 weight per cent, calculated on a dry pellet basis, to a process of making such population of pellets, and to their use.

WO 2010/066268 A1

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

see form PCT/ISA/220

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY (PCT Rule 43bis.1)

Date of mailing
(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference
see form PCT/ISA/220

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No.
PCT/EP2008/010446

International filing date (day/month/year)
09.12.2008

Priority date (day/month/year)

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. A61K9/50 A61K9/58 A61K9/16 A61K9/48 A61K31/18

Applicant
SYNTHON B.V.

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☐ Box No. II Priority
- ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☐ Box No. VI Certain documents cited
- ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. FURTHER ACTION

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA:



European Patent Office

D-80298 Munich
Tel. +49 89 2399 - 0
Fax: +49 89 2399 - 4465

Date of completion of
this opinion

see form
PCT/ISA/210

Authorized Officer

Giménez Miralles, J

Telephone No. +49 89 2399-8655



**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/EP2008/010446

Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of:
 - ☒ the international application in the language in which it was filed
 - ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1 (b)).
2. ☐ This opinion has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43bis.1(a))
3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:
 - a. type of material:
 - ☐ a sequence listing
 - ☐ table(s) related to the sequence listing
 - b. format of material:
 - ☐ on paper
 - ☐ in electronic form
 - c. time of filing/furnishing:
 - ☐ contained in the international application as filed.
 - ☐ filed together with the international application in electronic form.
 - ☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.
4. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
5. Additional comments:

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/EP2008/010446

Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	
	No: Claims	<u>1-18</u>
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	<u>1-18</u>
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-18</u>
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/EP2008/010446

Re Item V

1. The relevant prior art documents are referred to as D1 to D3 as in the order of appearance in the International Search Report (ISR). Unless otherwise indicated, reference is made to the passages of said documents cited in the ISR.
2. Citations and explanations supporting the statement with regard to novelty (N), inventive step (IS) and industrial applicability (IA) (Rule 43bis.1(a)(i) and (b) PCT):

(N) The subject-matter of claims 1-18 is not novel because it is anticipated by the prior art (Article 33(2) PCT).

D1 discloses tamsulosin pellets having same core and coating composition as presently claimed pellets, wherein ca. 85% of the pellets have an average diameter between 0.30 and 1.00 mm, and wherein the pellet core comprises 0.05-5.00 wt.% tamsulosin HCl on dry weight basis. Presently claimed tamsulosin content of 0.15-3.00 wt.% does not fulfil the conditions for a selection invention out of the broader range disclosed in D1, and therefore cannot be considered as novel over D1.

Further, D2 discloses tamsulosin pellets having same core composition as presently claimed pellets, but no coating, wherein the pellets have an average diameter between 0.20 and 1.00 mm, and wherein the pellet core comprises 0.90 wt.% tamsulosin HCl on dry weight basis (see example 1). This takes away the novelty of present claim 1.

(IS) The subject-matter of claims 1-18 is not considered to involve an inventive step (Article 33(3) PCT) for the reasons mentioned above.

Further, if the gist of the invention is the adjustment of the tamsulosin content of the pellets to an amount of 0.15-3.00 wt.% for use in fixed dose combination with a second active agent, this subject-matter appears to be obvious in the light of D2 and D3 which teach tamsulosin pellet loading falling within the range defined in present claim 1; in particular D3 teaches tamsulosin pellets having a drug loading of 0.16-0.17 wt.% for use in fixed dose combination with dutasteride.

(IA) The subject-matter of claims 1-18 is considered to be industrially applicable (Article 33(4) PCT). The possibility of industrial application is beyond any doubt.

PELLETS DE TAMSULOSINA PARA COMBINACIÓN DE DOSIS FIJA

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

La invención se relaciona con una población de pellets que comprenden tamsulosina para administración oral de una forma de dosificación de combinación que contiene físicamente separada, una dosis de tamsulosina en la forma de la población de los pellets que comprenden tamsulosina y al menos otra dosis de una sustancia farmacéuticamente activa, dichos pellets comprenden clorhidrato de tamsulosina disperso uniformemente en una matriz de vehículo, en 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; con un proceso para preparar dicha población de pellets, y con su uso.

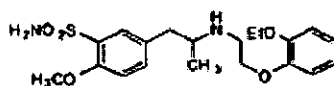
SECTOR: Preparaciones farmacéuticas con microcápsulas recubiertas.

PELLETS DE TAMSULOSINA PARA COMBINACIÓN DE DOSIS FIJA

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La presente invención se relaciona con pellets de tamsulosina recubiertos y con formas de dosificación unitaria preparadas a partir de estos.

Tamsulosina es el nombre común para (R)-5-[2-[[2-(2-etoxifenoxi)etil]-amino] propil] -2-metoxi-bencenosulfonamida de la formula (1).



Se revela en EP 34432 y US 4731478 como una sustancia farmacéuticamente active que tiene actividad bloqueadora alfa-adrenérgica que es útil para el tratamiento de insuficiencias cardíacas e hiperplasia prostática benigna.

Los medicamentos de clorhidrato de Tamsulosina son comercializados bajo varios nombres comerciales, incluyendo FLOMAX® (Boehringer Ingelheim) en los Estados Unidos, HARNAL® (Yamanouchi) en Japón y OMNIC® (Yamanouchi) en Europa, para el tratamiento de síntomas de hiperplasia prostática benigna (también conocida como BPH por sus siglas en inglés) tales como problemas de volumen urinario y frecuencia. Los productos fármacos aprobados incluyen una forma de dosificación en cápsula para administración oral que comprende 0.4 mg del clorhidrato de tamsulosina dentro de una pluralidad de pellets. La cápsula provee liberación controlada de la tamsulosina de los pellets y es una forma de dosificación de una vez al día, aunque se pueden usar dos cápsulas si se necesita; p.e., una administración diaria única máxima de 0.8 mg. U.S. 4,772,475 está listada en los Productos Fármacos

Aprobados con Evaluaciones de Equivalencia Terapéutica de la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (el "Libro Naranja") correspondiente a FLOMAX®.

US 4,772,475 (EP 194838, EP 533297) revela formas de dosificación farmacéutica de liberación controlada que comprenden múltiples unidades granuladas que contienen tamsulosina, celulosa microcristalina y agente de control de liberación. El granulado libera gradualmente la tamsulosina de la matriz granulada. La patente sugiere que no se necesita un recubrimiento entérico.

WO 2004/043449 de Synthon revela una composición de pellet farmacéutico que comprende tamsulosina como un ingrediente activo y que tiene una capa de recubrimiento ventajosa con respecto a la obtención de un perfil de liberación extendida. Cada pellet comprende un núcleo de pellet, que tiene un diámetro en el rango de 0.1-1.5 mm, que comprende una sal de tamsulosina, un vehículo formador de pellet inerte, un agente de control de liberación, y opcionalmente agua. Cada núcleo de pellet está rodeado por un recubrimiento de capa exterior, que comprende un polímero resistente a ácido farmacéuticamente aceptable, en una cantidad, calculada sobre una base de núcleo de pellet seca, que están en el rango de 1 a 25 % en masa. La pluralidad de pellets exhibe un perfil de liberación de disolución en fluido gástrico simulado usando el método de canasta de Ph. Eur. a 100 rpm que incluye liberar menos del 25% de la tamsulosina durante las primeras dos horas. Preferiblemente, el núcleo de pellet contiene de 0.05 a 5.0% de la sal de tamsulosina (calculada en términos de clorhidrato de tamsulosina). La masa del recubrimiento de capa exterior está preferiblemente en el rango de 8-12%, calculado en una base de núcleo de pellet seco. Todos los porcentajes están en % en masa.

En un tratamiento médico, a menudo se considera ventajoso administrar tamsulosina junto con otra sustancia activa. Tal otra sustancia puede ser de la misma clase terapéutica o diferente y puede actuar de una forma sinérgica con tamsulosina. Por supuesto, es posible administrar dos sustancias activas por separado pero en algunos casos es más ventajoso administrar una relación fija de tamsulosina y otro fármaco en una forma de dosificación única. Muchas de estas sugerencias se revelaron en la técnica previa.

De acuerdo con la presente experiencia médica, el efecto terapéutico de la tamsulosina es bien pronunciado cuando la tamsulosina es administrada en una matriz polimérica que modifica la tasa de liberación de la tamsulosina en fluidos corporales de acuerdo con las demandas terapéuticas, por medio de lo cual la tasa de liberación en el estómago es limitada. Así, la formulación de tamsulosina en una forma de pellets monolíticos recubiertos sugerida por WO 2004/043449 de Synthon, por medio de la cual el material de recubrimiento evita la liberación en el estómago y el material de matriz modifica la liberación en los intestinos, es ventajosa desde el punto de vista terapéutico y debe ser mantenida también en una forma de dosificación de combinación. Sin embargo, por otra parte, un segundo fármaco, que será co-administrado, puede requerir exhibir una tasa de liberación que no es obtenible si tal fármaco fuera simplemente agregado a la tamsulosina en la matriz de pellet. Adicionalmente, un segundo fármaco podría reaccionar con la tamsulosina o con el material de matriz para producir productos secundarios indeseados e impurezas. En Teruel lugar, un segundo fármaco podría tener propiedades, que rechazarían formularlo en pellets. En tal caso, ambos fármacos, aunque sean administrados juntos y al mismo tiempo, deben ser administrados en formulaciones físicamente separadas en la forma de dosificación final.

En un ejemplo, se conoce que la sustancia activa que podría ser co-administrada con tamsulosina en un tratamiento médico, p.e., en un tratamiento

de hiperplasia prostática benigna, es un inhibidor de testosterona-5 α -reductasa, p.e., finasterida o dutasterida. WO 03090753 sugiere la posibilidad de un medicamento de combinación de tamsulosina y finasterida o dutasterida, sin embargo, no provee ejemplo de una composición de combinación real que fuera realmente terapéuticamente efectiva y considerara diferentes propiedades físicas de ambos compuestos. WO 2006055659 sugiere una composición de dosis fija (FDC por sus siglas en inglés) de dutasterida y tamsulosina, en donde la dutasterida es formulada en un gel blando y la tamsulosina es formulada en forma de perlas, dichas perlas comprenden una composición multicapas con tamsulosina incorporada en una de estas capas. Aparentemente, preparar una perla en multicapas que tiene tasa de liberación de tamsulosina confiable durante su ruta en fluidos corporales es tecnológicamente bastante difícil y una simplificación de la forma de dosificación sería deseable.

Una posible solución técnica a este problema, que sin embargo no es un sujeto de la presente solicitud, es preparar una forma de dosificación, que comprendería una cápsula interna cargada por el fármaco, que será co-administrada en tamsulosina, y una cápsula exterior que cubre enteramente la interior, y colocar los pellets recubiertos que contienen tamsulosina en el espacio entre la cápsula interior y la exterior. Luego, después de la administración, la composición de tamsulosina y el otro medicamento son liberados independientemente de las cápsulas (después de la disolución secuencial de las capas de ambas cápsulas) y luego interactúan con fluidos corporales en sus propias formas terapéuticamente efectivas. La solución técnica se muestra esquemáticamente en la Fig.1

Con el fin de adaptar los pellets de tamsulosina para ser formulables en tal forma de dosificación de combinación, se deben cumplir varias condiciones al mismo tiempo, particularmente

- el diámetro de los pellets es así ajustado para ser capaz de llenar efectivamente el espacio entre las superficies de ambas cápsulas – la carga de tamsulosina en los pellets respectivos es así ajustado para obtener una población de cierta cantidad, sin embargo bastante limitada, de pellets que comprenden en total, la dosis efectiva terapéutica entera de tamsulosina
- la composición cualitativa y cuantitativa de la matriz de pellet de tamsulosina y/o recubrimiento es así ajustada para permitir la tasa de liberación deseada de tamsulosina después de la disolución de la cápsula.

Una solución técnica adecuada de cómo adaptar el tamaño y la composición de los pellets de tamsulosina para que pasen los requerimientos anteriores, no fue enfocada en la técnica previa, y por ende, sería deseable proveerla.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

La presente invención provee una población de pellets que comprenden tamsulosina adaptada para administración oral de una forma de dosificación de combinación que contiene físicamente separada, una dosis de tamsulosina en la forma de población de los pellets que comprenden tamsulosina y al menos otra dosis de una sustancia farmacéuticamente activa, dichos pellets comprenden clorhidrato de tamsulosina disperso uniformemente en una matriz de vehículo, en donde

- (i) dichos pellets en la población tienen un tamaño de menos de 1.4 mm y, ventajosamente, al menos 90% de ellos 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.

La invención también provee un proceso para preparar pellets que comprende tamsulosina de la anterior especificación, que comprende los pasos de

a) pelletizar una mezcla de 0.15-3.00 % de clorhidrato de tamsulosina con un material formador de matriz, seguido por secado y recubrimiento de los núcleos de pellets formados por un recubrimiento resistente a ácido

b) tamizar la población de pellets en un tamiz de un diámetro de poro de 1.4 mm y recolectar la población que pasa a través del tamiz

c) opcionalmente, tamizar la población obtenida en el paso b) en un tamiz del diámetro de poro de 0.30 mm y recolectar la población que no pasa a través del tamiz.

La invención también provee el uso de pellets de tamsulosina definida anteriormente, para preparar un medicamento para co-administración de tamsulosina y al menos otra sustancia farmacéuticamente activa en una forma de combinación de dosis fija.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Se ha descubierto que se puede preparar una población de pellet que comprenden tamsulosina de liberación modificada, que se pueden usar para administración oral de una forma de dosificación de combinación que contiene separadas físicamente, una dosis de tamsulosina en la forma de la población

de tamsulosina que comprende pellets, y al menos otra dosis de una sustancia farmacéuticamente activa. En un ejemplo, la sustancia activa que podría ser coadministrada con tamsulosina, p.e., en un tratamiento de hiperplasia prostática benigna, es un inhibidor de testosterona-5 α -reductasa. En particular, tal forma de dosificación puede ser ventajosamente representada por dos cápsulas colocadas concéntricamente ("cápsula-en-cápsula"), en donde la más pequeña interior, contiene una formulación farmacéutica que comprende una dosis de al menos una sustancia activa, que será co-administrada con tamsulosina, y el espacio entre la cápsula interior y la exterior es llenado con la población de pellets de tamsulosina de la presente invención, que comprende, en total, la dosis requerida de tamsulosina. Tal forma de dosificación será, en detalle, un sujeto de otra solicitud de patente.

Se ha encontrado que la población adecuada de pellets que comprenden tamsulosina, que es ventajosamente administrable en una combinación de dosis fija con otro fármaco, es una población de pellets que comprenden clorhidrato de tamsulosina dispersada uniformemente en una matriz vehículo, en donde:

(i) dichos pellets en la población tienen un tamaño de menos de 1.4 mm y, opcionalmente, al menos 90% de ellos tiene un tamaño de más de 0.30 mm también, 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 la masa de pellet seco

Los pellets de la presente invención incluyen un núcleo de pellet que comprende clorhidrato de tamsulosina y una matriz vehículo que comprende un vehículo formador de pellet, un agente de control de liberación y, opcionalmente, agua.

El vehículo formador de pellet es un material inerte que es capaz de unir el ingrediente activo y otros excipientes en un material particulado esencialmente esférico que es comúnmente llamado en la práctica farmacéutica como un pellet. En la composición preferida del núcleo de pellet, la celulosa microcristalina (celulosa cristalina en otra terminología) sirve como un vehículo inerte adecuado. También se puede usar alfa lactosa, dextrina, manitol, o quitosan, solos o en combinación como vehículos formadores de pellet. La cantidad preferida del vehículo formador de pellet es 50-95 %masa, calculado en una base de núcleo de pellet seco.

El agente de control de liberación es un excipiente que permite liberar la sustancia activa de la composición solamente bajo ciertas condiciones ambientales y/o mediante una cierta tasa de liberación. Dentro de la invención, el agente preferido es un polímero farmacéuticamente aceptable, lo más preferido un polímero permeable al agua. Por ejemplo, se pueden usar varios tipos de polímeros acrílicos, polivinil acetato y/o derivados de celulosa, (por ejemplo, etil celulosa, hidroxipropilmetilcelulosa y análogos modificados). La cantidad preferida del agente(s) de control de liberación en la composición es de 2.5 a 25 % en masa, calculado en una base de núcleo de pellet seco.

Un polímero acrílico es el agente de control de liberación preferido en el núcleo de pellet. En la invención, un "polímero acrílico" significa un polímero farmacéuticamente aceptable de ácido acrílico, tal como el vendido bajo el nombre comercial Carbopol, o un copolímero de ácido metacrílico y/o un éster de ácido acrílico o metacrílico, tal como el vendido bajo el nombre comercial Eudragit. Tales compuestos están definidos en, p.e., Handbook of Pharmaceutical excipients, editado por A.H.Kibbe, Pharmaceutical Press London, 3ª ed. (2000). La liberación de la sustancia activa de la mezcla con tales polímeros acrílicos puede o no depender del pH ambiental.

Preferiblemente, el polímero acrílico es un polímero acrílico resistente al ácido, que libera la tamsulosina dependiente del pH. Tales polímeros incluyen productos Eudragit L, especialmente Eudragit L 30 D. Eudragit L 30 D-55 está disponible como una dispersión acuosa al 30 % (m/V) del polímero de acrilato que contiene también polisorbato 80 y lauril sulfato de sodio como emulsificantes.

Alternativamente, se pueden combinar juntos dos tipos de agentes de control de liberación con el fin de inducir control tanto dependiente del tiempo como dependiente del pH de la liberación de tamsulosina. El uso de agentes que liberan la sustancia activa independientemente del pH ambiental evita una descarga de dosis después que la superficie del núcleo del pellet entra en contacto con el fluido corporal, mientras que los agentes que liberan la sustancia activa dependiente del pH permite enfocar la liberación de una porción principal del componente activo en la parte deseada del tracto gastrointestinal. Un ejemplo del polímero que libera sustancias independientemente del pH es hidroxipropil metilcelulosa.

La preparación del núcleo de pellet se realiza típicamente típicamente en la presencia de un líquido de granulación, el cual comprende preferiblemente agua. El agua es el solvente y/o líquido de granulación más adecuado en el proceso de formación de pellet, sin embargo, esta es posteriormente removida casi completamente. No obstante, es importante que el agua esté presente preferiblemente en la composición seca del núcleo porque esta afecta, algunas veces significativamente, la tasa de difusión una vez el recubrimiento se ha disuelto en el fluido intestinal. Por consiguiente, el núcleo de pellet requiere preferiblemente que permanezca agua en los núcleos secos, en una cantidad de 2 a 10 % en masa, y preferiblemente de 2 a 5 % en masa, calculada en una base de núcleo de pellet seco.

Los "otros" excipientes farmacéuticamente aceptables, si están presentes, se usan generalmente para proveer características apropiadas de la composición dentro del procedimiento de pelletizado e incluyen, *inter alia*, plastificantes (p.e., trietilcitrate) o un agente anti-fijación (p.e., talco).

El núcleo de pellet después del secado comprende típicamente 0.2-2.5% en masa de clorhidrato de tamsulosina; 50-95% en masa de celulosa microcristalina; 1-25%, preferiblemente 2.5-10% en masa del polímero acrílico; 2 -10%, preferiblemente 2-5% en masa de agua; y 0-25%, preferiblemente 0.5 - 25% en masa de otros excipientes farmacéuticamente aceptables, calculados sobre la masa total del núcleo seco. Como se usa aquí, el "núcleo seco" significa un núcleo que ha sido sustancialmente secado para estar listo para recubrimiento y tiene un contenido de solvente residual de la producción del mismo de 15% o menos, más preferiblemente 10% o menos. Adicionalmente, los pellets de la presente invención comprenden una capa de recubrimiento que rodea el núcleo de pellet, que comprende un material polímero resistente al ácido farmacéuticamente aceptable, preferiblemente un polímero acrílico resistente al ácido. Típicamente, la masa de dicha capa de recubrimiento, calculada en una base de núcleo de pellet seco, está en el rango de 2.5-17%, lo más preferido, entre 8-15% (p/p) del peso del núcleo de pellet seco.

El material resistente a ácido farmacéuticamente aceptable protege esencialmente el núcleo de pellet del contacto con el fluido gástrico y, por ende, minimiza la cantidad de tamsulosina que puede ser liberada en el estómago. El material de recubrimiento preferido comprende un polímero acrílico resistente a ácido. El "polímero acrílico resistente a ácido" es una clase específica del polímero acrílico anterior que tiene grupos carboxilo libres. Tales polímeros no son solubles en medio acuoso ácido, mientras que son solubles en medio acuoso neutro o básico. Polímeros acrílicos resistentes a ácido preferidos

incluyen la serie Eudragit L, tal como Eudragit L 30 D-55. Este polímero acrílico está disponible como una suspensión acuosa, que comprende también una pequeña cantidad de emulsificantes, y puede usarse directamente para recubrimiento en equipo de recubrimiento adecuado. En un aspecto particular de la invención, el "polímero acrílico" usado para la fabricación del núcleo de pellet es ventajosamente idéntico al "polímero acrílico resistente a ácido" del recubrimiento del pellet.

La capa de recubrimiento puede, alternadamente o en combinación, comprender también otros polímeros resistentes a ácido tales como acetato de celulosa, acetato ftalato de celulosa, ftalato de hidroxipropilmetil celulosa, acetato succinado de hidroxipropilmetilcelulosa, etc. En adición, la composición de recubrimiento puede comprender otros excipientes farmacéuticamente aceptables. Por ejemplo, se puede agregar un agente anti-fijación, tal como talco, a la composición de recubrimiento para evitar pegajosidad de los gránulos recubiertos durante el proceso. Igualmente, un plastificante, tal como trietilcitrate puede mejorar las características del recubrimiento de película final.

La cantidad de un polímero resistente a ácido, particularmente el polímero acrílico, en la composición de capa de recubrimiento está preferiblemente en el rango de 25-95 % en masa, más preferiblemente 30 a 75%, y típicamente 50 a 75%, calculada en una base seca de la capa de recubrimiento. Preferiblemente, el polímero acrílico es el único polímero resistente a ácido en el recubrimiento de capa exterior. El resto de la capa de recubrimiento son excipientes farmacéuticamente aceptables y/u otro(s) polímero(s) resistentes a ácido descritos anteriormente.

Los pellets de la presente invención exhiben preferiblemente un perfil de liberación de disolución, medido como una pluralidad de pellets, en donde menos del 25 % de tamsulosina, preferiblemente menos del 15% de

tamsulosina, y lo más preferido, menos de 10% de tamsulosina es liberada durante las primeras dos horas en fluido gástrico simulado en el aparato de canastilla a 100 rpm. En consecuencia, una vez los pellets recubiertos de la presente invención son ingeridos, la tamsulosina es liberada en el cuerpo a una tasa que está caracterizada por minimizar la liberación durante el tiempo de residencia de los pellets en el ambiente estomacal. Más ventajosamente, el tamaño de núcleo del pellet y la composición así como el material y la cantidad relativa del recubrimiento también son así seleccionados para que la población resultante de pellets exhiba al menos una de las siguientes tasas de liberación en fluido intestinal simulado (algunas veces aquí referido como amortiguador de fosfato de pH 6.8), usando el método de Ph.Eur. a 100 rpm:

30-65%, preferiblemente 40-60% de la tamsulosina en una hora, y/o más del 80% de la tamsulosina en seis horas.

Más preferiblemente, los pellets satisfacen las dos tasas de liberación.

Para propósitos de claridad, la composición de fluido gástrico simulado (SGF) y fluido intestinal simulado (SIF), aunque son bien conocidas en la técnica como soluciones estándar, se indican a continuación:

Composición del SGF (fluido Gástrico Simulado USP sin pepsina):

HCl	cs	pH 1.2
NaCl		0.2 %
agua	cs	1000 ml

Composición del SIF (Fluido intestinal Simulado USP sin pancreatina):

KH ₂ PO ₄		6.8 g
NaOH	cs	pH 6.8
agua	cs	1000 ml

La técnica ventajosa útil para preparar los pellets de la presente invención es la técnica de extrusión-esferonización. En el proceso preferido, la cantidad calculada del clorhidrato de tamsulosina, que corresponde a 0.15-3.00 % en peso de la masa total del pellet final, es mezclada con la cantidad calculada del vehículo formador de pellet, p.e., con la celulosa microcristalina, y la mezcla es combinada en un mezclador de alto corte con la solución acuosa o dispersión del agente de control de liberación, p.e., el polímero acrílico. El granulado húmedo resultante de tamsulosina en una matriz vehículo es extruido y esferonizado en el equipo correspondiente con una abertura de tamiz correspondiente, que es convenientemente de aproximadamente 1.0 mm. Los núcleos de pellet húmedos formados son entonces secados en un secador adecuado, hasta que el contenido de agua residual esté entre el límite predeterminado, que es convenientemente entre 2-10% en masa, preferiblemente entre 2-5% en masa.

El control del contenido de agua residual en los núcleos de pellet producidos se puede hacer, por ejemplo, tomando muestras de pellets y recociéndolas en un horno a 105 °C, mientras se mide la pérdida de peso.

El proceso de recubrimiento de los núcleos de pellet por la composición de recubrimiento, el cual comprende típicamente un polímero acrílico resistente a ácido, se puede llevar a cabo en cualquier equipo adecuado tal como un aplicador de recubrimiento (coater) de lecho fluido, o una bandeja de recubrimiento. Los resultados del procedimiento de recubrimiento pueden ser verificados rutinariamente retirando una muestra de los pellets y determinando la tasa de liberación de tamsulosina en fluido gástrico simulado como se describió anteriormente. Sin embargo, si no se logra la cantidad deseada de liberación, el proceso de recubrimiento de los pellets recubiertos restantes, puede ser repetido hasta obtener el resultado deseado. De hecho también es posible mezclar varios sub-lotes de pellets recubiertos con diferentes tasas de

liberación para obtener un lote final que exhibe la tasa deseada. Si un sub-lote no produce la distribución de pellet deseada, los efectos negativos pueden ser compensados con otros sub-lotes.

Una vez los pellets recubiertos han sido producidos, estos son tamizados a través del tamiz que tiene el diámetro de poro de 1.4 mm. La fracción que pasa a través de los poros de tamiz es recolectada, la fracción que no pasa es descartada. La población entera de los pellets tamizados tiene entonces un tamaño de menos de 1.4 mm. Opcionalmente, tal población puede ser tamizada adicionalmente a través del tamiz de diámetro de poro de 0.3 mm y la fracción que pasa por el tamiz y representa pellets con un tamaño de menos de 0.3 mm es descartada. Entonces, los pellets en la población final tiene un tamaño de menos de 1.4 mm y al menos 90% de ellos también tiene un tamaño de más de 0.3 mm.

La población final de pellets es almacenada en un recipiente apropiado para uso en la preparación de formas de dosificación finales.

Como se enseñó anteriormente, los pellets producidos pueden ser formulados en unidades de dosificación para co-administración de tamsulosina con otras sustancias terapéuticamente activas en una combinación de dosis fija. Una unidad de dosificación adecuada es, por ejemplo, una cápsula exterior, en la cual se coloca una cápsula interior cargada por una composición que comprende el fármaco, la cual será co-administrado con tamsulosina, y una pluralidad de los pellets recubiertos que contienen tamsulosina definidos anteriormente, que comprenden la dosis de tamsulosina entera son llenados en el espacio entre la cápsula interior y exterior. En consecuencia, la forma de dosificación unitaria puede contener una pluralidad de pellets que comprenden la dosis de tamsulosina entre 0.1 a 1mg de clorhidrato de tamsulosina por unidad, incluso más preferiblemente 0.1, 0.2, 0.4 o 0.8 mg de clorhidrato de

tamsulosina por unidad. El segundo fármaco está también contenido en la dosis terapéuticamente efectiva.

Las cápsulas de tamaño adecuado se pueden hacer, p.e., de gelatina dura o hidroxipropil metilcelulosa. El tamaño de la cápsula interior es seleccionado preferiblemente de forma que el espacio entre las superficies de ambas cápsulas sea de al menos 1.5 mm de ancho.

Tal dosis unitaria es tomada normalmente de 1 a 3 veces diariamente, preferiblemente una vez al día. En la práctica, el médico determinará la dosificación real y el régimen de administración, que será el más adecuado para el paciente individual.

Las cápsulas con pellets recubiertos de la presente invención, que comprenden una cantidad de dosificación unitaria de tamsulosina, pueden ser liberadas para uso inmediato en un empaque adecuado que comprende convenientemente de 5 a 100 cápsulas. Tal empaque puede comprender un empaque de ampollas que comprende ventajosamente 10, 14, 20, 28 o 30 cápsulas, o un recipiente/botella de plástico o vidrio que contiene la misma cantidad de cápsulas. Se puede usar cualquier material de empaque farmacéuticamente aceptable adecuado en la producción de la unidad de empaque.

Los pellets recubiertos para administración oral de tamsulosina de acuerdo con la presente invención se pueden usar, por ejemplo, en el manejo del tratamiento funcional de hipertrofia o hiperplasia benigna sintomática (BPH) u otros trastornos tratables por la tamsulosina (los Trastornos). El recubrimiento gastro-resistente y la liberación extendida de tamsulosina del núcleo de pellet asegura que la concentración terapéutica de tamsulosina en sangre sea

mantenida por tiempo suficientemente largo, sin la descarga inicial en el estómago.

En consecuencia, la presente invención provee además un método para el tratamiento y/o prevención de uno cualquiera o más trastornos, que comprende administrar oralmente una cantidad efectiva y/o profiláctica, a un enfermo en necesidad del mismo, de tamsulosina, la cual es formulada en un pellet recubierto como se especificó anteriormente. Preferiblemente, los pellets de la invención son administrados una vez al día, y más preferiblemente después de la comida. La administración después de la ingesta de alimento es ventajosa para mejor dispersión de los pellets en el ambiente, y minimiza los daños de tejidos del tracto gastrointestinal.

La presente invención también provee el uso del pellet que comprende tamsulosina recubierta como se especificó anteriormente, así como el uso del proceso anterior para preparar la composición de pellet de tamsulosina en sí, para la fabricación de un medicamento de combinación de dosis fija para el tratamiento y/o prevención de uno cualquiera o más de los Trastornos.

La invención se ilustra adicionalmente mediante los siguientes ejemplos, pero no deben interpretarse como limitantes de la misma.

Ejemplo 1 Pellets resistences entéricos de clorhidrato de Tamsulosina con un contenido promedio de 0.224 % de clorhidrato de 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 60°C 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

Resultados de recubrimiento del pellet:

El contenido de agua residual, medida por analizador de humedad a 105 °C está entre 2 y 4 %

La distribución del tamaño de particular, medido al tamizar usando tamices de 1180, 850, 500 y 300 micrómetros es: 98 % del tamaño de partícula está entre 300 y 1180 micrómetros.

Perfil de disolución en fluido gástrico simulado: menos de 10% en 2 horas.

Perfil de disolución en amortiguador a pH 6.8 (SIF): 40-60% en 1 hora, $\geq 80\%$ en 6 horas.

La invención habiendo sido descrita, para los expertos en la técnica será fácilmente obvio que se pueden hacer cambios adicionales y modificaciones en la implementación real de los conceptos y realizaciones aquí descritas o se pueden aprender mediante la práctica de la invención, sin apartarse del espíritu y alcance de la invención definida mediante las siguientes reivindicaciones.

REIVINDICACIONES

1. Una población de pellets que comprenden tamsulosina para administración oral de una forma de dosificación de combinación que contiene físicamente separada, una dosis de tamsulosina en la forma de la población de los pellets que comprenden tamsulosina y al menos otra dosis de una sustancia farmacéuticamente activa, dichos pellets comprenden clorhidrato de tamsulosina disperso uniformemente en una matriz de vehículo, en 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.

2. La población de acuerdo con la reivindicación 1, 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.

3. La población de pellets de acuerdo con la reivindicación 1-2, 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.

4. La población de acuerdo con la reivindicación 2 o 3, en donde dicho 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.

5. La población de acuerdo con las reivindicaciones 2-4, en donde el polímero resistente a ácido comprende un polímero acrílico resistente a ácido, preferiblemente un polímero Eudragit L.

6. La población de acuerdo con las reivindicaciones 2-5, en donde la composición de dicha capa de recubrimiento comprende 25-95 % en masa de dicho polímero acrílico resistente a ácido, calculado en una base seca.

7. La población de acuerdo con las reivindicaciones 2-6, en donde dicha masa de dicha capa de recubrimiento, 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.

8. La población de acuerdo con las reivindicaciones 1-7, en donde el perfil de liberación en disolución, cuando se mide como una pluralidad de pellets, está caracterizado en que menos del 25% de la tamsulosina es liberada

durante las primeras dos horas en fluido gástrico simulado usando el método de canasta de Ph.Eur. a 100 rpm.

9. La población de acuerdo con las reivindicaciones 1-8, en donde dichos pellets farmacéuticos recubiertos exhiben un perfil de liberación en disolución en un amortiguador de fosfato apropiado de pH 6.8 usando el método de canasta de Ph. Eur. a 100 rpm que incluye liberar:

30-65%, preferiblemente 40-60%, de la tamsulosina en una hora, y/o más del 80% de la tamsulosina en seis horas.

10. La población de acuerdo con las reivindicaciones 1-9, en donde la cantidad total de tamsulosina contenida en la forma de dosificación 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.

11. La población de acuerdo con la reivindicación 1-10, en donde la forma de dosificación de combinación es una cápsula.

12. La población de acuerdo con la reivindicación 1-11, en donde la dosis de la otra sustancia farmacéuticamente activa es formulada en la forma de una cápsula.

13. Un proceso para preparar una población de pellets para una forma de dosificación de tamsulosina de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-12, que comprende:

a) pelletizar una mezcla de 0.15-3.00 % de clorhidrato de tamsulosina con un material formador de matriz, seguido por secado y recubrimiento de los núcleos de pellets formados por un recubrimiento resistente a ácido

b) tamizar la población de pellets en un tamiz de un diámetro de poro de 1.4 mm y recolectar la población que pasa a través del tamiz

c) opcionalmente, tamizar la población obtenida en el paso b) en un tamiz del diámetro de poro de 0.30 mm y recolectar la población que no pasa a través del tamiz.

14. El proceso de acuerdo con la reivindicación 13, en donde la pelletización se lleva a cabo mediante extrusión-esferonización, preferiblemente a través de una abertura de tamiz de aproximadamente 1.0 mm.

15. El proceso de acuerdo con las reivindicaciones 13 o 14, en donde dicho paso de recubrimiento se realiza en un aplicador de recubrimiento de lecho fluido.

16. Uso de la población de pellets de acuerdo con las reivindicaciones 1-12 y/u obtenido mediante el proceso de las reivindicaciones 13-15, para preparar una forma de dosificación de combinación que comprende una forma de dosificación de tamsulosina que comprende la población de pellets, y al menos otra forma de dosificación que comprende una sustancia farmacéuticamente activa.

17. Uso de los pellets de acuerdo con las reivindicaciones 1-12 y/u obtenido mediante el proceso de la reivindicación 13-15 para preparar un medicamento oralmente administrable para tratar los síntomas de hiperplasia prostática benigna.

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  No. 11-071892- -00000-0000 Fecha: 2011-06-09 17:26:51 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI Act. 411 PRESENTACION Folios: 42
--	---

PATENTE DE INVENCION ☐ **MODELO DE UTILIDAD** ☐ **Art 33 Decisión 486/00**

☐	Indicación que solicita una patente
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Descripción de la invención
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser caso formato de descuento)
Completa	☐
Incompleta	☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒ **MODELO DE UTILIDAD PCT** ☐ **Art .33 Decisión 486/00, Circular Única**

1	☒	Indicación que se solicita una PCT
17	☒	Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resume)
42	☒	Dibujos de ser estos pertinentes.
2	☒	Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
Completa	☒	
Incompleta	☐	

DISEÑO INDUSTRIAL ☐ **(Art. 119 Decisión 486/00)**

☐	Indicación que se solicita Diseño Industrial
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que Incorpora el diseño
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa	☐
Incompleta	☐

ESQUEMA TRAZADO ☐ **(Art. 92 Decisión 486/00)**

☐	Indicación que se solicita un esquema de trazado
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación grafica de un esquema de trazado
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa	☐
Incompleta	☐



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS

PATENTE DE INVENCION ____ PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD ____ DISEÑO INDUSTRIAL ____

(21) No. de solicitud:

(22) Fecha de solicitud: 09-06-11

(51) Clasificación Internacional: A61K 9/50

(71) Solicitante(s): **SYNTHON B.V.**

(72) Inventor(es): VAN DEN HEUVEL, Dennie, Johan, Marijn; WEIJERS, Johannes, Wilhelmus, Maurice y PAMPERIN, Dirk.

(74) Apoderado: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**

(30) Prioridad

(31) *No. Prioridad*

(32) *Fecha*

(33) *País*

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 09-07-11

(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT

Fecha de presentación de la solicitud: 09-12-08

No. de solicitud: **PCT/EP2008/010446**

(87) Publicación internacional

Fecha: **17-06-10**

No. publicación: **WO 2010/066268 A1**

(54) Título: **PELLETS DE TAMSULOSINA PARA COMBINACIÓN DE DOSIS FIJA.**

Bogotá D.C.,
2020

Doctor(a)
LLOREDA RICAURTE ALICIA
Apoderado(a) y/o Representante de
SYNTHON HOLDING B.V.

REFERENCIA	Radicación No.	11 071892
	Solicitud internacional	PCT/EP2008/010446
	Fecha inicio fase nacional	09/07/2011
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	

1 2 4 3 8

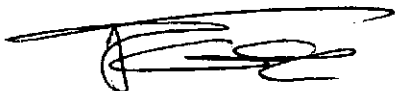
Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene el poder debidamente otorgado, con el lleno de los requisitos exigidos por los artículos 63 y subsiguientes del Código de Procedimiento Civil. Adicionalmente, deberá presentar el documento que acredita la existencia y representación legal de la sociedad solicitante, cuando ésta fuere persona jurídica.
2. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Continúa en la página siguiente...

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.



JOSE LUIS SALAZAR LOPEZ
Director de Nuevas Creaciones (e)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha _____
adpa11

11 AGO. 2011