

**JOSE LLORED A CAMACHO & CO.**

**ABOGADOS**

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

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-081448- -00016-0000

Fecha: 2013-10-31 14:20:42 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR  
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI  
Act. 412 REPOSPRESRECU Folios: 8

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO  
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: PI.-SYNTHON B.V.-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT  
para "TABLETA DE LIBERACIÓN CONTROLADA DE DOSIS BAJA DE  
TAMSULOSINA".-Clase A61K 9/20.-Expediente número 11-081.448.-

Yo, **ALICIA LLORED A 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 **55301** dictada por el señor Superintendente de Industria y Comercio el 18 de Septiembre de 2013 y notificada por Edicto fijado el 24 de Septiembre de 2013, por medio de la cual se niega el privilegio de patente solicitado para la invención contenida en el expediente de la referencia.

**I. FUNDAMENTOS DE DERECHO**

Como fundamento de mi recurso me permito manifestar ante ese Despacho que el contenido de la Resolución Número **55301** evidencia que durante el examen técnico realizado a la solicitud en cuestión de ninguna manera se consideró el alcance, objeto e importancia de la invención denegada en su verdadera dimensión, esto es, no se consideró el valioso aporte técnico que representa para el arte en cuestión la tableta de liberación controlada de dosis baja que es revelada en la solicitud denegada.

En efecto, a pesar de los argumentos proporcionados por el solicitante en respuesta al Concepto Técnico emitido por ese Despacho el 7 de Mayo de 2013, en la Resolución impugnada este Despacho mantiene las objeciones frente al nivel inventivo de la solicitud, argumentando básicamente que:

*"...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 de activo en un tiempo por encima de las 18 horas 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";*

Así como también que:

*"Puesto que las reivindicaciones dependientes 2 a 10 no mencionan características adicionales se considera que tales reivindicaciones tampoco tienen nivel inventivo".*

Por consiguiente, a continuación me permito demostrar ante 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, toda vez que las tabletas reveladas representan un avance técnico que de ninguna manera habría sido evidente para la persona medianamente versada en la materia técnica a partir de las enseñanzas del estado de la técnica anterior.

**1) Consideraciones técnicas frente a las enseñanzas del arte previo**

Inicialmente me permito manifestar que las tabletas reveladas en la solicitud de patente denegada presentan un inequívoco carácter inventivo frente a la combinación de las enseñanzas de los documentos **WO 2007/131804 (D1)** y **EP 1568361 (D2)**. En este sentido, a continuación me permito realizar un análisis comparativo detallado entre la información revelada en la presente solicitud y las enseñanzas brindadas por dichas anterioridades.

**• Características técnicas de las tabletas reveladas en la presente invención**

La reivindicación 1 de la solicitud de patente en cuestión se encuentra dirigida a proteger específicamente lo siguiente:

*"1. Una tableta farmacéutica de liberación controlada, que comprende:*

*(a) un núcleo de tableta interior, que comprende al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable seleccionado de un aglutinante, un diluyente, un agente de relleno, opcionalmente un lubricante y una composición formadora de matriz, pero sustancialmente libre de tamsulosina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y*

*(b) Una capa exterior de recubrimiento por compresión que rodea dicho núcleo de tableta interior y que comprende 0.1 a 5 mg de tamsulosina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo dispersa en una matriz hinchable en agua que comprende (i) al menos un polímero hidrofílico hinchable sensible al pH, y (ii) al menos un polímero hidrofílico hinchable insensible al pH, y opcionalmente un aglutinante insoluble en agua."*

- **Enseñanzas del documento WO 2007/131804 (D1)**

Por su parte, el documento D1 básicamente se refiere a una tableta unitaria y homogénea que presenta propiedades de liberación controlada dadas por el empleo de una matriz que comprende HPMC y carbómero, proporcionando de ésta manera dos mecanismos diferentes de disolución del agente activo: i) El primer mecanismo está dado porque el HPMC puede formar un polímero no entrecruzado e insensible al pH, tipo gel viscoso, a partir del cual el agente activo es liberado por erosión lenta y disolución de dicho gel en el fluido corporal. ii) El segundo mecanismo consiste en que el carbómero forma un polímero sensible al pH tipo hidrogel, a través del cual el agente activo es liberado por difusión.

Con base en lo anterior es claro que el documento D1 no divulga ni sugiere el desarrollo de una forma farmacéutica que comprenda el diseño de una tableta en la que el fármaco esté contenido esencialmente en la capa exterior de recubrimiento, y sobre un núcleo interno comprimido libre de ingrediente activo. De hecho, las enseñanzas del documento D1 son contrarias a las características técnicas de las tabletas reveladas en la presente invención, toda vez que el núcleo libre de agente activo en las tabletas de la solicitud permite que la capa que comprende dicho agente activo sea lo suficientemente delgada para que la liberación sea completa.

Ahora bien, con base en lo expuesto previamente me permito manifestar que la persona medianamente versada en la materia debería realizar las siguientes modificaciones en las tabletas enseñadas en el documento D1 para poder llegar a las tabletas reveladas en la presente invención:

- a) Diseñar una tableta que comprenda más de una capa;
- b) Elegir que el número de capas en la tableta sea 2; y
- c) Distribuir las dos capas de la tableta de la siguiente forma: (i) núcleo de tableta interior libre de ingrediente activo, y (ii) capa exterior que comprende el agente activo y que intencionalmente está en contacto directo con el fluido corporal, de manera que la liberación del agente activo es controlada por dicha capa externa que contiene tal agente activo.

- **Enseñanzas del documento EP 1568361 (D2)**

De otro lado, el documento D2 revela básicamente una tableta de tres capas en donde el principio activo, ubicado en la capa central, debe penetrar la capa exterior para ser liberado, esto es, dicho principio activo no entra en contacto directo con el fluido corporal.

De acuerdo con lo anterior, es claro que el documento D2 le enseña a la persona medianamente versada en la materia que la capa del agente activo debe estar cubierta por una capa libre de agente activo y que dicha capa libre de agente activo externa es la encargada de controlar la liberación del medicamento, enseñanza que vale la pena resaltar debido que va en **contravía a lo reivindicado en la solicitud de patente en cuestión**, toda vez que la presente invención se refiere a una tableta farmacéutica de liberación controlada que comprende únicamente dos capas: (a) **un núcleo de tableta interior libre principio activo** y (b) **una capa exterior de recubrimiento que contiene en agente activo**.

De acuerdo con lo anterior es claro que la persona medianamente versada en la materia debería realizar las siguientes modificaciones en las tabletas enseñadas en el documento D2 para poder llegar a las tabletas reveladas en la presente invención:

- a) Modificar la capa externa libre de agente activo para que ésta se convierta en la capa que comprende el agente activo, y eliminar la capa intermedia o la capa interna de la tableta allí divulgada; o
- b) Eliminar dicha capa externa libre de agente activo de manera que la capa intermedia se convierta en la capa externa de la tableta; y
- c) Adecuar la nueva capa externa con el fin de que permita controlar de manera adecuada la liberación del agente activo.

• **Análisis comparativo de la tableta revelada en la presente invención frente a lo divulgado en los documentos D1 y D2**

Ahora bien, sumado a lo mencionado previamente me permito señalar que la combinación de las enseñanzas de los documentos citados por ese Despacho tampoco conduciría de forma evidente a la tableta farmacéutica que es objeto de la presente solicitud.

En este sentido, de manera específica me permito presentar una Tabla en la que se comparan las características de las tabletas reveladas en la presente invención, así como en los documentos D1 y D2:

| Tabletas reveladas en la presente invención                                                           | Tabletas enseñadas en D1                                                                                      | Tabletas enseñadas en D2                           |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|
| Una tableta farmacéutica de liberación controlada que comprende:                                      | Una tableta de liberación controlada que comprende:                                                           | Una tableta de liberación sostenida que comprende: |
| Un núcleo de tableta interior que comprende un excipiente farmacéuticamente aceptable seleccionado de | Una única capa que contiene el principio activo (tal y como se desprende del ejemplo 1 de dicha anterioridad) | Una capa interna libre de principio activo         |

JOSE LLORED A CAMACHO & CO.

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

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                            |                                                                                                                                                   |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| un aglutinante, un diluyente, un agente de relleno, opcionalmente un lubricante y una composición formadora de matriz, pero sustancialmente libre de tamsulosina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y                                                                                                                                                                                                                | En consecuencia, es claro que en las tabletas de D1 no existe un núcleo de tableta o capa interna comprimida que libre de principio activo |                                                                                                                                                   |
| Una capa exterior de recubrimiento por compresión que rodea dicho núcleo de tableta interior y que comprende 0.1 a 5 mg de tamsulosina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo dispersa en una matriz hinchable en agua que comprende (i) al menos un polímero hidrofílico hinchable sensible al pH, y (ii) al menos un polímero hidrofílico hinchable insensible al pH, y opcionalmente un aglutinante insoluble en agua; | No existe una segunda capa en las tabletas divulgadas en el documento D1                                                                   | Una capa intermedia que contiene el principio activo                                                                                              |
| No existe una tercera capa en las tabletas revelada en la presente invención                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | No existe una tercera capa en las tabletas divulgadas en el documento D1                                                                   | Una capa exterior que no contiene principio activo, pero que debe atravesar el fármaco proveniente de la capa intermedia para poder ser liberada. |

Con base en lo anterior me permito resaltar ante ese Despacho lo siguiente:

- Ninguno de los documentos D1 y D2 hace referencia a una tableta con una capa exterior de recubrimiento por compresión que rodea el núcleo de tableta interior y que comprende tamsulosina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
- Las capas interna y externa de la tableta divulgada en D2 cubren la capa intermedia que contiene el principio activo, y de conformidad con lo enseñado en el ejemplo D-1 (pasos 1A - 1D) de dicha anterioridad, ambas capas actúan como control en la liberación del principio activo.

Con base en lo anterior, es claro que las enseñanzas del arte previo le indicarían a la persona medianamente versada en la materia la necesidad de utilizar una capa interna y una capa externa libres de principio activo para lograr controlar la liberación de un fármaco presente en la capa intermedia de una tableta.

- En efecto, dicha persona medianamente versada en la materia no encuentra sugerencia alguna en el documento D2 que le indique que la capa externa libre de principio activo es inútil u obsoleta, mientras que dicha diferencia técnica frente a las tabletas reveladas en la solicitud de patente en cuestión de ninguna manera podría ser extraída de las enseñanzas del documento D1 debido precisamente a que en tal anterioridad no se enseña una capa libre de principio activo.

Visto lo anterior me permito manifestar ante ese Despacho que las tabletas divulgadas en los documentos D1 y D2 corresponden a simples alternativas conocidas en el estado de la técnica anterior para la liberación controlada de tamsulosina, más de ninguna manera la combinación de las enseñanzas de tales anterioridades le permitiría a la persona medianamente versada en la materia sugerir de manera evidente las características técnicas específicas de las tabletas reveladas en la solicitud de patente en cuestión.

En conexión con lo discutido anteriormente, me permito referirme al señalamiento que hace el Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina con respecto a las definiciones de "obvio" y "evidente" en la evaluación del Nivel Inventivo de una solicitud de patente:

*"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."*

Así las cosas, y a la luz de los argumentos expuestos en el presente memorial, me permito resaltar que al no "saltar a la vista de manera clara y directa" a partir de los documentos citados una tableta farmacéutica de liberación controlada que comprenda un núcleo de tableta interior y una capa exterior de recubrimiento por compresión que rodea dicho núcleo de tableta interior, como el que es objeto de la presente invención, y al no tenerse "*certeza clara y manifiesta*" a partir de las enseñanzas de los documentos D1 y D2 de la obtención de la tableta farmacéutica tal y como se reclama en el nuevo capítulo reivindicatorio, resulta innegable el Nivel Inventivo de la solicitud en estudio con respecto a los documentos citados, cumpliendo por lo tanto a cabalidad con las disposiciones de patentabilidad establecidas en el artículo 18 de la Decisión 486 de 2000.

## 2. **Respuesta a los argumentos presentados en la Resolución impugnada**

De conformidad con los anteriores argumentos, me permito señalar ante ese Despacho que las afirmaciones presentadas en la Resolución impugnada carecen de toda relevancia para desvirtuar la novedad de la presente solicitud, tal como me permito señalar a continuación:

- En la Resolución número **55301** de la SIC se asevera que: *"...si bien algunos ejemplos de éste documento (D2) están dirigidos a tabletas de 3 capas, de todas maneras, en la descripción está la posibilidad de tabletas de 2 capas, en donde la capa externa contiene el principio activo"*

En respuesta a lo anterior y de conformidad con lo mencionado a lo largo del presente recurso, atentamente me permito señalar ante ese Despacho que:

- En las páginas 14 y 15 del documento D2 (sección referida a tabletas multi-capas), y específicamente en el párrafo [0087] de dicha anterioridad, se menciona literalmente lo siguiente: *"...tabletas que comprenden dos o tres capas..."*, siendo dicha frase la única mención que se hace en D2 a una tableta que comprende dos capas, a pesar de que se hace en el contexto de que son ese tipo de tabletas las que pueden ser *"manufacturadas empleando una máquina de tableteo mediante presión con aceite"*.

En efecto, es claro que en el documento D2 no existen enseñanzas claras con respecto a tabletas de liberación controlada que comprendan dos capas, al punto que ninguno de los ejemplos divulgados en dicha anterioridad muestra una tableta con tales características (todos los ejemplos se refieren claramente a tabletas de tres capas).

- Con base en lo anterior, considero pertinente mencionar que el nulo reconocimiento del nivel inventivo de la presente invención por parte de ese Despacho demuestra que el análisis realizado no se enfocó de ninguna manera en el momento en que el solicitante de la invención en cuestión

planteó el objetivo de obtener novedosas y efectivas tabletas de liberación controlada de dosis baja de tamsulosina, es decir, el señor Examinador realmente no tuvo en cuenta la imperiosa necesidad que existe de que el examen de patentabilidad que lleve a cabo lo realice haciendo el esfuerzo intelectual de colocarse en la situación afrontada por el técnico con conocimientos medios en la materia antes de que el solicitante de la presente invención diera a conocer sus sorprendentes y ventajosos hallazgos técnicos.

**3. CONCESIÓN DE LA PATENTE POR PARTE DE LA OFICINA DE PATENTES DE ESTADOS UNIDOS**

Aparte de lo mencionado previamente, me permito resaltar ante ese Despacho que la solicitud de patente en cuestión ha sido concedida por la Oficina de patentes y marcas de Estados Unidos (anexo al presente memorial me permito presentar una copia de la carátula y el capítulo reivindicatorio de la patente US 8,465,770).

**En este sentido, ante todo considero de imperiosa necesidad señalar que con la información mencionada anteriormente de ninguna manera pretendo desconocer la independencia de la que goza la Superintendencia de Industria y Comercio al momento de analizar los méritos de patentabilidad de una solicitud, de acuerdo con las disposiciones del Convenio de París para la protección de la propiedad industrial.**

Sin embargo, también considero de gran importancia resaltar el hecho de que los Examinadores de la Oficina de patentes de Estados Unidos (USPTO) han reconocido que la materia técnica revelada en la solicitud de patente en cuestión es clara, concisa, novedosa e inventiva, incluso frente a las enseñanzas del documento D1 y D2 mencionados por ese Despacho en la Resolución impugnada, hecho que evidentemente representa un claro indicio de que la materia técnica revelada en la solicitud de patente en cuestión cumple a cabalidad con los requisitos de patentabilidad establecidos en la Decisión 486 de 2000.

Así mismo, teniendo en cuenta, lo establecido en la Resolución No. 54093 de 2012, la cual en su numeral 1.2.2.5.21, establece el "Reconocimiento de exámenes de patentabilidad de solicitudes extranjeras", es claro que a pesar de la independencia con la que cuenta la SIC, la cual reconocemos por completo, en vista de los recientes cambios en temas de patentes y los acuerdos firmados con otros países como Estados Unidos, la figura del "Patent Prosecution Highway PPH" ha sido recientemente aceptada en nuestro país. Lo anterior, ha permitido reconocer que a pesar de la independencia de las Oficinas de Patentes, si una solicitud ha sido reconocida como patentable en otros países como el caso de Estados Unidos con quien se ha firmado dicho Acuerdo de reconocimiento, se entiende que la decisión emitida por la USPTO, tiene más peso y puede ser tenida en cuenta a la hora de revisar la patentabilidad de una solicitud.

En este sentido, si bien, el solicitante no pudo solicitar el beneficio del "PPH" junto con el examen de patentabilidad tal como lo establece la Resolución No. 54093, si consideramos importante que a la hora de revisar este recurso de reposición, se tenga en cuenta el resultado emitido por la USPTO, y que el mismo sea considerado como un indicio fuerte de que la presente solicitud sí cuenta con los requisitos de patentabilidad exigidos por la normativa andina. En vista de esto, adjuntamos a este memorial de la patente tal y como fue concedida por la USPTO.

## **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 de los documentos citados en la Resolución número **55301** aquí impugnada, cumpliendo de esta manera con las disposiciones establecidas en el artículo 18 de la Decisión 486 de 2000, y por lo tanto demostrando ser merecedora del privilegio de patente requerido.

En efecto, a lo largo del presente escrito se ha demostrado que las tabletas de liberación controlada de dosis baja de tamsulosina reveladas en la presente invención presentan una estructura que de ninguna manera resulta obvia a partir de la combinación de las enseñanzas de los documentos D1 y D2, y adicionalmente que dicha novedosa estructura permite lograr la liberación del fármaco de manera efectiva.

## **III. PETICIÓN**

En vista de todo lo anterior, ruego a usted proceder a estudiar nuevamente la solicitud a la luz de las modificaciones y argumentaciones presentadas y proceder a revocar la Resolución Número **55301**, con el fin de que se conceda el privilegio de patente a la presente invención.

## **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 junto con mi memorial de 16 de Septiembre de 2011.

## **V. ANEXOS**

Anexo al presente recurso me permito presentar una copia de la carátula y el capítulo reivindicatorio de la patente US 8,465,770.

**VI. DOMICILIO**

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

Señor Superintendente,



ALICIA LLORED RICAURTE

T.P. 53.215



US008465770B2

Synthon BV  
Exp. 11-081.448  
6

(12) **United States Patent**  
**Annemarie Jansen et al.**

(10) **Patent No.:** **US 8,465,770 B2**  
(45) **Date of Patent:** **Jun. 18, 2013**

(54) **LOW DOSE CONTROLLED RELEASE  
TABLET**

(75) Inventors: **Korinde Annemarie Jansen**, Beuningen  
(NL); **Dirk Pamperin**, Nijmegen (NL)

(73) Assignee: **Synthon BV**, Nijmegen (NL)

(\*) Notice: Subject to any disclaimer, the term of this  
patent is extended or adjusted under 35  
U.S.C. 154(b) by 504 days.

(21) Appl. No.: **12/634,890**

(22) Filed: **Dec. 10, 2009**

(65) **Prior Publication Data**  
US 2010/0092552 A1 Apr. 15, 2010

**Related U.S. Application Data**

(60) Provisional application No. 61/140,712, filed on Dec.  
24, 2008.

(51) **Int. Cl.**  
**A61K 9/24** (2006.01)

(52) **U.S. Cl.**  
USPC ..... **424/472**; 424/474; 424/464; 424/465;  
424/486

(58) **Field of Classification Search**  
USPC ..... 424/472, 474, 464, 465, 486  
See application file for complete search history.

(56) **References Cited**

**U.S. PATENT DOCUMENTS**

|              |     |         |                   |         |
|--------------|-----|---------|-------------------|---------|
| 4,217,305    | A   | 8/1980  | Imai et al.       |         |
| 4,703,063    | A   | 10/1987 | Imai et al.       |         |
| 4,731,478    | A   | 3/1988  | Niigata et al.    |         |
| 4,772,475    | A   | 9/1988  | Fukui et al.      |         |
| 4,868,216    | A   | 9/1989  | Imai et al.       |         |
| 4,895,841    | A   | 1/1990  | Sugimoto et al.   |         |
| 4,966,768    | A   | 10/1990 | Michelucci et al. |         |
| 6,177,430    | B1  | 1/2001  | Thompson et al.   |         |
| 6,287,599    | B1  | 9/2001  | Burnside et al.   |         |
| 6,335,467    | B1  | 1/2002  | Englert et al.    |         |
| 6,368,628    | B1  | 4/2002  | Seth              |         |
| 6,436,441    | B1  | 8/2002  | Sako et al.       |         |
| 6,528,685    | B2  | 3/2003  | Cohen et al.      |         |
| 6,835,853    | B2  | 12/2004 | Hoorn et al.      |         |
| 6,965,051    | B2  | 11/2005 | Hoorn et al.      |         |
| 7,018,658    | B2  | 3/2006  | Platteeuw         |         |
| 2003/0147955 | A1  | 8/2003  | Platteeuw et al.  |         |
| 2003/0180352 | A1* | 9/2003  | Patel et al.      | 424/465 |
| 2004/0096502 | A1  | 5/2004  | Platteeuw         |         |
| 2005/0100602 | A1* | 5/2005  | Sako et al.       | 424/468 |
| 2005/0100603 | A1* | 5/2005  | Sako et al.       | 424/468 |

**FOREIGN PATENT DOCUMENTS**

|    |           |    |        |
|----|-----------|----|--------|
| EP | 0 034 432 | B1 | 8/1981 |
| EP | 0 257 787 | B1 | 3/1988 |

|    |                |    |         |
|----|----------------|----|---------|
| EP | 0 309 157      | A1 | 3/1989  |
| EP | 0 194 838      | B1 | 9/1993  |
| EP | 0 533 297      |    | 11/1997 |
| WO | WO 94/06414    |    | 3/1994  |
| WO | WO 00/27364    |    | 5/2000  |
| WO | WO2007/049916  | *  | 5/2007  |
| WO | WO 2007/131804 |    | 11/2007 |

**OTHER PUBLICATIONS**

NDA 20-579 FDA Office of Clinical Pharmacology and  
Biopharmaceutics Review, pp. 1-6, 1997.  
Flowmax, MIMMS Abbreviated Prescribing Information, MIMMS  
Australia, 1996-2002.  
Presentation entitled: "In Vivo" Performance of Hydrophilic Matrix  
Tablets Utilizing HPMC: Case Studies by Tim D. Cabelka, Ph.D. and  
Thomas D. Reynolds, Ph.D., The Dow Chemical Company, Oct. 17,  
2000.  
FDA—FOIA Labeling Information for Flomax®, 2001.  
Dunn CJ, Matheson A and Faulds DM. "Tamsulosin A review of its  
pharmacology and therapeutic efficacy in the management of lower  
urinary tract symptoms." *Drugs Aging* 2002; 19; 135-161.  
Dutkiewicz S. "Efficacy and tolerability of drugs for treatment of  
benign prostatic hyperphasia." *Int Urology and Nephrology* 2001; 32;  
423-432.  
Harada K. and Fujimara A. "Clinical pharmacology of 1-A selective  
and nonselective 1-blockers." *BJU International* 2000; 86; 31-35.  
Lyseng-Williamson KA, Jarvis B and Wagstaff AJ. "Tamsulosin an  
update of its role in the management of lower urinary tract symp-  
toms." *Drugs* 2002; 62; 135-167.  
Michel MC, Neumann HG, Mehlburger L, Schumacher H and  
Goepel M. "Does the time for administration (morning or evening  
affect the tolerability or efficacy of tamsulosin?" *BJU International*  
2001; 87; 31-34.  
Soeishi Y, Korobi M, Kobayashi SI and Higuchi S. "Sensitive method  
for the determination of tamsulosin in human plasma using high-  
performance liquid chromatography with fluorescence detection" *J  
of Chromatography* 1990; 553; 291-296.  
Taguchi K, Schafers RF and Michel MC. "Radioreceptor assay  
analysis of tamsulosin and terazosin pharmacokinetics." *Br J Clin  
Pharmacol.* 1998; 45; 49-55.  
Van Hoogdalem EJ, Soeishi Y, Matsushima H and Higuchi S. "Dis-  
position of the selective adrenoceptor antagonist tamsulosin in  
humans: Comparison with data from interspecies scaling." *J Pharm  
Sciences* 1997; 86; 1156-1161.  
Rabasseda and Fitzpatrick, "Tamsulosin: The First Prostate-Selec-  
tive alpha 1a-Adrenoceptor Antagonist for Treatment of Symptom-  
atic Benign Prostatic Hyperplasia," *Drugs of Today*, vol. 32, No. 3,  
1996, pp. 259-268.

\* cited by examiner

*Primary Examiner* — Fereydoun G Sajjadi

*Assistant Examiner* — Danielle Sullivan

(74) *Attorney, Agent, or Firm* — Mark R. Buscher

(57) **ABSTRACT**

Low dose pharmaceuticals can be delivered for a prolonged  
period using a tablet-in-tablet design wherein the drug is  
contained in a controlled release matrix in the outer compres-  
sion coating layer but not in the inner tablet core.

**22 Claims, No Drawings**

-continued

|                        | %   | mg/tablet |
|------------------------|-----|-----------|
| Silica dioxide 200 VV  | 0.5 | 1.05      |
| Magnesium stearate     | 0.5 | 1.05      |
| Tablet mass (mg)       | 100 | 210       |
| Total tablet mass (mg) |     | 270       |

The preparation of the cores was as follows; MCC, HPMC, carbomer, iron oxide and silica were sieved over a 1 mm sieve. The excipients were mixed in a free fall mixer for 20 minutes. Magnesium stearate was sieved over a 0.8 mm sieve and added to the blend. The blend was mixed for another 5 minutes. The blend was compressed into 60 mg tablets with a diameter of 5 mm.

TSL and MCC were mixed in a high shear granulator, while water was added. The obtained wet mass was dried in an oven until a LOD of 3.6% was reached. The dry granulate was forced sieved over a 500 micron sieve. All excipients, except magnesium stearate, were sieved over a 1.0 mm sieve. The half of the HPMC was added to the blend and the blend was mixed for 15 minutes in a free fall mixer. The remaining HPMC was added and the blend was mixed for another 10 minutes. The silica and the carbomer were added to the blend and mixed for 15 minutes at 22 rpm. Magnesium stearate was sieved over a 0.8 mm sieve, added to the blend and the blend was mixed for another 5 minutes.

Tablets of 9 mm were compressed on a killian tablet-in-tablet press.

EXAMPLE 10

|                        | %     | mg/tablet |
|------------------------|-------|-----------|
| Inner core             |       |           |
| MCC PH 102             | 33.95 | 20.37     |
| iron oxide red         | 0.05  | 0.03      |
| HPMC K100M CR          | 60    | 36        |
| Carbomer 71GNF         | 5     | 3         |
| Silica dioxide 200 VV  | 0.5   | 0.3       |
| Magnesium stearate     | 0.5   | 0.3       |
| Tablet mass (mg)       | 100   | 60        |
| Outer core             |       |           |
| Intra granular         |       |           |
| R-Tamsulosin HCl       | 0.19  | 0.4       |
| MCC PH 101             | 33.81 | 71        |
| Extra granular         |       |           |
| HPMC K100M CR          | 60    | 126       |
| Carbomer 71GNF         | 5     | 10.5      |
| Silica dioxide 200 VV  | 0.5   | 1.05      |
| Magnesium stearate     | 0.5   | 1.05      |
| Tablet mass (mg)       | 100   | 210       |
| Total tablet mass (mg) |       | 270       |

The preparation of the cores was as follows; MCC, HPMC, carbomer, iron oxide and silica were sieved over a 1 mm sieve. The excipients were mixed in a free fall mixer for 20 minutes. Magnesium stearate was sieved over a 0.8 mm sieve and added to the blend. The blend was mixed for another 5 minutes. The blend was compressed into 60 mg tablets with a diameter of 5 mm.

TSL and MCC were mixed in a high shear granulator, while water was added. The obtained wet mass was dried in an oven until a LOD of 6.2% was reached. The dry granulate was force sieved over a 500 micron sieve. All excipients, except magnesium stearate, were sieved over a 1.0 mm sieve. The half of the HPMC was added to the blend and the blend was mixed for 15 minutes in a free fall mixer. The remaining HPMC was added and the blend was mixed for another 10 minutes. The silica and the carbomer were added to the blend and mixed for 15 minutes at 22 rpm. Magnesium stearate was sieved over a 0.8 mm sieve, added to the blend and the blend was mixed for another 5 minutes.

Tablets of 9 mm were compressed on a killian tablet-in-tablet press.

Each of the patents, patent applications, and journal articles mentioned above are incorporated herein by reference. The invention having been described it will be obvious that the same may be varied in many ways and all such modifications are contemplated as being within the scope of the invention as defined by the following claims.

We claim:

1. A controlled release pharmaceutical tablet, comprising:  
(a) an inner tablet core having a size within the range of 3 to 7 mm and comprising at least one pharmaceutically acceptable excipient but substantially free from any pharmaceutically active agent; and  
(b) an outer compression coating layer surrounding said inner tablet core and which comprises a controlled release matrix having a pharmaceutically active agent dispersed therein;

wherein the total amount of pharmaceutically active agent contained in said tablet is within the range of 0.1 to 5 mg.

2. The pharmaceutical tablet according to claim 1, wherein said inner tablet core contains no pharmaceutical active agent.

3. The pharmaceutical tablet according to claim 2, wherein said outer compression coating layer adds at least 2 mm to the total controlled release tablet size.

4. The pharmaceutical tablet according to claim 3, wherein said pharmaceutical active agent is tamsulosin or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

5. A controlled release tamsulosin tablet comprising:

- (a) an inner tablet core having a size within the range of 3 to 7 mm and comprising at least one pharmaceutically acceptable excipient and substantially free from any pharmaceutically active agent; and  
(b) an outer compression coating layer surrounding said inner tablet core and which comprises 0.1 to 2 mg of tamsulosin or salt thereof dispersed in a water-swella-

ble matrix comprising (i) at least one pH-sensitive swellable hydrophilic polymer, which is a cross-linked polyacrylic acid polymer, and (ii) at least one pH-insensitive swellable hydrophilic polymer; and optionally a water insoluble binder.

6. The tamsulosin tablet according to claim 5, wherein said inner tablet core contains no pharmaceutical active agent.

7. The tamsulosin tablet according to claim 6, wherein said tamsulosin is tamsulosin hydrochloride.

8. The tamsulosin tablet according to claim 6, wherein said tamsulosin or salt thereof is contained in an amount between 0.1 to 1 mg.

9. The tamsulosin tablet according to claim 6, wherein said pH-insensitive polymer is a linear polymer.

10. The tamsulosin tablet according to claim 6, wherein said pH-sensitive polymer is a carbomer.

19

- 11. The tamsulosin tablet according to claim 10, wherein said pH-insensitive polymer is a hydroxypropyl methylcellulose.
- 12. The tamsulosin tablet according to claim 11, wherein said hydroxypropyl methylcellulose has a nominal dynamic viscosity of at least about 100,000 mPa/s.
- 13. The tamsulosin tablet according to claim 6, wherein said outer compression coating layer contains a water insoluble binder.
- 14. The tamsulosin tablet according to claim 13, wherein said water insoluble binder is microcrystalline cellulose.
- 15. The tamsulosin tablet according to claim 6, wherein said inner tablet core has a diameter of 5-6 mm.
- 16. The tamsulosin tablet according to claim 6, wherein said at least one excipient in said inner tablet core comprises a water-swella-  
ble matrix composition and optionally a water insoluble binder.
- 17. The tamsulosin tablet according to claim 11, wherein said at least one excipient in said inner tablet core comprises a water-swella-  
ble matrix composition and optionally a water insoluble binder.

20

- 18. The tamsulosin tablet according to claim 17, wherein said water-swella-  
ble matrix composition of said inner tablet core comprises at least one pH-sensitive swella-  
ble hydrophilic polymer, which is a cross-linked polyacrylic acid polymer, and at least one pH-insensitive swella-  
ble hydrophilic polymer.
- 19. The tamsulosin tablet according to claim 18, wherein said inner tablet core contains a water insoluble binder and wherein said water insoluble binder is microcrystalline cellulose.
- 20. The tamsulosin tablet according to claim 6, wherein said inner tablet core and said outer compression coating layer contain the same water-swella-  
ble matrix composition and water insoluble binder in the same mass ratios +/-10%.
- 21. The tamsulosin tablet according to claim 6, wherein the mass ratio of said inner tablet core to said outer compression coating layer is from 15:85 to 30:70, respectively.
- 22. The tamsulosin tablet according to claim 6, wherein said tamsulosin tablet exhibits an in vitro dissolution profile such that said tamsulosin is still being released after 18 hours in artificial intestinal fluid.

\* \* \* \* \*