

QF.



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-081448-00000-0000

Fecha: 2011-06-29 17:08:44
Tra. 11 PATENTE IYI
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 378 FASE NACIONAL I
Folios: 55

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

11-81448

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

11-81448

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO **"TABLETA DE LIBERACIÓN
CONTROLADA DE DOSIS BAJA."**

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL **A61K 9/20**

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

DOMICILIO **NIJMEGEN,** **PAÍSES** **BAJOS.**

74. REPRESENTANTE LEGAL **ALICIA LLOREDA RICAURTE**
T.P. 53.215

22. BOGOTÁ, D.C. **29 JUN 2011**

(FORMA P 10)

Lib. L.
24-07-2011
Vr Ex

PETITORIO



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-081448- -00000-0000

Fecha: 2011-06-29 17:08:44 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 55

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 LLORED 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: JANSEN, Korinde Annemarie y PAMPERIN, Dirk.

Dirección: Loostraat 1, 6924 AB Loo y Berg en Dalseweg 320, 6522 CP
Nijmegen.

Nacionalidad o Domicilio: Países Bajos.

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2009/009206

Fecha: 21/12/09

Publicación Internacional No. WO 2010/072401 A1

Fecha: 01/07/10

⑥

Título (54)

"TABLETA DE LIBERACIÓN CONTROLADA DE DOSIS BAJA"

⑦

Clasificación Internacional (51) A61K 9/20

⑧

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

US

24/12/08

61/140,712

⑨

Comprobante de Pago No. 11-0054407

Fecha: 7 de Junio de 2011

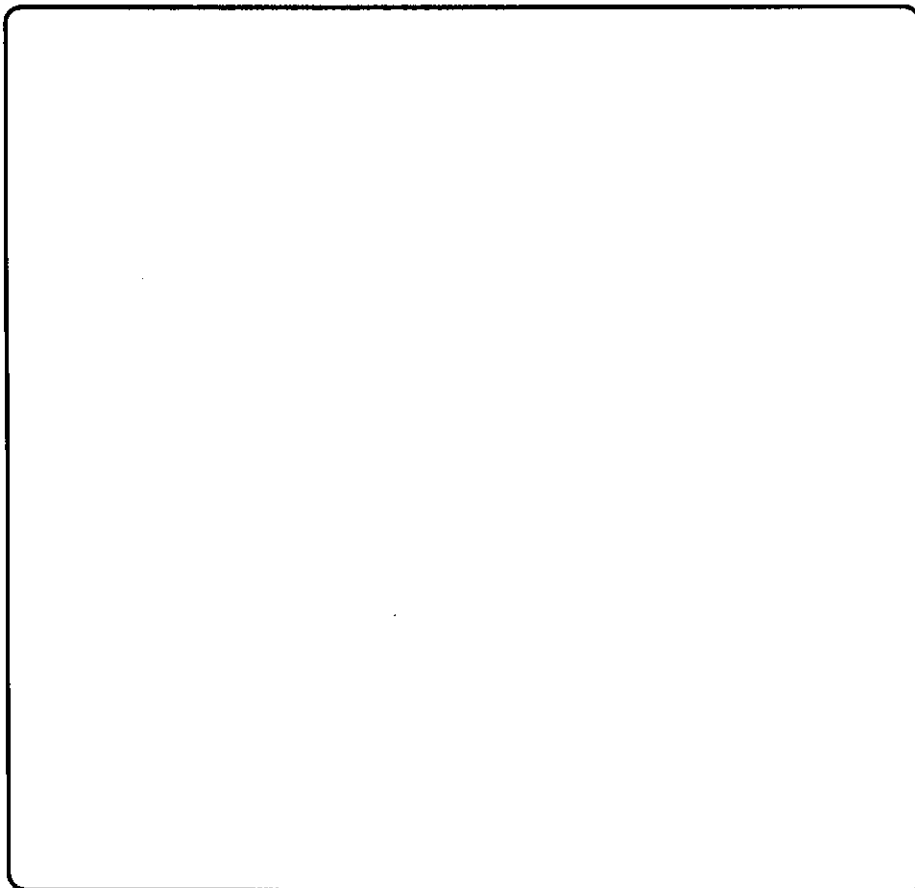
10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☐ Documento que acredita 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)
- ☐ 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 - 0054407

Bogotá D.C., Junio 07 de 2011 - 12:25:41

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	414999830	07/06/2011	26.454.000.00

*** 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. 11-081448-00000-0000

Fecha: 2011-06-29 17:08:44 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 55

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

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

Junio 7 de 2011 - 12:25:52

		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: 29-06-11 (30) Prioridad (31) No. Prioridad (32) Fecha (33) País 61/140,712 24-12-08 US		(51) Int Cl: A61K 9/20 (71) Solicitante(s): SYNTHON B.V. (72) Inventor(es): JANSEN, Korinde Annemarie y PAMPERIN, Dirk. (74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE	
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 24-07-11 (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: 21-12-09 No. de solicitud: PCT/EP2009/009206		(87) Publicación internacional Fecha: 01-07-10 No. publicación: WO 2010/072401 A1	
(54) Título: "TABLETA DE LIBERACIÓN CONTROLADA DE DOSIS BAJA"			

Resumen - Reivindicación(es):

Sector: Tableta de liberación controlada de dosis baja de tamsulosina para la industria farmacéutica.

Resumen.-

La invención se relaciona con fármacos de dosis bajas que pueden ser liberados por un periodo prolongado usando un diseño de tableta en tableta, en donde el fármaco está contenido en una matriz de liberación controlada en la capa exterior de recubrimiento por compresión, pero no en el núcleo de tableta interior.

(21) No. de solicitud:

(22) Fecha de solicitud: 29-06-11

(51) Clasificación Internacional: A61K 9/20

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

(72) Inventor(es): JANSEN, Korinde Annemarie y PAMPERIN, Dirk.

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

(30) Prioridad

(31)

No. Prioridad

(32)

Fecha

(33)

País

61/140,712

24-12-08

US

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 24-07-11

(87) Publicación internacional

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

Fecha: **01-07-10**

Fecha de presentación de la solicitud: 21-12-09

No. publicación: **WO 2010/072401 A1**

No. de solicitud: **PCT/EP2009/009206**

(54) Título: **TABLETA DE LIBERACIÓN CONTROLADA DE DOSIS BAJA.**



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: 29-06-11	
(51) Clasificación Internacional: A61K 9/20			
(71) Solicitante(s): SYNTHON B.V.			
(72) Inventor(es): JANSEN, Korinde Annemarie y PAMPERIN, Dirk.			
(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE			
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad 61/140,712	(32) Fecha 24-12-08	(33) País US
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 24-07-11		(87) Publicación internacional:	
(86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT Fecha de presentación de la solicitud: 21-12-09 No. de solicitud: PCT/EP2009/009206		Fecha: 01-07-10 No. Publicación : WO 2010/072401 A1	

FIGURA CARACTERISTICA
6 x 6 cm

(54) Título: **TABLETA DE LIBERACIÓN CONTROLADA DE DOSIS BAJA.**

(57) Resumen - Reivindicación(es):

Sector: Tableta de liberación controlada de dosis baja de tamsulosina para la industria farmacéutica.

Resumen.-

La invención se relaciona con fármacos de dosis bajas que pueden ser liberados por un periodo prolongado usando un diseño de tableta en tableta, en donde el fármaco está contenido en una matriz de liberación controlada en la capa exterior de recubrimiento por compresión, pero no en el núcleo de tableta interior.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference SYNBV0436/17	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/EP2009/009206	International filing date (day/month/year) 21/12/2009	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 24/12/2008
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/EP2009/009206

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K9/20 A61K31/18
ADD.

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, BIOSIS, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2007/131804 A1 (SYNTHON BV [NL]; JANSEN KORINDE ANNEMARIE [NL]; DORKOOSH FARID ABEDIN) 22 November 2007 (2007-11-22) examples	1-13
Y	EP 1 568 361 A2 (YAMANOUCHI PHARMA CO LTD [JP] ASTELLAS PHARMA INC [JP]) 31 August 2005 (2005-08-31) paragraphs [0080], [0162]; examples D1-D18; tables 13,14	1-13
A	WO 2008/097066 A1 (GL PHARMTECH CORP [KR]; PARK JUN SANG [KR]; SONG U-HUN [KR]; SIM JI-YE) 14 August 2008 (2008-08-14) examples 7,8	1-13



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.

A document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

4 May 2010

Date of mailing of the international search report

12/05/2010

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/EP2009/009206

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2007131804	A1	22-11-2007	EP 2026766 A1	25-02-2009
			US 2007269514 A1	22-11-2007
EP 1568361	A2	31-08-2005	CZ 15015 U1	16-03-2005
			US 2005100602 A1	12-05-2005
WO 2008097066	A1	14-08-2008	EP 2114381 A1	11-11-2009
			KR 20080073989 A	12-08-2008
			US 2010040681 A1	18-02-2010

(43) International Publication Date
1 July 2010 (01.07.2010)



(10) International Publication Number
WO 2010/072401 A1

- (51) International Patent Classification:
A61K 9/20 (2006.01) A61K 31/18 (2006.01)
- (21) International Application Number:
PCT/EP2009/009206
- (22) International Filing Date:
21 December 2009 (21.12.2009)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data:
61/140,712 24 December 2008 (24.12.2008) US
- (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): JANSEN, Korinde
Annemarle [NL/NL]; Loostraat 1, 6924 AB Loo (NL).
PAMPERIN, Dirk [NL/NL]; Berg en Dalseweg 320,
6522 CP Nijmegen (NL).
- (74) Agent: PRINS, Hendrik Willem; Bird & Bird LLP, Van
Alkemadeplein 700, 2597 AW 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, CL, 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, PE, 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, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM,
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))
- before the expiration of the time limit for amending the
claims and to be republished in the event of receipt of
amendments (Rule 48.2(h))

WO 2010/072401 A1

(54) Title: LOW DOSE CONTROLLED RELEASE TABLET

(57) Abstract: The invention relates to 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 compression coating layer but not in the inner tablet core.

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:

see form PCT/ISA/220

PCT

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/EP2009/009206

International filing date (day/month/year)
21.12.2009

Priority date (day/month/year)
24.12.2008

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. A61K9/20 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 and 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 56.1bis(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



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, this opinion has been established on the basis of a sequence listing filed or furnished:
- a. (means)
- ☐ on paper
 - ☐ in electronic form
- b. (time)
- ☐ in the international application as filed
 - ☐ together with the international application in electronic form
 - ☐ 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 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:

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	<u>1-13</u>
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	<u>1-13</u>
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-13</u>
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

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 1-13 is considered to be novel (Article 33(2) PCT).

None of D1-D3 anticipates a controlled release, low dose tablet, in particular comprising low dose of tamsulosin, having the structure defined in present independent claim 1 comprising an inert core and an active outer compression coating containing the active ingredient dispersed in a controlled release matrix.

Same reasons apply to independent claim 13.

(IS) The subject-matter of claims 1-13 is not considered to involve an inventive step (Article 33(3) PCT) for the following reasons:

D1 is considered as the closest prior art disclosing a controlled release, low dose tamsulosin tablet comprising a swellable polymeric matrix containing HPMC and carbomer. This swellable controlled release matrix composition (see example 2) is exactly the same as defined as feature (b) in present claim 1. Thus, present claim 1 only differs from D1 in the fact that the swellable controlled release active composition is provided as a compressed coating on an inert core. The applicant alleges that this structural modification results in enhanced controlled release (over 18 hours) throughout the digestive tract and in particular in the colon as compared to compositions of D1. However, this allegation has not been demonstrated by evidence. Compositions of D1 are also suitable for controlled release over up to 24 hours and for delivery in the colon. In absence of evidence demonstrating a particular effect regarding the tamsulosin release profile, no inventive step can be recognized for the structural modification consisting in applying the controlled release tamsulosin composition of D1 as a compressed coating on an inert core. This structural modification would be obvious for a skilled person, e.g. in view of D2 which teaches applying a low-dose, controlled release tamsulosin swellable polymeric matrix composition comprising HPMC and MCC as a compressed layer onto a swellable drug-free layer in a sandwich-type tablet suitable for controlled release of tamsulosin.

Furthermore, it is stressed that any release profile effect is considered to be drug-specific; for this additional reason, it is considered that no effect has been demonstrated for claim 1 which does not define any specific active ingredient.

(IA) The subject-matter of claims 1-13 is considered to be industrially applicable (Article 33(4) PCT). The possibility of industrial application is beyond any doubt.

Possible steps after receipt of the international search report (ISR) and written opinion of the International Searching Authority (WO-ISA)

General information	For all international applications filed on or after 01/01/2004 the competent ISA will establish an ISR. It is accompanied by the WO-ISA. Unlike the former written opinion of the IPEA (Rule 66.2 PCT), the WO-ISA is not meant to be responded to, but to be taken into consideration for further procedural steps. This document explains about the possibilities.
Amending claims under Art. 19 PCT	Within 2 months after the date of mailing of the ISR and the WO-ISA the applicant may file amended claims under Art. 19 PCT directly with the International Bureau of WIPO. The PCT reform of 2004 did not change this procedure. For further information please see Rule 46 PCT as well as form PCT/ISA/220 and the corresponding Notes to form PCT/ISA/220.
Filing a demand for international preliminary examination	In principle, the WO-ISA will be considered as the written opinion of the IPEA. This should, in many cases, make it unnecessary to file a demand for international preliminary examination. If the applicant nevertheless wishes to file a demand this must be done before expiry of 3 months after the date of mailing of the ISR/ WO-ISA or 22 months after priority date, whichever expires later (Rule 54bis PCT). Amendments under Art. 34 PCT can be filed with the IPEA as before, normally at the same time as filing the demand (Rule 66.1 (b) PCT). If a demand for international preliminary examination is filed and no comments/amendments have been received the WO-ISA will be transformed by the IPEA into an IPRP (International Preliminary Report on Patentability) which would merely reflect the content of the WO-ISA. The demand can still be withdrawn (Art. 37 PCT).
Filing informal comments	After receipt of the ISR/WO-ISA the applicant may file informal comments on the WO-ISA directly with the International Bureau of WIPO. These will be communicated to the designated Offices together with the IPRP (International Preliminary Report on Patentability) at 30 months from the priority date. Please also refer to the next box.
End of the international phase	At the end of the international phase the International Bureau of WIPO will transform the WO-ISA or, if a demand was filed, the written opinion of the IPEA into the IPRP, which will then be transmitted together with possible informal comments to the designated Offices. The IPRP replaces the former IPER (international preliminary examination report).
Relevant PCT Rules and more information	Rule 43 PCT, Rule 43bis PCT, Rule 44 PCT, Rule 44bis PCT, PCT Newsletter 12/2003, OJ 11/2003, OJ 12/2003

TABLETA DE LIBERACIÓN CONTROLADA DE DOSIS BAJA

RESUMEN, OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

La invención se relaciona con farmacéuticos de dosis bajas que pueden ser liberados por un período prolongado usando un diseño de tableta en tableta, en donde el fármaco está contenido en una matriz de liberación controlada en la capa exterior de recubrimiento por compresión, pero no en el núcleo de tableta interior.

SECTOR: Tableta de liberación controlada de dosis baja de tamsulosina para la industria farmacéutica.

TABLETA DE LIBERACIÓN CONTROLADA DE DOSIS BAJA

[0001] Esta solicitud reivindica el beneficio de prioridad en virtud de 35 USC § 119 (e) de LA Solicitud Provisional Americana número serial 61/140, 712, presentada el 24 de diciembre de 2008, cuyo contenido total está aquí incorporado mediante referencia.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

[0002] La tamsulosina es un compuesto químico conocido que tiene actividad alfa-adrenérgica de bloqueo que es útil para el tratamiento de insuficiencias cardíacas e hiperplasia prostática benigna (HPB). La tamsulosina es el nombre común para (R)-5-[2-[[2-(2-etoxifenoxi)etil]amino]propil]-2-metoxibencenosulfonamida. Se revela en EP 34432 y US 4,731,478. La tamsulosina es un agente farmacéuticamente activo potente y por lo general se administra en cantidades inferiores a 1 mg por día, usualmente 0.4 mg.

[0003] Actualmente se comercializan varios medicamentos que comprenden tamsulosina, clorhidrato de tamsulosina concretamente. El primer medicamento disponible en el mercado que comprende tamsulosina (OMNIC, Flomax, comercializado desde 1993) fueron las cápsulas de gelatina llenas con pellets que comprenden tamsulosina (0,4 mg). En Japón, también se encuentra en el mercado una tableta de desintegración oral basada en la tecnología WOWTAB (Harnal D).

[0004] Recientemente, una formulación de tableta de liberación controlada se introdujo en el mercado en Europa (Omnice OCAS, Mapelor ODECA) que también contiene 0,4 mg de clorhidrato de tamsulosina. La tableta pretende tener un efecto alimenticio menor o ninguno en comparación con las formulaciones en cápsula. Este medicamento comercializado en tableta usa el

llamado sistema de liberación de fármaco OCAS que permite la liberación gradual de un fármaco a medida que la tableta viaja a través del tracto digestivo, incluyendo el colon. Parece que la patente relevante que cubre el sistema de liberación OCAS es una familia de patentes basada en WO 94/06414 (EP 661045, US 6.436.441).

[0005] En general, el sistema OCAS comprende un fármaco, un polímero formador de hidrogel y un aditivo hidrofílico altamente soluble en agua (una "base hidrofílica"), que es importante para ayudar a la rápida penetración de agua en el núcleo. El concepto es que la preparación absorbe agua a medida que entra y pasa a través del tracto digestivo superior de forma que el polímero hinchable en agua se somete a gelificación sustancialmente completa (es decir, al menos 70%). A medida que la preparación continúa por el tracto digestivo, su superficie gelificada se sigue erosionando constantemente, manteniendo así una liberación del fármaco, incluso en el tracto digestivo inferior, por ejemplo, en el colon.

[0006] La estabilidad y la tasa de formación de la capa de gel, así como su tasa de erosión después de hidratación prolongada son factores importantes en el diseño de una tableta de OCAS. Muy poca base hidrofílica puede conducir a gelificación insuficiente de forma que la liberación en el colon se ve comprometida. El exceso de base hidrofílica puede dar lugar a un gel que es demasiado frágil y libera el fármaco demasiado rápido y por lo tanto, también compromete la liberación en el colon. Además de estos problemas de gelificación/viscosidad, el polímero formador de hidrogel también debe ser preferiblemente seleccionado con el fin de proporcionar una resistencia mecánica suficiente para que la tableta pueda esencialmente mantener su forma durante su recorrido, a pesar de las fuerzas de contracción del tracto digestivo.

[0007] En vista de lo anterior, el polímero formador de hidrogel que puede ser utilizado en el sistema OCAS como agente formador de matriz es preferiblemente un polímero que muestra una alta viscosidad a la gelificación, por ejemplo, una viscosidad de no menos de 1000 cps en solución acuosa al 1% (a 25 °C). Debido a que la viscosidad del gel depende en parte del peso molecular, el polímero formador de hidrogel es preferiblemente una sustancia que tiene un alto peso molecular no inferior a 2 millones y más preferiblemente no menor de 4 millones. Un polímero formador de hidrogel preferido de acuerdo con US 6,436,441 es un poli(óxido de etileno), especialmente uno que tiene un peso molecular de no menos de 2 millones.

[0008] La tableta OCAS comercializada actualmente que comprende tamsulosina (o tableta "Tocas") comprende un poli(óxido de etileno) de alto peso molecular como el polímero formador de hidrogel y un polietilenglicol como base hidrofílica mejoradora de solubilidad. Las tabletas TOCAS están recubiertas de película, cuyo recubrimiento contiene hidroxipropilmetil celulosa.

[0009] WO 2004/078212 enseña que la fabricación de tabletas basadas en poli(óxido de etileno) con un peso molecular de 2.000.000 o más, como se enseña en US 6.436.441, es difícil. Por ejemplo, el polímero se vuelve muy pegajoso cuando está expuesto a la humedad. Además, la granulación del polímero resultó ser problemática. Y debido a que el medicamento utilizado/preferido, el clorhidrato de tamsulosina, se utiliza en dosis bajas, la publicación de patente enseña que la compresión directa y granulación en seco no son apropiadas debido a preocupaciones de uniformidad de contenido, por ejemplo, la concentración del fármaco puede no ser uniforme en toda la mezcla de tableteado que conduce a concentraciones de dosis variables. Para abordar estos problemas de fabricación, WO 2004/078212 propone "dimensionar" partículas de poli(óxido de etileno) mediante atomizado de una solución o

suspensión acuosa de un agente de dimensionamiento sobre las partículas y secado de las partículas. El agente de dimensionamiento suele ser una porción del polietilenglicol utilizado como la base hidrofílica. En general, el fármaco, que es preferiblemente tamsulosina HCl, está incluido en la solución/suspensión acuosa del agente de dimensionamiento. El granulado que contiene poli(óxido de etileno) resultante pretende ser fácilmente incorporado en una forma de dosificación terminada como una tableta, mediante técnicas convencionales.

[0010] Otra propuesta para la liberación de tamsulosina a través del tracto digestivo completo a partir de formulación de tabletas se reveló en la patente WO 2007/131804. La composición comprende a) 0.1% a 1% en peso de tamsulosina, preferiblemente clorhidrato de tamsulosina, b) 40-80% en peso de una composición formadora de matriz hinchable en agua que comprende (i) un polímero hidrofílico hinchable en agua y sensible al pH, que es un polímero de ácido poliacrílico reticulado y, preferiblemente, es carbómero, y (ii) un polímero hidrofílico hinchable en agua insensible al pH, que es preferiblemente un polímero lineal tal como hidroxipropil metilcelulosa (HPMC), especialmente una HPMC de alto peso molecular, y c) opcionalmente un aglutinante insoluble de agua.

[0011] Aunque las tabletas de WO 2007/131804 presentan un perfil de liberación de tamsulosina bueno, el diseño de la tableta (composición, tamaño, forma, etc) una vez más requiere de un cuidadoso equilibrio de propiedades, y lograr la liberación suficiente en el colon es a menudo problemático para este tipo de tableta de liberación controlada.

[0012] La obtención de liberación controlada en todo el tracto digestivo, incluyendo la liberación constante en el colon reducido en agua, puede ser un reto. La obtención de tal liberación con un fármaco de dosis baja complica aún más el asunto, como se muestra en las tablas tamsulosina anteriores. Sería

deseable encontrar una tableta sólida, de fácil diseño para proveer fármacos en dosis bajas tal como tamsulosina, con buena liberación del fármaco a través de todo el tracto digestivo incluyendo el colon.

RESUMEN DE LA INVENCION

[0013] La presente invención se basa en la idea de utilizar un diseño de tableta en tableta para liberar fármacos a dosis bajas de una forma de liberación controlada, en donde el núcleo de tableta interior está libre de fármaco (o esencialmente libre de fármaco), mientras que el recubrimiento por compresión exterior contiene el fármaco en una matriz de liberación controlada. Tal diseño de tableta puede proporcionar tabletas de liberación controlada, tales como tabletas de tamsulosina, que pueden ser fabricadas en un tamaño y forma adecuados para administración oral y pueden ofrecer una mayor flexibilidad de diseño en el tipo de matriz y de la composición para lograr el perfil de liberación controlada deseado.

[0014] En consecuencia, un primer aspecto de la invención se refiere a una tableta farmacéutica de liberación controlada que comprende (a) un núcleo de tableta interior, que comprende al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, pero sustancialmente libre de cualquier agente farmacéuticamente activo, y (b) una capa de recubrimiento por compresión externa que rodea el núcleo de tableta interior y que comprende una matriz de liberación controlada que tiene un agente farmacéuticamente activo disperso en la misma; en donde la cantidad total de agente farmacéuticamente activo contenido en la tableta está dentro del rango de 0.1 a 5 mg. Agentes farmacéuticos activos típicos incluyen tamsulosina, tolterodina, y sales farmacéuticamente aceptables de cada uno.

[0015] Un aspecto más específicos de la invención se refiere a una tableta de tamsulosina de liberación controlada, que comprende: (a) un núcleo de tableta interior que comprende al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable y sustancialmente libre de cualquier agente farmacéuticamente activo, y (b) una capa de recubrimiento por compresión externa que rodea a dicho núcleo de la tableta interior y que comprende 0.1 a 2 mg de tamsulosina o sal de la misma, típicamente clorhidrato de tamsulosina, dispersa en una matriz hinchable en agua que comprende (i) al menos un polímero hidrofílico hinchable sensible al pH, que es un polímero de ácido poliacrílico reticulado, (ii) al menos un polímero hidrofílico hinchable insensible al pH, y, opcionalmente, (iii) un aglutinante insoluble en agua. Típicamente, el polímero sensible al pH es un carbómero y el polímero insensible al pH es preferiblemente es un polímero lineal, como hidroxipropil metilcelulosa (HPMC), especialmente una HPMC de alto peso molecular. En algunas realizaciones, es deseable que el núcleo de la tableta interior contenga una composición de matriz hinchable en agua, aunque no contenga ninguna sustancia fármaco, que es además preferiblemente, la misma que la composición de matriz hinchable en agua usada en la capa exterior de recubrimiento por compresión.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

[0016] La presente invención se refiere a una tableta para liberación de fármacos a dosis bajas de una forma de liberación controlada. La tableta es un diseño de tableta en tableta en donde el fármaco está contenido esencialmente en una capa exterior de recubrimiento por compresión de liberación controlada, pero no en el núcleo interno. Este diseño puede facilitar la formación de tabletas de fármacos a dosis baja que muestran los perfiles de liberación deseados, especialmente liberación prolongada a través del colon, y que sean formas de dosificación orales farmacéuticas elegantes.

[0017] Un diseño de "tableta en tableta", significa que la forma de dosificación comprende una tableta interior que está cubierta y rodeada por un recubrimiento externo que está comprimido en la tableta interior. Ambas partes interior y exterior se realiza mediante un proceso de compresión que es característico para preparar tabletas, de ahí la expresión "tableta en tableta". Prensas de tabletas que permiten dicha técnica son conocidas como prensas de tableta alternas o prensas de "tableta en tableta" y son conocidas en la técnica.

[0018] En general, la tableta de liberación controlada de la invención puede contener cualquier agente farmacéuticamente activo o "fármaco" que se utiliza en pequeñas cantidades por dosis unitaria, por ejemplo, menos de 5 mg, típicamente 0.1 a 2.0 mg, preferiblemente 0.1 a 1.0 mg. La tableta es más ventajosa para un fármaco de dosis baja que se libera durante un largo tiempo, por ejemplo, un perfil de disolución en donde el 95% de la liberación se logra en no menos de 12 horas, más típicamente no menos de 14 horas, y en algunas realizaciones preferidas no menos de 16 horas, en una prueba de disolución aceptable para la FDA. El activo preferido es tamsulosina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, tal como clorhidrato de tamsulosina. Cada tableta contiene de 0.1 a 1 mg, preferiblemente 0.2 mg, 0.4 o 0.8 mg de tamsulosina, expresada como clorhidrato de tamsulosina. Otros fármacos útiles incluyen tolterodina y sales farmacéuticamente aceptables de la misma, tales como tartrato de tolterodina en dosis de 2 o 4 mg.

[0019] El agente farmacéuticamente activo está contenido en la capa exterior de recubrimiento por compresión. La capa exterior de recubrimiento por compresión comprende una matriz de liberación controlada que tiene al fármaco allí disperso. Las tecnologías de liberación basadas en matriz son bien conocidas en la técnica y se basan generalmente en la difusión

del fármaco fuera de la matriz y/o la liberación a través de la erosión de la matriz. En principio, la matriz podría estar basada en una matriz lipofílica o matriz hidrofílica.

[0020] Generalmente la matriz de liberación controlada usada en la presente invención es una matriz hinchable en agua y, preferiblemente, es una comprendida de un polímero sensible al pH y un polímero insensible al pH. Tal mezcla de polímeros como una matriz se describió en WO 2007/131804 mencionado anteriormente. El uso de tal sistema de matriz proporciona todas las ventajas establecidas en WO 2007/131804 y, debido al diseño de la presente tableta, la tableta puede ofrecer liberación mejorada en el colon sobre las tabletas de WO 2007/131804. Por ejemplo, el diseño de tableta en tableta de la presente invención disminuye efectivamente la cantidad de matriz que tiene que someterse a gelificación con el fin de liberar fármaco y permite el ajuste fino de una liberación lenta y regular del fármaco de la capa de gel. Así, el índice general de gelificación de la tableta de la presente invención puede hacerse muy similar a la composición TOCAS del mercado.

[0021] La composición formadora de matriz, hinchable en agua comprende al menos 30%, por lo general 40% a 80%, y con frecuencia 50-70%, de la capa exterior de recubrimiento por compresión (note que todos los porcentajes utilizados en este documento se refieren a porcentaje en peso a menos que se indique lo contrario). Como se señaló anteriormente, la composición de matriz comprende preferiblemente dos tipos de polímeros formadores de matriz.

[0022] El primer componente formador de matriz de la composición formadora de matriz es un polímero hidrofílico sensible al pH hinchable, es decir, un polímero que se hincha en agua y produce hidrogeles en una tasa y cantidad que depende del rango de pH del ambiente. El polímero

hidrofílico hinchable sensible al pH es preferiblemente un polímero de ácido poliacrílico reticulado. El polímero de este tipo más preferido en las composiciones de la presente invención es un carbómero. Los carbómeros son polímeros de ácido acrílico sintéticos de alto peso molecular, que están reticulados con alil sacarosa o con alil éteres de pentaeritritol. Contienen 56 a 68% de grupos de ácido carboxílico, cuando se calculan en una base seca. Su masa molecular no puede ser evaluada directamente debido a la presencia del reticulador, pero se estima de 700.000 a 4 millones. Los carbómeros se dispersan (no se disuelven) en agua para formar soluciones coloidales ácidas de baja viscosidad, sin embargo, cuando se neutralizan por encima del valor pK (aproximadamente a pH > 5,5), producen geles altamente viscosos.

[0023] Dentro de una tableta y en un medio acuoso, el carbómero produce una masa de hidrogel, referida a menudo como una capa de hidrogel. Debido a la reticulación, el gel no se erosiona en el tracto gastrointestinal (como es común en el caso de geles formados a partir de polímeros hidrofílicos lineales) y libera el fármaco principalmente mediante un mecanismo de difusión.

[0024] Los tipos farmacéuticamente aceptables de polímeros de carbómero se diferencian entre sí por el tipo de reticulador, el porcentaje del reticulador, y los solventes residuales utilizados para la polimerización. Aunque la Farmacopea Europea cuenta con una sola monografía para toda la clase de carbómeros, la USP tiene varias monografías. Los tipos más preferidos de carbómeros en las composiciones de la invención son aquellos que tienen un contenido extra bajo de solvente de polimerización residual, debido al uso previsto en las preparaciones orales. En general, tales carbómeros adecuados se comercializan con una letra P después de su nombre. Además, se prefiere que la viscosidad dinámica del polímero de carbómero, medida en solución acuosa, sea suficientemente alta (preferiblemente por lo menos 4000 mPa / s,

medida a solución acuosa al 0,5%), no obstante, la viscosidad dinámica de los carbómeros en agua pura no es un factor limitante en las composiciones de la presente invención.

[0025] Tomando en consideración lo anterior, varios carbómeros comercializados, por ejemplo, bajo el nombre comercial Carbopol[®] (Noveon, Inc., Cleveland, OH, USA), son adecuados para preparar las tabletas de la presente invención. Estos incluyen Carbopol 934P, que está reticulado con una alil sacarosa y se polimeriza en benceno, y Carbopol 71G, Carbopol 974P y Carbopol 971P, que se entrecruzan con una alil pentaeritritol y polimerizado en acetato de etilo. Carbopol 71G es una forma granulada de Carbopol 971P.

[0026] Los carbómeros, en general, tienen buenas propiedades de tableteo y buenas propiedades de aglutinamiento, por lo tanto son adecuados para una variedad de procesos de tableteo incluyendo aquellos que no usan líquido. El Carbopol 71G es particularmente útil en ciertas realizaciones de la invención, ya que es un producto granulado con buenas propiedades de manejo y facilidad de tableteo mediante un proceso de compresión directo.

[0027] La cantidad relativa del polímero hinchable sensible al pH, y específicamente el carbómero, está generalmente en el rango de 3% y 60%, más típicamente de 3 a 25%, y en algunas realizaciones 4 a 15%, de la composición formadora de matriz. Alternativamente o adicionalmente, la cantidad de polímero hinchable sensible al pH está generalmente en el rango de 2% a 30%, más típicamente de 3% a 15%, del peso total de la capa exterior de recubrimiento por compresión.

[0028] El segundo componente formador de matriz es un polímero hidrofílico hinchable insensible al pH, que es preferiblemente un polímero lineal

(es decir, no reticulado). El polímero hidrófilo insensible al pH puede producir preferiblemente un gel viscoso y es por lo menos hinchable independientemente del pH del fluido ambiental. Si el polímero es lineal, el gel de tal polímero, es soluble en agua y libera el fármaco mediante un mecanismo, que es diferente al del polímero reticulado, que es en su mayoría de erosión lenta y disolución continua del gel en el fluido corporal.

[0029] Un compuesto preferido entre los polímeros hidrofílicos hinchables insensibles al pH es una hidroxipropil metilcelulosa (HPMC), en particular una HPMC de alto grado de viscosidad. La viscosidad dinámica de la HPMC puede afectar la tasa de liberación total. En las composiciones de la invención, la marca HPMC normalmente debe tener una viscosidad dinámica nominal de al menos aproximadamente 100.000 mPa/s (que en realidad significa el rango de viscosidad real de alrededor de 80.000 a 120.000 mPa/s), medida en una solución acuosa al 2% (p/v) a 20 °C. Una marca de HPMC preferida es Methocel K 100 MCR (Dow Chemicals, USA).

[0030] Además de la HPMC de alta viscosidad, también se pueden usar poliacrilatos y polimetacrilatos lineales insensibles a pH, y en consecuencia se puede usar cualquier polímero insensible al pH de alto peso molecular y, preferiblemente, un polímero lineal, que puede formar rápidamente un gel viscoso (por ejemplo, hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa, etc). También se pueden usar polímeros hidrofílicos hinchables insensibles al pH (por ejemplo, Kollidon SR, polimetacrilatos, etc), que generalmente no son formadores de gel, sino simplemente hinchables, pero que de alguna forma son menos preferidos que un polímero formador de gel tal como HPMC. También se puede usar una combinación de dos o más tipos y/o clases de polímeros insensibles al pH para formar el componente polimérico hidrofílico hinchable insensible al pH de la composición formadora de matriz hinchable en agua.

[0031] En lo que respecta al proceso de tableteado, se tiene cuidado generalmente en que el polímero insensible al pH debe tener buenas propiedades de tableteado (fluidez, estabilidad física, etc.). De preferencia debe ser no higroscópico y no ser termoplástico. Así, por ejemplo, en algunas realizaciones preferiblemente no se usa poli(óxido de etileno) en la composición de la presente invención, ya que podría sufrir de propiedades de tableteado pobres o difíciles en un proceso de tableteado a escala industrial repetido. Sin embargo, tal polímero puede ser generalmente utilizado en la invención y por lo general no se excluye necesariamente.

[0032] La cantidad relativa del polímero hinchable insensible al pH, y específicamente la HPMC, en las composiciones de la presente invención juega un papel en la tasa de liberación general y debe ser más del 40%, típicamente de 50% a 97%, más típicamente de 60% a 95% de la composición formadora de matriz. Alternativa o adicionalmente, la cantidad del polímero hinchable insensible al pH es generalmente de 25% a 80%, más típicamente 35% a 80% de la capa de recubrimiento por compresión exterior.

[0033] En una realización particular de la presente invención, la composición formadora de matriz comprende aproximadamente 4 a 12%, especialmente 5-10%, de un carbómero y aproximadamente de 96 a 88%, especialmente 95-90%, de una HPMC.

[0034] Aunque no es estrictamente necesario, la presencia de un agente aglutinante insoluble en agua en la composición de la capa de recubrimiento por compresión externa es generalmente ventajosa. Los aglutinantes insolubles en agua son bien conocidos en la técnica. Un aglutinante adecuado es la celulosa microcristalina (o "MCC"), ya que también ayuda a conseguir buena uniformidad del contenido de la mezcla utilizada para preparar la capa exterior de recubrimiento por compresión, incluso en el caso

de una pequeña cantidad de la sustancia activa como en las presentes tabletas de tamsulosina. La cantidad de aglutinante generalmente no excede el 60% y es típicamente de 5 a 50%, más típicamente 20 a 40%, de la composición de la capa exterior de recubrimiento por compresión.

[0035] La capa exterior de recubrimiento por compresión puede también contener otros excipientes. En particular, estos excipientes se añaden para mejorar las propiedades de flujo (por ejemplo, deslizantes tales como talco, dióxido de silicio coloidal, etc.) y/o minimizar la rigidez a los troqueles del tableteado (lubricantes tales como estearato de magnesio, estearato de calcio, behenato de glicerilo, etc.). También se pueden usar en la composición excipientes no funcionales, tales como agentes antimicrobianos, colorantes, saborizantes, etc. En general, sus cantidades son muy bajas y no afectan la tasa de liberación. Debe señalarse que los agentes mejoradores de solubilidad, es decir, compuestos altamente solubles en agua, tales como manitol, lactosa, polietilenglicol, etc., no son necesarios en las composiciones de la presente invención y de preferencia son evitados de la composición de la tableta. Su presencia en general, afectaría negativamente la tasa de liberación en las dos primeras horas de liberación.

[0036] La capa exterior de recubrimiento por compresión puede ser adicionalmente recubierta si se desea. Por ejemplo, una tableta puede ser recubierta con película para mejorar su aspecto y/o manipulación, usando materiales y técnicas de recubrimiento de película convencionales. Tal recubrimiento de película no afecta sustancialmente la tasa de liberación. Además, el peso de tal recubrimiento cosmético, si está presente, no está incluido en la masa global o total de la tableta para efectos del cálculo de los porcentajes de los componentes mencionados anteriormente. El recubrimiento entérico de las tabletas, en esencia, no es necesario y generalmente se omite.

[0037] La capa exterior de recubrimiento por compresión rodea un núcleo de tableta. El núcleo de la tableta comprende al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, pero está sustancialmente libre de cualquier agente farmacéuticamente activo. El núcleo es "sustancialmente libre" de cualquier fármaco en que cantidades menores triviales de fármaco pueden estar presentes en el núcleo de la tableta en realizaciones menos preferidas, pero cantidades significativas o terapéuticas de fármaco no están presentes en el núcleo. Tales cantidades triviales de agente activo son generalmente 5% o menos y por lo general 1% o menos de la cantidad total de agente activo contenido en la tableta. Por ejemplo, en una tableta que tiene una concentración de 1 mg, se considera que un núcleo que contiene 0,05 mg del fármaco es sustancialmente libre del fármaco. Pero esto no es lo preferido. En cambio, las tabletas de la invención preferiblemente no contienen fármaco o agente farmacéuticamente activo en el núcleo, es decir, que ningún medicamento es colocado intencionalmente en el núcleo de la tableta. Para mayor claridad, la limitación de "sin fármaco" en el núcleo no pretende excluir tabletas en donde cantidades accidentales y/o trazas de fármaco migran desde la capa exterior de recubrimiento por compresión al núcleo de la tableta interior o su capa límite, como durante la compresión o incluso durante el almacenamiento. Por el contrario, el punto es no se usó ningún fármaco para crear el núcleo y por lo tanto se considera libre de fármaco y que no contiene agente farmacéuticamente activo.

[0038] El núcleo del comprimido es una pequeña tableta que tiene un tamaño generalmente en el rango de 3 a 7 mm, típicamente 5 o 6. El(los) excipiente(s) usados en el núcleo de la tableta no están particularmente limitados y por lo general incluyen cualquier aglutinante, diluyente y/o carga y, opcionalmente, un lubricante. El núcleo de la tableta puede ser recubierto, p.e., recubierto con película, etc., pero esto no suele ser necesario o deseado porque la capa exterior de recubrimiento por compresión se aplica

normalmente sin una capa intermedia o límite entre el núcleo de la tableta y el recubrimiento por compresión.

[0039] En muchas realizaciones es deseable tener una composición formadora de matriz en el núcleo de la tableta, aunque ningún fármaco estará disperso en ella. La matriz de núcleo de la tableta puede ser del mismo tipo o diferente (por ejemplo, lipofílica en lugar de hidrofílica) que la usada en la capa exterior de recubrimiento por compresión. Por lo general, sin embargo, la matriz en el núcleo de la tableta y el recubrimiento por compresión exterior son del mismo tipo y por lo tanto son típicamente matrices hinchables en agua. En cualquier caso, el núcleo de la tableta contiene típicamente un polímero hidrofílico hinchable insensible al pH opcionalmente en combinación con un polímero hidrofílico hinchable sensible al agua, tal como los descritos anteriormente. La composición de la matriz suele ser, además de un aglutinante, carga y/o diluyente.

[0040] Más específicamente, las descripciones anteriores de la composición de la capa exterior de recubrimiento por compresión son igualmente aplicables a la descripción de las composiciones del núcleo de tableta interior, con la excepción de que el fármaco no está presente en el núcleo de la tableta. Por ejemplo, un núcleo de tableta interior puede comprender una matriz hinchable en agua que comprende (i) al menos un polímero hidrofílico hinchable sensible al pH, el cual es un polímero de ácido poliacrílico reticulado, y (ii) al menos un polímero hidrofílico hinchable insensible al pH, y opcionalmente un aglutinante insoluble en agua. Estos excipientes pueden ser iguales o diferentes de las especies seleccionadas para la capa exterior de recubrimiento por compresión, p.e., dos grados distintos de HPMC, o HPMC en el recubrimiento por compresión, pero Kollidon SR en el núcleo de tableta interior como los polímeros hidrofílicos insensibles al pH. En una realización preferida, cada excipiente presente, en una cantidad de al

menos 1%, en la capa de recubrimiento de compresión exterior también está presente en el núcleo interno, más preferiblemente en las mismas relaciones de masa + / - 10%.

[0041] La relación en masa entre el núcleo de la tableta interior y la capa de recubrimiento por compresión externa es típicamente de 1 a ≥ 2 , respectivamente. Dependiendo de la composición, los asuntos de tableteo, tales como tapado, pueden ser muy problemáticos en relaciones en peso de 1 a menos de 2 (núcleo a recubrimiento). Relaciones en peso mayores de la capa exterior de recubrimiento por compresión generalmente son menos problemáticas y generalmente pueden variar hasta 1:10, siendo un rango común 1:2-8. Un rango de relación de núcleo de tableta a la capa exterior de recubrimiento por compresión preferido, especialmente para las dos formulaciones preferidas de matriz hinchable en agua de dos componentes, es 15:85 a 30:70 (núcleo a recubrimiento por compresión, respectivamente).

[0042] Desde un punto de vista práctico, la capa de recubrimiento por compresión debe agregar al menos 2 mm al tamaño total de la tableta de núcleo interno, es decir, la capa de recubrimiento por compresión tiene al menos 1 mm de espesor en todo el interior del núcleo de tableta interior, y frecuentemente agrega 3 a 4 mm de tamaño (es decir, 1.5 a 2 mm de espesor del recubrimiento). El tamaño total de la tableta está especificado en lugar del espesor de la capa exterior de recubrimiento por compresión debido a la facilidad de medición y para eliminar cualquier incertidumbre en el caso que el espesor del recubrimiento varíe. Así, el tamaño total de la tableta es típicamente de 8 a 12 mm, siendo el más común 9 y 10 mm. Redonda es la forma típica de la tableta, por ejemplo, el núcleo de tableta interior está hecho de un troquel redondo plano y la capa exterior de recubrimiento por compresión usando un troquel redondo convexo. En principio, sin embargo, también son posibles otras formas, tales como ovalada.

[0043] La masa total de la tableta es generalmente de 100 a 500 mg, preferiblemente de 200 a 400 mg. Las tabletas exhiben preferiblemente dureza de aproximadamente 40 a aproximadamente 180 N, típicamente 120 a 150 N.

[0044] Al seleccionar los componentes poliméricos formadores de matriz hinchables en agua, incluyendo las especies de polímeros y sus cantidades relativas, así como la cantidad total de la composición formadora de matriz en la tableta, la liberación controlada del fármaco puede ser manipulada hasta un perfil de liberación deseado. Como se mencionó anteriormente, la tableta exhibe preferiblemente un perfil de disolución en donde el 95% del fármaco es liberado en no menos de 12 horas, más típicamente no menos de 14 horas, y en algunas realizaciones preferidas no menos de 16 horas, medidas en unas condiciones de prueba de disolución aprobadas por la FDA (definidas posteriormente).

[0045] Para proveer una tableta que libera tamsulosina por un largo tiempo y, preferiblemente, incluso en el colon, la tableta debe tener normalmente un perfil de disolución *in vitro*, tal que la tamsulosina siga siendo liberada después de 18 horas. Es decir, menos del 100% de la tamsulosina se libera 18 horas, de preferencia no más del 97%, más preferiblemente no más del 95% es liberado a las 18 horas, utilizando una disolución adecuada, por ejemplo, una prueba de disolución *in vitro* realizada bajo condiciones adecuadas. Las condiciones adecuadas para una prueba de disolución son determinadas rutinariamente por los expertos en la técnica para una tableta dada. Una prueba de disolución descrita en una solicitud de fármaco nuevo (o abreviado nuevo) para una tableta de tamsulosina, por ejemplo, que una autoridad reguladora como la FDA de los EE.UU. considera aceptable es un ejemplo de un ensayo de disolución realizado bajo condiciones "apropiadas"

(en adelante, un "prueba aprobada por la FDA"). El uso de una prueba aprobada por la FDA es un conjunto "apropiado" preferido de condiciones para determinar el perfil de disolución y para determinar si el perfil anteriormente descrito se cumple. La prueba se realiza en la farmacopea europea convencional o aparato USP. Que una tableta no ha terminado de liberar la tamsulosina a las 18 horas, sino que sigue liberando tamsulosina, es una buena indicación de que *in vivo* la tamsulosina será liberada en todo el tracto digestivo, incluyendo el de colon.

[0046] En general, las tabletas de tamsulosina de la invención típicamente cumplen con los siguientes criterios de disolución cuando se someten a una prueba de disolución bajo condiciones apropiadas: menos del 40% de la tamsulosina se libera dentro de 2 horas, menos del 60% se libera en 6 horas; y menos del 80% se libera en 10 horas. Preferiblemente, la curva o perfil de disolución es tal que menos del 80% es liberado en 12 horas. Típicamente, el medio de disolución en una prueba de disolución adecuada es un amortiguador de fosfato u otro fluido intestinal simulado a pH 6.8. La prueba se realiza en aparato de farmacopea europea convencional o USP, mediante un método de paleta o canastilla con velocidades de rotación convencionales. En una realización, la prueba se realiza en un solo medio de disolución de fluido intestinal simulado (pH 6.8) mediante un método de paleta, preferiblemente a 50 rpm. También se puede usar la llamada canastilla Japonesa. También puede ser apropiada una prueba de medio de disolución en dos pasos, en donde las tabletas son primero sumergidas por 2 horas en fluido gástrico simulado (típicamente sin enzimas como es común en la técnica), y posteriormente en amortiguador de fosfato de pH 6.8 para simular el fluido intestinal. Para mayor claridad, no es necesario que las tabletas preferidas alcancen las tasas de liberación de disolución citadas en cada prueba de disolución adecuada, sino que logran dicha liberación en al menos una condición de prueba de disolución adecuada.

[0047] En una realización preferida, las tabletas de tamsulosina de la presente invención no muestran un efecto con los alimentos. Es decir, las tabletas se pueden administrar a un paciente, ya sea en un estado de ayuno o un estado de saciedad sin afectar significativamente la liberación/biodisponibilidad de la tamsulosina.

[0048] Las tabletas de liberación controlada de la presente invención se puede hacer mediante métodos y técnicas conocidas en la técnica. En general, el núcleo de tableta interior se realiza mediante cualquier tableteado convencional, incluyendo de granulación húmeda, compresión directa, compresión, etc., La granulación directa es particularmente favorable. Los componentes del núcleo de tableta interior, incluyendo un lubricante y un agente de deslizamiento (glidant), se mezclan y dosifican en un troquel de tableta forma y tamaño adecuados, p.e., diámetro de alrededor de 5-6 mm, y se comprimen para formar una tableta. Esta tableta forma el núcleo de tableta interior de la tableta en tableta final. Se puede dejar madurar la tableta antes de ser usada en el paso de recubrimiento por compresión posterior con el fin de garantizar que se alcance el equilibrio de volumen.

[0049] Un segundo troquel de tableta, más grande, por ejemplo, diámetro circular de 10 mm, es parcialmente cargado con una pequeña cantidad de una mezcla en polvo hecha a partir de los ingredientes formadores de la capa exterior de recubrimiento por compresión. El núcleo de tableta producido anteriormente se coloca y se centra en el troquel parcialmente cargado, se agrega mezcla en polvo de capa de recubrimiento adicional, y todo el material se comprime para formar una capa de recubrimiento por compresión alrededor del núcleo de tableta, p.e., una tableta en tableta. Las prensas de tableta que permiten dicha técnica son conocidas como prensas de tableta alternativas o prensas de "tableta-en tableta" y son conocidas en la técnica.

[0050] En un proceso ventajoso para preparar la composición de la capa exterior, se usa la granulación en húmedo (parcial) para formar un granulado del activo antes de hacer la mezcla final de la composición de capa exterior. Por ejemplo, para hacer una tableta de tamsulosina, la tamsulosina o su sal y un aglutinante (50-100% de la cantidad, que estará presente en la composición final) son granulados en húmedo para formar un granulado. El granulado puede contener excipientes adicionales y contiene típicamente una pequeña cantidad (por ejemplo 1-10%) del valor polímero hidrofílico hinchable insensible al pH discutido anteriormente. Un granulado típico, comprendería así, por lo menos 70%, típicamente 80%, y más típicamente al menos 90% del aglutinante insoluble en agua. Un medio líquido adecuado para granulación en húmedo es agua, que es eliminada sustancialmente del granulado y/o de la mezcla posterior mediante secado convencional antes de tableteado/compresión. El granulado es entonces secado en seco con el polímero hidrofílico hinchable insensible al pH, o el resto del mismo, y el polímero hidrofílico hinchable sensible al pH mencionado anteriormente, en uno o más pasos para formar una mezcla de tableta. Excipientes adicionales, tales como lubricantes, etc., suelen ser también incluidos en la mezcla de tableta y se añaden junto con, o por separado de los polímeros formadores de matriz en los mismos pasos de mezclado o diferentes. En general, no se agrega activo adicional, es decir, no tamsulosina extra-granular o sal de la misma. Sin embargo, se puede añadir aglutinante adicional, p.e., aglutinante tanto intra granular como extra granular puede estar presente en la tableta. Típicamente, la mayoría o todo el aglutinante es intra-granular, por ejemplo, menos el 60% y, en general 70% a 95%.

[0051] La técnica de granulación en húmedo parcial puede mejorar la uniformidad de contenido entre las tabletas, lo que puede ser una preocupación porque la cantidad relativa de fármaco de tamsulosina se hace

muy pequeña, por ejemplo, dosis bajas de tamsulosina en tabletas más grandes.

[0052] Las tabletas se pueden usar para liberar el fármaco allí incorporado en un régimen de dosificación de una vez al día. Las tabletas de tamsulosina de la invención, en particular, son útiles en el tratamiento de enfermedades tratables con tamsulosina, especialmente HPB, en dosis y regímenes similares a las tabletas de tamsulosina-OCAS comercializadas. La invención se ilustra adicionalmente mediante los siguientes ejemplos no limitantes.

Ejemplo 1

Composición

Núcleo Interior	mg	%p total	mg	%p total
HPMC K 100MCR	36	15.0	36	12.0
MCC PH102	20.37	8.5	20.37	6.8
Carbómero 71GNF	3	1.2	3	1.0
Dióxido de Sílice 200 VV	0.3	0.1	0.3	0.1
Óxido de hierro rojo	0.03	0.01	0.03	0.01
Estearato de Mg	0.3	0.1	0.3	0.1
Núcleo Exterior				
R-tamsulosina.HCl	0.4	0.2	0.4	0.1
MCC PH101	60.8	25.3	81.2	27.1
HPMC K 100MCR	108	45.0	144	48.0
Carbómero 71GNF	9	3.7	12	4.0
Dióxido de Sílice 200 VV	0.9	0.4	1.2	0.4
Estearato de Mg	0.9	0.4	1.2	0.4
Masa total	240	100	300	100

Proceso de fabricación

[0053] La preparación de los núcleos fue la siguiente: óxido de hierro se tamizó en un tamiz de 180 micrones. Un poco de HPMC se premezcló con sílice, y se tamizó por un tamiz de 1.0 mm. Se mezclaron MCC, HPMC, carbómero, óxido de hierro y sílice en un mezclador de caída libre durante 20 minutos. Se tamizó estearato de Mg en un tamiz de 850 micras y se añadió a la mezcla. La mezcla se mezcló durante 5 minutos adicionales. La mezcla fue comprimida en tabletas de 60 mg con un diámetro de 6 mm.

[0054] Se realizó el proceso de granulación en húmedo de la siguiente manera: sal de tamsulosina y MCC se granularon en un granulador de alto corte con 755 gramos de agua (escala de granulación de 1500). La tamsulosina y MCC se mezclaron durante 10 minutos. Se agregó agua en 17 minutos con una velocidad de impulsor de 235 rpm y una velocidad de cortado de 1500 rpm. El granulado fue secado durante la noche en un horno con una temperatura de entrada de 40 °C. El granulado seco se tamizó en un tamiz de 500 micrones. La mitad de la HPMC se añadió a la mezcla y esto se mezcló durante 15 minutos. Se agregó el resto de HPMC y la mezcla se mezcló durante otros 10 minutos. Se preparó un premezclado de un poco de HPMC y sílice, y este premezclado se tamizó en un tamiz de 1.0 mm. Se agregaron el premezclado y carbómero a la mezcla y se mezcló durante 15 minutos. Se tamizó estearato de magnesio en un tamiz de 0.85 mm, se añadió a la mezcla y esta se mezcló durante 5 minutos más. La mezcla y los núcleos se usaron para comprimir tabletas en tabletas con una masa de tableta total de 240 mg y un diámetro de 10 mm.

[0055] La combinación de la cáscara también se podría preparar con un proceso de compresión directa. El proceso sería entonces el siguiente: tamsulosina y una parte de la HPMC (TSL: HPMC, 1: 20) se mezclaron durante

5 minutos en un mezclador de caída libre y se tamizaron por un tamiz de 0.3 mm. 50% de la HPMC total se añadió a la mezcla y se mezcló durante otros 10 minutos en un mezclador de caída libre. Se añadió el resto de HPMC y la mezcla se mezcló durante otros 10 minutos. Se agregaron MCC, sílice (pre-mezclada con un poco de HPMC y tamizada por un tamiz de 1.0 mm) y el carbómero y la mezcla se mezcló durante otros 15 minutos. Se tamizó estearato de magnesio a través de un tamiz de 0.8 mm y se añadió a la mezcla. La mezcla y los núcleos se usaron para comprimir tabletas en taletas con una masa total de tableta de 240 mg y un diámetro de 10 mm.

[0056] Mediante métodos análogos, también se pueden preparar tabletas de peso total de 300 mg.

Ejemplo 2

Núcleo Interior	%	Mg/tableta
MCC PH102	33.95	20.37
Óxido de hierro rojo	0.05	0.03
HPMC K 100MCR	60	36
Carbómero 71GNF	5	3
Dióxido de Sílice 200 VV	0.5	0.3
Estearato de Magnesio	0.5	0.3
Masa de Tableta (mg)	100	60
Núcleo Exterior		
Intra granular		
R-tamsulosina.HCl	0.21	0.4
MCC PH101	33.79	64.2
Extra granular		

HPMC K 100MCR	60	114
Carbómero 71GNF	5	9.5
Dióxido de Sílice 200 VV	0.5	0.95
Estearato de Magnesio	0.5	0.95
Masa de tableta (mg)	100	190
Masa de tableta total (mg)		250

[0057] La preparación de los núcleos fue la siguiente; MCC, HPMC, carbómero, óxido de hierro y sílice se tamizaron por un tamiz de 1 mm. Los excipientes fueron mezclados en un mezclador de caída libre durante 20 minutos. Se tamizó estearato de magnesio sobre un tamiz de 0.8 mm y se añadió a la mezcla. La mezcla se mezcló durante 5 minutos más. La mezcla fue comprimida en tabletas de 60 mg con un diámetro de 5 mm.

[0058] TSL y MCC se mezclaron en un granulador de alto corte, mientras se añadía agua. La masa húmeda obtenida fue secada en un horno hasta que se alcanzó un LOD de 3,3%. El granulado seco se tamizó a la fuerza sobre un tamiz de 500 micrones. Todos los excipientes, a excepción del estearato de magnesio, se tamizaron por un tamiz de 1.0 mm. La mitad de la HPMC se añadió a la mezcla y esta se mezcló durante 15 minutos en un mezclador de caída libre. Se agregó el resto de la HPMC y la mezcla se mezcló durante otros 10 minutos. Se agregaron sílice y carbómero a la mezcla y se mezcló durante 15 minutos a 22 rpm. Se tamizó estearato de magnesio sobre un tamiz de 0.8 mm, se agregó a la mezcla y la mezcla se mezcló durante 5 minutos más.

[0059] Tabletadas de 9 mm se comprimieron con la máquina de tableta en tableta.

Ejemplo 3

Núcleo Interior	%	mg/tableta
MCC PH102	33.95	20.37
Óxido de hierro rojo	0.05	0.03
HPMC K 100MCR	60	36
Carbómero 71GNF	5	3
Dióxido de Sílice 200 VV	0.5	0.3
Estearato de Magnesio	0.5	0.3
Masa de Tableta (mg)	100	60
Núcleo Exterior	%	mg/tableta
<i>Intra granular</i>		
R-tamsulosina.HCl	0.18	0.4
MCC PH101	33.82	74.4
<i>Extra granular</i>		
HPMC K 100MCR	60	132
Carbómero 71GNF	5	11
Dióxido de Sílice 200 VV	0.5	1.1
Estearato de Magnesio	0.5	1.1
Masa de tableta (mg)	100	220
Masa de tableta total (mg)		280

[0060] La preparación de los núcleos fue la siguiente; MCC, HPMC, carbómero, óxido de hierro y sílice se tamizaron en un tamiz de 1 mm. Los excipientes se mezclaron en un mezclador de caída libre durante 20 minutos. Se tamizó estearato de magnesio sobre un tamiz de 0.8 mm y se añadió a la mezcla. La mezcla se mezcló durante 5 minutos más. La mezcla se comprimió en tabletas de 60 mg con un diámetro de 6 mm.

[0061] Se mezclaron TSL y MCC en un granulador de alto corte, mientras se añadía agua. La masa húmeda obtenida se secó en un horno hasta que se alcanzó un LOD de 3,2%. El granulado seco se tamizó a la fuerza sobre un tamiz de 500 micrones. Todos los excipientes, a excepción de estearato de magnesio, se tamizaron por un tamiz de 1.0 mm. Se agregó la mitad de la HPMC a la mezcla y esta se mezcló durante 15 minutos en un mezclador de caída libre. Se añadió el resto de HPMC y se mezcló durante otros 10 minutos. Se adicionaron sílice y carbómero a la mezcla y se mezcló durante 15 minutos a 22 rpm. Se tamizó estearato de magnesio sobre un tamiz de 0.8 mm, a la mezcla y la mezcla se mezcló durante 5 minutos más.

[0062] Las tabletas de 10 mm se comprimieron en una prensakillian tableta en tableta.

Ejemplo 4

Núcleo Interior	%	mg/tableta
MCC PH102	33.95	20.37
Óxido de hierro rojo	0.05	0.03
HPMC K 100MCR	60	36
Carbómero 71GNF	5	3
Dióxido de Sílice 200 VV	0.5	0.3
Estearato de Magnesio	0.5	0.3
Masa de Tableta (mg)	100	60
Núcleo Exterior	%	mg/tableta
<i>Intra granular</i>		
R-tamsulosina.HCl	0.19	0.4
MCC PH101	33.8	71

Extra granular		
HPMC K 100MCR	60.25	126.525
Carbómero 71GNF	5	10.5
Dióxido de Sílice 200 VV	0.5	1.05
Estearato de Magnesio	0.25	0.525
Masa de tableta (mg)	100	210
Masa de tableta total (mg)		270

[0063] La preparación de los núcleos fue la siguiente; MCC, HPMC, carbómero, óxido de hierro y sílice se tamizaron en un tamiz de 1 mm. Los excipientes se mezclaron en un mezclador de caída libre durante 20 minutos. Se tamizó estearato de magnesio sobre un tamiz de 0.8 mm y se añadió a la mezcla. La mezcla se mezcló durante 5 minutos más. La mezcla se comprimió en tabletas de 60 mg con un diámetro de 5 mm.

[0064] TSL y MCC se mezclaron en un granulador de alto corte, mientras se añadía agua. La masa húmeda obtenida se secó en un horno hasta que se alcanzó un LOD de 2.5%. El granulado seco se tamizó a la fuerza sobre un tamiz de 500 micrones. Todos los excipientes, a excepción de estearato de magnesio, se tamizaron por un tamiz de 1.0 mm. Se utilizó HPMC con un LOD de 0.5%. La mitad de la HPMC se añadió a la mezcla y esta se mezcló durante 15 minutos en un mezclador de caída libre. Se agregó el resto de HPMC y la mezcla se mezcló durante otros 10 minutos. Se agregaron la sílice y el carbómero a la mezcla y se mezcló durante 15 minutos a 22 rpm. Se tamizó estearato de magnesio en un tamiz de 0.8 mm, se agregó a la mezcla y la mezcla se mezcló durante 5 minutos más.

[0065] Tabletillas de 9 mm se comprieron en una prensa de tableta en tableta Killian.

Ejemplo 5

Núcleo Interior	%	mg/tableta
MCC PH102	33.95	20.37
Óxido de hierro rojo	0.05	0.03
HPMC K 100M CR	60	36
Carbómero 71GNF	5	3
Dióxido de Sílice 200 VV	0.5	0.3
Estearato de Magnesio	0.5	0.3
Masa de Tableta (mg)	100	60
Núcleo Exterior	%	mg/tableta
<i>Intra granular</i>		
R-tamsulosina.HCl	0.19	0.4
MCC PH101	33.81	71
<i>Extra granular</i>		
HPMC K 100M CR	60	126
Carbómero 71GNF	5	10.5
Dióxido de Sílice 200 VV	0.5	1.05
Estearato de Magnesio	0.5	1.05
Masa de tableta (mg)	100	210
Masa de tableta total (mg)		270

[0066] La preparación de los núcleos fue la siguiente; MCC, HPMC, carbómero, óxido de hierro y sílice se tamizaron en un tamiz de 1 mm. Los excipientes se mezclaron en un mezclador de caída libre durante 20 minutos. Se tamizó estearato de magnesio en un tamiz de 0.8 mm y se añadió a la mezcla. La mezcla se mezcló durante 5 minutos más. La mezcla se comprimió en tabletas de 60 mg con un diámetro de 5 mm.

[0067] TSL y MCC se mezclaron en un granulador de alto corte, mientras se añadía agua. La masa húmeda obtenida se secó en un horno hasta que se alcanzo un LOD de 4.0%. El granulado seco se tamizó a la fuerza sobre un tamiz de 500 micrones. Todos los excipientes, a excepción de estearato de magnesio, se tamizaron en un tamiz de 1.0 mm. La mitad de la HPMC se añadió a la mezcla y esta se mezcló durante 15 minutos en un mezclador de caída libre. Se agregó el resto de HPMC y la mezcla se mezcló durante otros 10 minutos. Se agregaron la sílice y el carbómero a la mezcla y se mezcló durante 15 minutos a 22 rpm. Se tamizó estearato de magnesio sobre un tamiz de 0.8 mm, se añadió a la mezcla y esta se mezcló durante 5 minutos más.

[0068] Tabletas de 9 mm se comprimieron en una prensa de tableta en tableta Killian.

Ejemplo 6

Núcleo Interior	%	mg/tableta
MCC PH102	33.95	20.37
Óxido de hierro rojo	0.05	0.03
HPMC K 100MCR	60	36
Carbómero 71GNF	5	3
Dióxido de Sílice 200 VV	0.5	0.3
Estearato de Magnesio	0.5	0.3
Masa de Tableta (mg)	100	60
Núcleo Exterior	%	mg/tableta
<i>Intra granular</i>		

R-tamsulosina.HCl	0.19	0.4
MCC PH101	33.81	71
Extra granular		
HPMC K 100MCR	60.4	126.84
Carbómero 71GNF	5	10.5
Dióxido de Sílice 200 VV	0.5	1.05
Estearato de Magnesio	0.1	0.21
Masa de tableta (mg)	100	210
Masa de tableta total (mg)		270

[0069] La preparación de los núcleos fue la siguiente; MCC, HPMC, carbómero, óxido de hierro y sílice se tamizaron en un tamiz de 1 mm. Los excipientes se mezclaron en un mezclador de caída libre durante 20 minutos. Se tamizó estearato de magnesio en un tamiz de 0.8 mm y se añadió a la mezcla. La mezcla se mezcló durante 5 minutos más. La mezcla se comprimió en tabletas de 60 mg con un diámetro de 5 mm.

[0070] TSL y MCC se mezclaron en un granulador de alto corte, mientras se añadía agua. La masa húmeda obtenida se secó en un horno hasta que se alcanzó un LOD de 3,8%. El granulado seco se tamizó a la fuerza sobre un tamiz de 500 micrones. Todos los excipientes, a excepción de estearato de magnesio, se tamizaron por un tamiz de 1.0 mm. La mitad de la HPMC se añadió a la mezcla y la mezcla se mezcló durante 15 minutos en un mezclador de caída libre. Se añadió el resto de HPMC y la mezcla se mezcló durante otros 10 minutos. Se añadieron sílice y carbómero a la mezcla y se mezcló durante 15 minutos a 22 rpm. Se tamizó estearato de magnesio sobre un tamiz de 0.8 mm, se agregó a la mezcla y esta se mezcló durante 5 minutos más.

[0071] Tabletas de 9 mm se comprimieron en una prensa de tableta en tableta Killian.

Ejemplo 7

Núcleo Interior	%	mg/tableta
MCC PH102	33.95	20.37
Óxido de hierro rojo	0.05	0.03
HPMC K 100M CR	60	36
Carbómero 71GNF	5	3
Dióxido de Sílice 200 VV	0.5	0.3
Estearato de Magnesio	0.5	0.3
Masa de Tableta (mg)	100	60
Núcleo Exterior	%	mg/tableta
<i>Intra granular</i>		
R-tamsulosina.HCl	0.2	0.4
MCC PH101	33.8	67.6
<i>Extra granular</i>		
HPMC K 100MCR	60	120
Carbómero 71GNF	5	10
Dióxido de Sílice 200 VV	0.5	1.0
Estearato de Magnesio	0.5	1.0
Masa de tableta (mg)	100	200
Masa de tableta total (mg)		260

[0072] La preparación de los núcleos fue la siguiente; MCC, HPMC, carbómero, óxido de hierro y sílice se tamizaron en un tamiz de 1 mm. Los excipientes se mezclaron en un mezclador de caída libre durante 20

minutos. Se tamizó estearato de magnesio en un tamiz de 0.8 mm y se añadió a la mezcla. La mezcla se mezcló durante 5 minutos más. La mezcla se comprimió en tabletas de 60 mg con un diámetro de 6 mm.

[0073] TSL y MCC se mezclaron en un granulador de alto corte, mientras se añadía agua. La masa húmeda obtenida se secó en un horno hasta que se alcanzó un LOD de 3.3%. El granulado seco se tamizó a la fuerza sobre un tamiz de 500 micrones. Todos los excipientes, a excepción de estearato de magnesio, se tamizaron en un tamiz de 1.0 mm. La mitad de la HPMC se añadió a la mezcla y esta se mezcló durante 15 minutos en un mezclador de caída libre. Se añadió el resto de HPMC y la mezcla se mezcló durante otros 10 minutos. Se agregaron la sílice y el carbómero a la mezcla y se mezcló durante 15 minutos a 22 rpm. Se tamizó estearato de magnesio en un tamiz de 0.8 mm a la mezcla y esta se mezcló durante 5 minutos más.

[0074] Las tabletas de 10 mm fueron comprimidas en una prensa de tableta en tableta Killian.

Ejemplo 8:

Núcleo Interior	%	mg/tableta
MCC PH102	33.95	20.37
Óxido de hierro rojo	0.05	0.03
HPMC K 100M CR	60	36
Carbómero 71GNF	5	3
Dióxido de Sílice 200 VV	0.5	0.3
Estearato de Magnesio	0.5	0.3
Masa de Tableta (mg)	100	60

Núcleo Exterior	%	mg/tableta
<i>Intra granular</i>		
R-tamsulosina.HCl	0.19	0.4
MCC PH101	33.81	71
<i>Extra granular</i>		
HPMC K 100MCR	60.25	126.525
Carbómero 71GNF	5	10.5
Dióxido de Sílice 200 VV	0.5	1.05
Estearato de Magnesio	0.25	0.525
Masa de tableta (mg)	100	210
Masa de tableta total (mg)		270

[0075] La preparación de los núcleos fue la siguiente; MCC, HPMC, carbómero, óxido de hierro y sílice se tamizaron en un tamiz de 1 mm. Los excipientes se mezclaron en un mezclador de caída libre durante 20 minutos. Se tamizó estearato de magnesio en un tamiz de 0.8 mm y se añadió a la mezcla. La mezcla se mezcló durante 5 minutos más. La mezcla se comprimió en tabletas de 60 mg con un diámetro de 5 mm.

[0076] TSL y MCC se mezclaron en un granulador de alto corte, mientras se añadía agua. La masa húmeda obtenida se secó en un horno hasta alcanzar un LOD de 2.5%. El granulado seco se tamizó a la fuerza en un tamiz de 500 micrones. Todos los excipientes, a excepción de estearato de magnesio, se tamizaron por un tamiz de 1.0 mm. La mitad de la HPMC se añadió a la mezcla y esta se mezcló durante 15 minutos en un mezclador de caída libre. Se agregó el resto de HPMC y la mezcla se mezcló durante otros 10 minutos. Se agregaron a la mezcla la sílice y el carbómero y se mezclaron durante 15 minutos a 22 rpm. Se tamizó estearato de magnesio en un tamiz de 0.8 mm, se agregó a la mezcla y se mezcló durante 5 minutos más.

[0077] Tabletas de 9 mm se comprimieron en una prensa de tableta en tableta Killian.

Ejemplo 9

Núcleo Interior	%	mg/tableta
MCC PH102	33.95	20.37
Óxido de hierro rojo	0.05	0.03
HPMC K 100M CR	60	36
Carbómero 71GNF	5	3
Dióxido de Sílice 200 VV	0.5	0.3
Estearato de Magnesio	0.5	0.3
Masa de Tableta (mg)	100	60
Núcleo Exterior	%	mg/tableta
<i>Intra granular</i>		
R-tamsulosina.HCl	0.19	0.4
MCC PH101	33.81	71
<i>Extra granular</i>		
HPMC K 100MCR	60	126
Carbómero 71GNF	5	10.5
Dióxido de Sílice 200 VV	0.5	1.05
Estearato de Magnesio	0.5	1.05
Masa de tableta (mg)	100	210
Masa de tableta total (mg)		270

[0078] La preparación de los núcleos fue la siguiente; MCC, HPMC, carbómero, óxido de hierro y sílice se tamizaron en un tamiz de 1 mm. Los excipientes se mezclaron en un mezclador de caída libre durante 20

minutos. Se tamizó estearato de magnesio en un tamiz de 0.8 mm y se añadió a la mezcla. La mezcla se mezcló durante 5 minutos más. La mezcla se comprimió en tabletas de 60 mg con un diámetro de 5 mm.

[0079] TSL y MCC se mezclaron en un granulador de alto corte, mientras se añadía agua. La masa húmeda obtenida se secó en un horno hasta alcanzar un LOD de 2.5%. El granulado seco se tamizó a la fuerza en un tamiz de 500 micrones. Todos los excipientes, a excepción de estearato de magnesio, se tamizaron por un tamiz de 1.0 mm. La mitad de la HPMC se añadió a la mezcla y esta se mezcló durante 15 minutos en un mezclador de caída libre. Se agregó el resto de HPMC y la mezcla se mezcló durante otros 10 minutos. Se agregaron a la mezcla la sílice y el carbómero y se mezclaron durante 15 minutos a 22 rpm. Se tamizó estearato de magnesio en un tamiz de 0.8 mm, se agregó a la mezcla y se mezcló durante 5 minutos más.

[0080] Tablet de 9 mm se comprimieron en una prensa de tableta en tableta Killian.

Ejemplo 10

Núcleo Interior	%	mg/tableta
MCC PH102	33.95	20.37
Óxido de hierro rojo	0.05	0.03
HPMC K 100M CR	60	36
Carbómero 71GNF	5	3
Dióxido de Sílice 200 VV	0.5	0.3
Estearato de Magnesio	0.5	0.3
Masa de Tableta (mg)	100	60

Núcleo Exterior	%	mg/tableta
<i>Intra granular</i>		
R-tamsulosina.HCl	0.19	0.4
MCC PH101	33.81	71
<i>Extra granular</i>		
HPMC K 100MCR	60	126
Carbómero 71GNF	5	10.5
Dióxido de Sílice 200 VV	0.5	1.05
Estearato de Magnesio	0.25	0.525
Masa de tableta (mg)	100	210
Masa de tableta total (mg)		270

[0081] La preparación de los núcleos fue la siguiente; MCC, HPMC, carbómero, óxido de hierro y sílice se tamizaron en un tamiz de 1 mm. Los excipientes se mezclaron en un mezclador de caída libre durante 20 minutos. Se tamizó estearato de magnesio en un tamiz de 0.8 mm y se añadió a la mezcla. La mezcla se mezcló durante 5 minutos más. La mezcla se comprimió en tabletas de 60 mg con un diámetro de 5 mm.

[0082] TSL y MCC se mezclaron en un granulador de alto corte, mientras se añadía agua. La masa húmeda obtenida se secó en un horno hasta alcanzar un LOD de 6.2%. El granulado seco se tamizó a la fuerza en un tamiz de 500 micrones. Todos los excipientes, a excepción de estearato de magnesio, se tamizaron por un tamiz de 1.0 mm. La mitad de la HPMC se añadió a la mezcla y esta se mezcló durante 15 minutos en un mezclador de caída libre. Se agregó el resto de HPMC y la mezcla se mezcló durante otros 10 minutos. Se agregaron a la mezcla la sílice y el carbómero y se mezclaron durante 15 minutos a 22 rpm. Se tamizó estearato de magnesio en un tamiz de 0.8 mm, se agregó a la mezcla y se mezcló durante 5 minutos más.

[0083] Tabletas de 9 mm se comprimieron en una prensa de tableta en tableta Killian.

[0084] Cada una de las patentes, solicitudes de patente y artículos de revistas mencionados anteriormente se incorporan a la presente mediante referencia. Siendo descrita la invención, será obvio que esta puede variar de muchas formas y tales modificaciones están contempladas como parte del alcance de la invención definida mediante las siguientes reivindicaciones.

REIVINDICACIONES

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

(a) un núcleo de tableta interior, que comprende al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, pero sustancialmente libre de cualquier agente farmacéuticamente activo, y

(b) una capa exterior de recubrimiento por compresión que rodea dicho núcleo de tableta interior y que comprende una matriz de liberación controlada que tiene un agente farmacéuticamente activo disperso en ella;

en donde la cantidad total de agente farmacéuticamente activo contenido en dicha tableta está dentro del rango de 0.1 a 5 mg.

2. La tableta farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, donde dicho núcleo de tableta interior no contiene agente activo farmacéutico.

3. La tableta farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde dicho núcleo de tableta interior tiene un tamaño dentro del rango de 3 a 7 mm, preferiblemente 5 a 6 mm, y en donde dicha capa de recubrimiento por compresión externa añade por lo menos 2 mm al tamaño de la tableta de liberación controlada.

4. La tableta farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1 - 3, en donde la matriz de liberación controlada es 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.

5. La tableta farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1 - 4, en donde el agente farmacéuticamente activo es tamsulosina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, preferiblemente clorhidrato de tamsulosina.
6. La tableta farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 5, en donde dicha tamsulosina o sal de la misma está contenida en una cantidad entre 0.1 a 2 mg, preferiblemente 0.1 mg a 1.
7. La tableta farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1 - 6, en donde dicho polímero sensible al pH es un carbómero o polímero de ácido poliacrílico reticulado.
8. La tableta farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1 a 7, en donde el polímero insensible al pH es un polímero lineal, preferiblemente hidroxipropil metilcelulosa, tal hidroxipropil metilcelulosa tiene una viscosidad dinámica nominal de al menos aproximadamente 100.000 mPa/s.
9. La tableta farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1 - 8, en donde dicha capa exterior de recubrimiento por compresión contiene un aglutinante insoluble en agua, dicho aglutinante insoluble en agua es preferiblemente, celulosa microcristalina.
10. La tableta farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 4-9, en donde dicho núcleo de tableta interior y dicha capa exterior de recubrimiento por compresión contiene la misma composición de matriz hinchable en agua y aglutinante insoluble en agua en las mismas relaciones en masa +/- 10%.
11. La tableta farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1 - 10, en donde la relación en masa de dicho núcleo de tableta interior a dicha capa

exterior de recubrimiento por compresión es de 15:85 a 30:70, respectivamente.

12. La tableta farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 5 -11, en donde dicha tableta de tamsulosina exhibe un perfil de disolución *in vitro* de forma que dicha tamsulosina sigue siendo liberada después de 18 horas en fluido intestinal artificial.

13. La tableta farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1-12, para uso en medicina, preferiblemente de acuerdo con la reivindicación 5-12 y para uso en el tratamiento de insuficiencias cardíacas y/o hiperplasia protática benigna.



No. 11-081448- -00000-0000

Fecha: 2011-06-29 17:08:44 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Evs: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 55

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
- 15 ☒ Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resume)
- ☐ 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 ☐

Bogotá D.C.,
2020

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

REFERENCIA	Radicación No.	11 081448
	Solicitud internacional	PCT/EP2009/009206
	Fecha inicio fase nacional	24/07/2011
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	212080

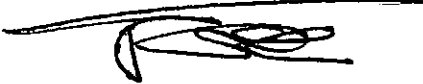
Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se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

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

05 AGO. 2011

Bogotá D.C.,
2020

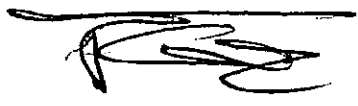
Doctor(a)
LLOREDA RICAURTE ALICIA
Apoderado(a) y/o Representante de
SYNTHON B.V.

REFERENCIA	Radicación No.	11 081448
	Solicitud internacional	PCT/EP2009/009206
	Fecha inicio fase nacional	24/07/2011
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	12081

Teniendo en cuenta que el capítulo reivindicatorio presentado excede de diez reivindicaciones, es necesario que cancele la tasa establecida por cada reivindicación adicional presentada, de conformidad con lo dispuesto en la resolución de tasas vigente para la fecha de presentación de la solicitud, so pena de que no sean tenidas en cuenta dentro del presente trámite administrativo.

En consecuencia, con fundamento en lo previsto por el artículo 12 del Código Contencioso Administrativo, se le requiere para que dentro del término de dos (2) meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio atienda el requerimiento aquí señalado. Lo anterior, con el alcance que para tal efecto establece el artículo 13 de la misma codificación, respecto de las reivindicaciones adicionales.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.


JOSE LUIS SALAZAR LOPEZ
Director de Nuevas Creaciones (C) 

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 05 AGO. 2011
adpa11