

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 964 400**

51 Int. Cl.:

A61K 31/18	(2006.01)
A61K 47/32	(2006.01)
A61K 9/28	(2006.01)
A61K 9/48	(2006.01)
A61K 9/16	(2006.01)
A61K 31/58	(2006.01)
A61K 9/50	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **20.05.2019 PCT/IN2019/050403**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **28.11.2019 WO19224840**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.05.2019 E 19806977 (5)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.08.2023 EP 3796899**

54 Título: **Nueva composición farmacéutica de tamsulosina y dutasterida**

30 Prioridad:

19.05.2018 IN 201821018849

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

06.05.2024

73 Titular/es:

**ZIM LABORATORIES LIMITED (100.0%)
B-21/22 MIDC Area
Kalmeshwar 441501 Maharashtra, IN**

72 Inventor/es:

**DAUD, ANWAR;
ACHLIYA, GIRISH;
MASKI, NITIN y
WADLE, SHASHIKANT**

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 964 400 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Nueva composición farmacéutica de tamsulosina y dutasterida

5 CAMPO DE LA INVENCÓN

[0001] La presente invención se refiere a una nueva composición farmacéutica de Tamsulosina y Dutasterida y al proceso de fabricación del mismo. Específicamente, la presente invención se refiere a multipartícula(s) de Tamsulosina y Dutasterida preferiblemente en forma de dosificación en cápsula o formada en forma de tableta y proceso de fabricación de la misma.

ANTECEDENTES DE LA INVENCÓN

[0002] Tamsulosina es un antagonista del receptor adrenérgico α -1A. Químicamente, la Tamsulosina es (-)-(R)-5-[2-[[2-(o-Etoxifenoxi) etil]amino]propil]-2-metoxibencenosulfonamida, monoclóhidrato. La fórmula empírica del clóhidrato de tamsulosina es $C_{20}H_{28}N_2O_5S \cdot HCl$ y el peso molecular del clóhidrato de tamsulosina es 444,97. Su fórmula estructural está representada en la Figura 1.

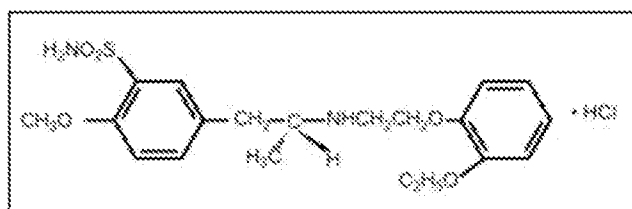


Figura 1: Clóhidrato de Tamsulosina

[0003] Dutasterida es un compuesto sintético de 4-azasteroide. Se denomina químicamente (5 α ,17 β)-N-(2,5-bis(trifluorometil)fenil)-3-oxo-4-azaandrost-1-eno-17-carboxamida. La fórmula empírica de dutasterida es $C_{27}H_{30}F_6N_2O_2$, y el peso molecular es 528,5. Su fórmula estructural está representada en la Figura 2.

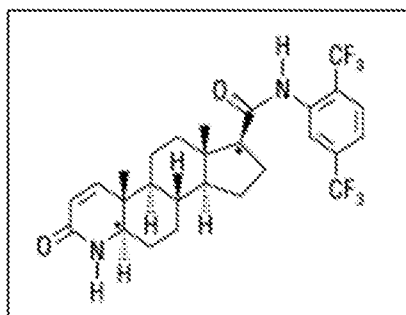


Figura 2: Dutasterida

[0004] El clóhidrato de Tamsulosina y Dutasterida se comercializan combinados en forma de cápsulas de gelatina dura en que el clóhidrato de Tamsulosina se presenta en forma de pélets de liberación sostenida que se presentan en una cápsula de gelatina dura, mientras que Dutasterida es la forma de cápsula de gelatina blanda de liberación inmediata que se presenta en una cápsula de gelatina dura junto con pélets de Tamsulosina SR. El clóhidrato de Tamsulosina y la Dutasterida se comercializan bajo la marca JALYN en EE. UU. y COMBODART en el Reino Unido.

[0005] Actualmente se comercializan JALYN y COMBODART, es decir, productos innovadores (Tamsulosina y Dutasterida en cápsulas) utilizando tecnología de cápsulas que es bastante compleja, que requiere tiempo y que es costosa.

[0006] Se proporcionan algunos de los documentos de la técnica anterior que describen la composición/formulación de Tamsulosina y Dutasterida abajo:

60 WO2016003180 revela una forma de dosificación en cápsula de Tamsulosina y Dutasterida donde Tamsulosina que contiene Pélets se rellena en una cápsula Dura. Luego, dicha cápsula Dura se recubre con el componente que contiene Dutasterida.

65 WO2012127495 revela una composición farmacéutica que comprende un núcleo interno; una capa de recubrimiento que comprende inhibidor insoluble de 5-alfa-reductasa como ingrediente activo; y opcionalmente, una capa colorante y un proceso para su preparación farmacéutica, en el que el inhibidor insoluble de la 5-alfa-

reductasa es Dutasterida.

US2006204588 describe composiciones de nanopartículas que tienen un tamaño de partícula promedio efectivo de menos de aproximadamente 2000 nm de finasterida, dutasterida, clorhidrato de tamsulosina o una combinación de los mismos. Las formulaciones exhiben liberación inesperadamente prolongada y puede mantenerse en un depósito para su entrega a un paciente por un período de hasta seis meses.

US20110244033 revela una forma de dosificación combinada que comprende una dosis de tamsulosina físicamente separada de una dosis de un inhibidor de testosterona-5a-reductasa (dutasterida), comprendiendo dicha forma de dosificación combinada una cápsula interna cargada con dicha dosis de inhibidor de testosterona-5a-reductasa y una cápsula externa que rodea la cápsula interna y forma un espacio entre la cápsula interna y la cápsula externa, en donde el espacio entre la cápsula interna y la cápsula externa se llena con dicha dosis de tamsulosina en forma de una población de pélets de tamsulosina que comprende clorhidrato de tamsulosina uniformemente disperso en una matriz portadora.

WO2006055659 revela una combinación de dosis fija que comprende: dutasterida; y tamsulosina, en donde la dutasterida se proporciona en forma de una cápsula blanda y la tamsulosina se proporciona en forma de perlas, y además en donde la dutasterida y la tamsulosina se llenan en una cápsula. Composiciones adicionales que comprenden tamsulosina y dutasterida se revelan en EP 2 468 262 A1 y US 2016/074333 A1.

[0007] Sin embargo, existe una necesidad insatisfecha de proporcionar tecnología simple, rentable y de alta velocidad para el desarrollo de la composición combinada de Tamsulosina y Dutasterida.

[0008] La presente invención identificó la complejidad de la tecnología comercializada y revela la composición combinada de Tamsulosina y Dutasterida que supera las limitaciones de los documentos de la técnica anterior. Ninguna de las referencias citadas enseña una adecuada composición de una forma de dosificación en cápsula que comprenda Tamsulosina y Dutasterida en una sola unidad de multipartículas.

[0009] El presente solicitante inventó una nueva composición/formulación de Tamsulosina y Dutasterida en un solo gránulo (multiparticulado) que se llena preferiblemente en una cápsula de gelatina dura en comparación con la formulación comercializada actualmente.

OBJETIVO DE LA INVENCION

[0010] Un objetivo principal de la presente invención es proporcionar y preparar multipartículas de Tamsulosina y Dutasterida, según las reivindicaciones 1 y 14.

[0011] Otro objetivo de la presente invención es preparar una forma de dosificación en cápsula que comprende multipartículas de Tamsulosina y Dutasterida donde la Tamsulosina y la Dutasterida están presentes en una sola unidad.

[0012] Otro objetivo de la presente invención es proporcionar una formulación en pélets de Tamsulosina y Dutasterida que además se llenan en una cápsula o se forman en forma de tableta.

SUMARIO DE LA INVENCION

[0013] En un aspecto de la presente invención, la presente invención describe un proceso para la preparación de una formulación multiparticulada, en donde el proceso para la preparación de cada partícula comprende la etapa de: a) preparar el núcleo interno de Tamsulosina para obtener una liberación modificada; b) opcionalmente, recubrir una dispersión de recubrimiento de polímero de liberación modificada sobre dicho núcleo interno para obtener un núcleo interno de liberación modificada; c) opcionalmente, recubrir dicho núcleo interno de liberación modificada con la primera solución de recubrimiento de sellado para obtener el primer núcleo recubierto de sellado; d) recubrir dicho núcleo interno o núcleo interno recubierto de liberación modificada, o primer núcleo interno recubierto de sellado con dispersión de recubrimiento externo de dutasterida para obtener un núcleo interno recubierto de dutasterida; e) opcionalmente, recubrir dicho núcleo interno recubierto de dutasterida con una segunda dispersión de recubrimiento de sellado para obtener la formulación multiparticulada.

[0014] En otro aspecto de la presente invención, la presente invención describe un proceso para la preparación de una formulación multiparticulada, en donde el proceso para la preparación de cada partícula comprende la etapa de: a) preparar el núcleo interno de Tamsulosina para obtener una liberación modificada; b) recubrir una dispersión de recubrimiento de polímero de liberación modificada sobre dicho núcleo interno para obtener un núcleo interno de liberación modificada; c) recubrir dicho núcleo interno de liberación modificada con la primera solución de recubrimiento de sellado para obtener el primer núcleo recubierto de sellado; d) recubrir dicho núcleo interno o núcleo interno recubierto de liberación modificada, o primer núcleo interno recubierto de sellado con dispersión de recubrimiento externo de dutasterida para obtener un núcleo interno recubierto de dutasterida; e) recubrir dicho núcleo interno recubierto de dutasterida con una segunda dispersión de recubrimiento de sellado para obtener la formulación

multiparticulada.

- 5 [0015] En una realización de la presente invención, preparar el núcleo interno de Tamsulosina comprende la etapa de: i) mezclar en seco tamsulosina con al menos un diluyente y al menos un antioxidante o uno o más excipiente(s) farmacéuticamente aceptables para obtener una mezcla; ii) preparar la masa húmeda de dicha mezcla con una solución aglutinante; iii) granular o peletizar o extruir dicha masa húmeda para obtener gránulos o pélets o extruidos; iv) esferonizar dichos gránulos, pélets o extruidos para obtener gránulos, pélets o extruidos esferonizados; v) secar los gránulos o pélets o extruidos esferonizados.
- 10 [0016] En una realización de la presente invención, el proceso de preparación de la dispersión de recubrimiento de liberación modificada comprende: agente modificador de la liberación dispersante, plastificante y agente anti-adhesivo, opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables en un disolvente de procesamiento para obtener una dispersión homogénea para el recubrimiento de liberación modificada.
- 15 [0017] En una realización de la presente invención, el primer proceso de preparación de solución de recubrimiento de sellado comprende: i) dispersar el polímero de recubrimiento de sellado en un primer disolvente de procesamiento seguido de la adición de un segundo disolvente de procesamiento; ii) agitar dicha dispersión continuamente para obtener una solución transparente; iii) añadir plastificante, opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables a dicha solución transparente para obtener la primera solución de recubrimiento de sellado.
- 20 [0018] En una realización de la presente invención, el proceso de preparación de la dispersión del recubrimiento externo comprende: i) dispersar dutasterida en un primer disolvente de procesamiento con agitación continua; ii) añadir aglutinante, antioxidante, solubilizante, anti-adhesivo, agente emulsionante, opcionalmente uno o más excipiente(s) farmacéuticamente aceptables a dicha dispersión para obtener una dispersión de recubrimiento externo homogénea.
- 25 [0019] En una realización de la presente invención, el segundo proceso de preparación de dispersión de recubrimiento de sellado comprende: i) dispersión del polímero de recubrimiento de sellado en un primer disolvente de procesamiento seguido de la adición de un segundo disolvente de procesamiento; ii) añadir plastificante, agente anti-adhesivo, opacificante, agente colorante, opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables con agitación continua para obtener una dispersión homogénea de segundo recubrimiento de sellado.
- 30 [0020] La presente invención describe una formulación multiparticulada, en la que cada partícula comprende: a) un núcleo interno de Tamsulosina; y b) una capa de recubrimiento externo de Dutasterida.
- 35 [0021] En una realización de la presente invención, el núcleo interno está recubierto con un recubrimiento de liberación modificada.
- [0022] En una realización de la presente invención, el recubrimiento de liberación modificada está recubierto con un primer recubrimiento de sellado.
- 40 [0023] En una realización de la presente invención, en la que el núcleo interno comprende: a) tamsulosina o su sal hidrocloreto; b) diluyente; c) antioxidante; d) solución aglutinante; e) opcionalmente, uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.
- 45 [0024] En una realización de la presente invención, la solución aglutinante comprende: a) agente modificador de liberación; b) plastificante; c) surfactante; d) disolvente de procesamiento; e) opcionalmente, uno o más excipiente(s) farmacéuticamente aceptables.
- 50 [0025] En una realización de la presente invención, el recubrimiento de liberación modificada comprende: a) agente modificador de liberación; b) plastificante; c) agente anti-adhesivo; d) disolvente de procesamiento; e) opcionalmente, uno o más excipiente(s) farmacéuticamente aceptables.
- 55 [0026] En una realización de la presente invención, el primer recubrimiento de sellado comprende: a) polímero de recubrimiento de sellado; b) plastificante; c) uno o más disolventes de procesamiento; d) opcionalmente, uno o más excipiente(s) farmacéuticamente aceptables.
- [0027] En una realización de la presente invención, la capa de recubrimiento externo comprende: a) dutasterida; b) antioxidante; c) aglutinante; d) agente emulsionante; e) disolvente de procesamiento; f) opcionalmente, uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.
- 60 [0028] En una realización de la presente invención, la capa de recubrimiento externo está recubierta con un segundo recubrimiento de sellado.
- 65 [0029] En una realización de la presente invención, el segundo recubrimiento de sellado comprende: a) polímero de recubrimiento de sellado; b) plastificante; c) agente anti-adhesivo; d) opacificante; e) agente colorante; f) disolvente de procesamiento; g) opcionalmente, uno o más excipiente(s) farmacéuticamente aceptables.

[0030] En una realización de la presente invención, la formulación está en forma de pélets, gránulos o extruidos.

5 [0031] En una realización de la presente invención, los pélets se introducen en una cápsula, preferiblemente en una cápsula de gelatina dura o se comprimen/forman en forma de tableta.

[0032] En una realización de la presente invención, la tamsulosina es clorhidrato de tamsulosina.

10 [0033] En una realización de la presente invención, el diluyente se selecciona del grupo que consiste en manitol, talco, estearato de magnesio, cloruro de sodio, cloruro de potasio, ácido cítrico, lactosa secada por aspersión, almidones hidrolizados, almidón directamente comprimible, celulosa microcristalina, polímero celulósico, alcoholes de azúcar (como sorbitol, xilitol y otros), sacarosa, materiales a base de sacarosa, sulfato de calcio, fosfato de calcio dibásico y dextrosa, fructosa o combinaciones de los mismos y similares.

15 [0034] En una realización de la presente invención, el antioxidante se selecciona del grupo que consiste en galatos de alquilo (por ejemplo, galato de dodecil, de etil, de octilo, de propilo), hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, tocoferoles (por ejemplo, alfa tocoferol), ácido ascórbico palmitato, ácido ascórbico, ascorbato de sodio, sales de potasio y sodio del ácido Sulfuroso (por ejemplo, bisulfitos, metabisulfitos, Sulfitos), flavonoides (rutina, quercetina) o combinaciones de los mismos y similares.

20 [0035] En una realización de la presente invención, el agente modificador de liberación se selecciona del grupo que consiste en polímeros de acrilato, copolímero(s) de acrilato o metacrilato, derivados de povidona, derivados de celulosa (hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, etilcelulosa u otros derivados de celulosa), o combinación de los mismos y similares.

25 [0036] En una realización de la presente invención, el plastificante se selecciona del grupo que consiste en polietilenglicol, ésteres de citrato (por ejemplo, citrato de trietilo, citrato de acetiltriethyl, citrato de acetiltributilo), monoglicéridos acetilados, glicerina, triacetina, propilenglicol, ésteres de ftalato (por ejemplo, ftalato de dietilo, ftalato de dibutilo), aceite de ricino, sorbitol y secato de dibutilo o combinaciones de los mismos y similares.

30 [0037] En una realización de la presente invención, el surfactante se selecciona del grupo que consiste en polisorbato y sus derivados, laurilsulfato de sodio, poloxámero, monoestearato de sacarosa, monolaurato de sacarosa y monopalmitato de sacarosa o combinaciones de los mismos y similares.

35 [0038] En una realización de la presente invención, el agente anti-adhesivo se selecciona del grupo que consiste en talco purificado, sílice, Estearato de magnesio, ácido esteárico, monoestearato de glicerilo, estearil fumarato de sodio, aceites hidrogenados, polietilenglicoles, estearato de sodio o una combinación de los mismos y similar.

40 [0039] En una realización de la presente invención, el polímero de recubrimiento de sellado se selecciona del grupo que consiste en polivinilpirrolidona (PVP), polialquilenglicol tal como polietilenglicol, gelatina, alcohol polivinílico, almidón y derivados de los mismos, derivados de celulosa, tales como hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), hidroxipropilcelulosa, carboximetilcelulosa, metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxietilcelulosa, carboxietilcelulosa, carboximetilhidroxietilcelulosa, polímeros de ácido acrílico, polimetacrilatos o combinaciones de los mismos y similares.

45 [0040] En una realización de la presente invención, el aglutinante puede ser seco o húmedo, además el aglutinante se selecciona del grupo que consiste en aglutinantes de matriz (almidón seco, azúcares secos), aglutinantes de película (PVP, pasta de almidón, celulosas, bentonita, sacarosa) y aglutinantes químicos (derivados poliméricos de celulosa, tales como carboximetilcelulosa, HPC y HPMC; jarabes de azúcar; jarabe de maíz; polisacáridos solubles en agua tales como acacia, tragacanto, guar y alginatos; gelatina; hidrolizado de gelatina; agar; sacarosa; dextrosa; y aglutinantes no
50 celulósicos, tales como PVP, PEG, copolímeros de vinilpirrolidona, almidón pregelatinizado, sorbitol y glucosa) o combinaciones de los mismos y similares.

[0041] En una realización de la presente invención, el agente emulsionante se selecciona del grupo que consiste en
55 aceite de ricino polioxygenado o sus derivados, acacia, lecitina, tragacanto, Agar, pectina, laurilsulfato de sodio, dioctilsulfosuccinato de sodio o una combinación de los mismos y similares.

[0042] En una realización de la presente invención, el opacificante se selecciona del grupo que consiste en dióxido de
60 titanio, óxido de zinc, carbonato de calcio, talco, silicato de aluminio, carbonato de magnesio, sulfato de calcio e hidróxido de aluminio o una combinación de los mismos y similares.

[0043] En una realización de la presente invención, el agente colorante se selecciona del grupo que consiste en
65 dióxido de titanio, colorantes alimentarios, lacas, colorantes vegetales naturales, óxidos de hierro, silicatos, sulfatos, hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio o combinaciones de los mismos y similares. Color aprobado por la ley D&C y tinte sintético Soluble (tintes de carbón) y tintes insolubles (óxido de hierro) o combinación de los mismos y similares.

[0044] En una realización de la presente invención, el disolvente de procesamiento incluye, entre otros, acuoso o no acuoso, el disolvente de procesamiento se selecciona del grupo que consiste en agua, alcohol isopropílico, etanol, acetona, metanol y diclorometano o combinación de los mismos y similares.

5 [0045] En una realización de la presente invención, el primer disolvente de procesamiento o el segundo disolvente de procesamiento pueden ser iguales o diferentes.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCÓN

10 [0046] La presente invención se puede entender más fácilmente leyendo la siguiente descripción detallada de la invención y el estudio de los ejemplos incluidos.

15 [0047] Tal como se utiliza en el presente documento, el término "composición" pretende abarcar al menos un ingrediente activo y el otro ingrediente inerte (excipientes aceptables). Tales composiciones, dependiendo del contexto, también son sinónimos de "formulación" y "forma farmacéutica". Estas formulaciones/composiciones de la presente invención están en forma de múltiples partículas. La forma de dosificación sólida puede incluir una forma de dosificación oral (polvo, tableta, cápsula, cápsula blanda, medicamento acuoso, píldora, polvo, bolsita, gránulo y pélet).

20 [0048] La composición de la presente invención también puede estar en forma de composiciones o dosificaciones, y las formas de dosificación farmacéuticas pueden usarse en forma de sus sales farmacéuticamente aceptables, y también pueden usarse solas o en asociación apropiada, así como en combinación con otros compuestos farmacéuticamente activos. La dosis deseable de la composición inventiva varía dependiendo de la condición y el peso del sujeto, la gravedad, la forma del fármaco, la vía y el período de administración, y puede ser elegida por los expertos en la técnica.

25 [0049] El término "excipiente" significa un componente farmacológicamente inactivo tal como un diluyente, lubricante, tensioactivo, vehículo o similar. Los excipientes que son útiles para preparar una composición farmacéutica son generalmente seguros, no tóxicos y son aceptables para uso farmacéutico humano y veterinario. La referencia a un excipiente incluye tanto uno como más de uno de dichos excipientes. Los excipientes co-procesados también están cubiertos por el alcance de la presente invención. El término "dosificación" pretende abarcar una formulación expresada en términos de mg/kg/día. La dosificación es la cantidad de un ingrediente administrada de acuerdo con un régimen de dosificación particular. Una "dosis" es una cantidad de un agente administrada a un sujeto en una unidad de volumen o masa, por ejemplo, una dosis unitaria absoluta expresada en mg del agente. La dosis depende de la concentración del agente en la formulación, por ejemplo, en moles por litro (M), masa por volumen (m/v) o masa por masa (m/m). Los dos términos están estrechamente relacionados, ya que una dosis particular resulta del régimen de administración de una dosis o dosis de la formulación. El significado particular en cualquier caso será evidente por el contexto.

30 [0050] El término "Diluyente" aquí se refiere a (también denominado relleno, diluyente o adelgazador) un agente diluyente. Los diluyentes son compuestos de bajo peso molecular y baja viscosidad que se utilizan para reducir la viscosidad o mejorar la solubilidad de una resina y/o endurecedor. Los diluyentes pueden ser reactivos o no reactivos. Como ingredientes inactivos, se añaden a tabletas y cápsulas además del fármaco activo. Los diluyentes actúan como rellenos en tabletas/pélets/gránulos farmacéuticos para aumentar el peso y mejorar la uniformidad del contenido. Los diluyentes naturales incluyen almidones, almidones hidrolizados y almidones parcialmente pre-gelatinizados. Los diluyentes comunes incluyen celulosa microcristalina, lactosa anhidra, lactosa monohidrato, alcoholes de azúcar tales como sorbitol, xilitol, manitol y otros diluyentes farmacéuticamente aceptables o mezclas de los mismos y similares.

35 [0051] El término "Antioxidante" aquí se refiere a aquellos compuestos que inhiben la oxidación y pueden agregarse con este fin a diversos productos farmacéuticos sujetos a deterioro por procesos oxidativos.

40 [0052] El término "Agente Modificador de Liberación" se refiere aquí a productos que alteran el momento y/o la velocidad de liberación de la sustancia farmacológica. Estos agentes están diseñados para liberar un fármaco de forma lenta o retardada durante un período prolongado. Las formulaciones deben ser sólidas para garantizar la liberación del fármaco a lo largo del tiempo y evitar el vertido de dosis.

45 [0053] "Plastificante(s)" se utilizan principalmente para formas de dosificación sólidas orales. Se añaden plastificantes a los polímeros utilizados como agentes formadores de película para hacer que el polímero sea flexible y suave, mejorando la flexibilidad y plasticidad de las películas. Se añaden a estos productos para reducir la temperatura de transición vítrea, facilitando la estabilidad térmica del fármaco y otros ingredientes.

50 [0054] "Surfactantes" se utilizan ampliamente en la formulación de preparados médicos nuevos y en la modificación de los existentes, en la producción de medicamentos patentados y en la producción de preparados químicos. El papel funcional de los surfactantes en preparaciones farmacéuticas incluye: modular la solubilidad y biodisponibilidad de los APIs; aumentar la estabilidad de los ingredientes activos en las formas farmacéuticas; ayudar a los ingredientes activos a mantener las formas polimórficas preferidas; mantener el pH y/u osmolalidad de formulaciones líquidas; y modular las respuestas inmunogénicas de los ingredientes activos.

[0055] "Agente Anti-adhesivo" es un componente necesario en un sistema de recubrimiento para evitar la pegajosidad de las formas farmacéuticas durante el proceso de fabricación. Comúnmente se eligió talco como agente anti-adhesivo.

5 [0056] "Polímero de Recubrimiento de Sellado" se refiere aquí a un polímero que se utiliza para evitar la interacción entre dos capas.

10 [0057] Los "Aglutinantes" están formulados para actuar como un adhesivo que literalmente "une" polvos, gránulos y otros ingredientes secos para impartir al producto la resistencia mecánica necesaria. También pueden dar volumen a comprimidos de baja dosis activa. Comúnmente utilizados en la granulación húmeda, se agregan aglutinantes para crear una formación de gránulos más efectiva y predecible. Los aglutinantes se clasifican según su aplicación.

15 [0058] "Agentes Emulsionantes" son preparaciones líquidas que normalmente contienen una mezcla de aceite y agua. La mezcla de aceite y agua se mantiene homogeneizada mediante la adición de un agente emulsionante. Los excipientes aseguran que la fase oleosa se mantenga finalmente dispersa en el agua en forma de diminutos glóbulos.

20 [0059] Los "Opacificantes" se utilizan para dar más color pastel y aumentar la cobertura de la película. Pueden proporcionar una capa blanca o enmascarar el color del núcleo de la tableta/pélet/gránulo. Se trata en su mayoría de materiales inorgánicos. Las sustancias empleadas son: dióxido de titanio (el más utilizado), talco, silicato de aluminio, carbonato de magnesio, sulfato de calcio, hidróxido de aluminio, otros opacificantes farmacéuticamente aceptables o mezclas de los mismos y similares.

25 [0060] "Disolvente(s) de Procesamiento" o "Disolvente(s)" pueden cumplir una o más funciones en la fabricación o formulación farmacéutica. Los disolventes son sustancias químicas que pueden disolver, suspender o extraer otros materiales, normalmente sin cambiar químicamente ni los disolventes ni otros materiales. Los disolventes pueden ser orgánicos o inorgánicos. Se utilizan para mejorar la solubilidad, el sabor, la eficacia antimicrobiana o la estabilidad, para reducir el volumen de la dosis u optimizar la insolubilidad. Los disolventes también se utilizan para ayudar al producto final a lograr la consistencia adecuada.

30 [0061] "Agentes Colorantes" se utilizan para impartir una apariencia distintiva a una formulación o forma de dosificación.

[0062] No son tóxicos, no contienen impurezas y no tienen ningún efecto fisiológico.

35 [0063] Los "otros" excipientes farmacéuticamente aceptables, si están presentes, se usan generalmente para proporcionar características adecuadas de la composición para el procedimiento de peletización.

40 [0064] Los núcleos de pélets de la presente invención se pueden fabricar mediante diversas técnicas conocidas. Las técnicas principales son, por ejemplo, peletización de alto cizallamiento, peletización en lecho fluido, esferonización por extrusión y fusión en caliente. El equipo adecuado para producir núcleos de pélets para el producto de la invención comprende mezcladores/granuladores de alto cizallamiento. También son adecuadas técnicas de peletización alternativas, conocidas en la técnica anterior.

45 [0065] El término "liberación modificada" como se usa en el presente documento se refiere a unidades de formulación o dosificación de esta invención que se liberan o disuelven y absorben lenta o/ retrasadamente y continuamente en el estómago y el tracto gastrointestinal durante un período de tiempo.

50 [0066] Las formas de dosificación farmacéuticas de liberación modificada se han utilizado durante mucho tiempo para optimizar la administración del fármaco, mejorar el cumplimiento del paciente, mantener la concentración plasmática del fármaco uniforme/sustancialmente constante sin mucha fluctuación en la concentración plasmática y disminuir el consumo o la toxicidad del fármaco, especialmente reduciendo el número de dosis de medicamento que el paciente debe tomar en un día. En algunos casos, también es deseable que una forma de dosificación administre más de un medicamento a velocidades o tiempos diferentes o iguales en combinación en una única formulación/forma de dosificación. Lo ideal es que las formas de dosificación farmacéuticas de liberación modificada sean adaptables para que las cuotas y perfiles de liberación puedan adaptarse a los requisitos fisiológicos y cronoterapéuticos. Debido a que el inicio y la duración de la eficacia terapéutica de los fármacos varían ampliamente, al igual que su absorción, distribución, metabolismo y eliminación, a menudo es deseable modificar la liberación de diferentes fármacos de diferentes maneras o tener una primera dosis de fármaco (ingrediente activo) se libera inmediatamente de la forma farmacéutica, mientras que una segunda dosis del mismo fármaco o de uno diferente se libera en una forma modificada, p.ej. acción retardada, pulsátil, repetida, controlada, sostenida, prolongada, extendida o de manera retardada.

60 [0067] En un aspecto de la presente invención, la presente invención describe un proceso para la preparación de una formulación multiparticulada, en el que el proceso para la preparación de cada partícula comprende la etapa de: a) preparar el núcleo interno de Tamsulosina; b) opcionalmente, recubrir una dispersión de recubrimiento de polímero de liberación modificada (MR) sobre dicho núcleo interno para obtener un núcleo interno recubierto de MR; c) opcionalmente, recubrir dicho núcleo interno recubierto de MR con la primera solución de recubrimiento de sellado para obtener el primer núcleo recubierto de sellado; d) recubrir dicho núcleo interno o núcleo interno recubierto de MR, o

primer núcleo interno recubierto de sellado con dispersión de recubrimiento externo de dutasterida para obtener un núcleo interno recubierto de dutasterida; e) opcionalmente, recubrir dicho núcleo interno recubierto de dutasterida con una segunda dispersión de recubrimiento de sellado para obtener la formulación multiparticulada.

5 [0068] En una característica de la presente invención, preparar el núcleo interno de Tamsulosina comprende la etapa de: i) mezclar en seco tamsulosina con al menos un diluyente y al menos un antioxidante, opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables para obtener una mezcla; ii) preparar la masa húmeda de dicha mezcla con una solución aglutinante; iii) granular o peletizar o extruir dicha masa húmeda para obtener gránulos o pélets o
10 extruidos; iv) esferonizar dichos gránulos o gránulos o extruidos para obtener gránulos o pélets esferonizados o extruidos; v) secar los gránulos o pélets o extruidos esferonizados y pasarlos a través de un tamiz adecuado para obtener el núcleo interno de Tamsulosina.

[0069] En una característica de la presente invención, el proceso de preparación de la dispersión de recubrimiento de liberación modificada comprende: dispersar un agente modificador de liberación, plastificante, agente anti-adhesivo u
15 opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables en un solvente de procesamiento para obtener una dispersión homogénea para el recubrimiento de liberación modificada.

[0070] En una característica de la presente invención, el primer proceso de preparación de solución de recubrimiento de sellado comprende: i) dispersar el polímero de recubrimiento de sellado en un primer disolvente de procesamiento seguido de la adición de un segundo disolvente de procesamiento; ii) agitar dicha dispersión continuamente para
20 obtener una solución transparente; iii) agregar plastificante a dicha solución transparente para obtener la primera solución de recubrimiento de sellado.

[0071] En una característica de la presente invención, el proceso de preparación de la dispersión de recubrimiento externo comprende: i) dispersar dutasterida en un primer disolvente de procesamiento con agitación continua; ii) añadir aglutinante, antioxidante, solubilizante, anti-adhesivo, agente emulsionante, opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables a dicha dispersión para obtener una dispersión homogénea de recubrimiento externo.
25

[0072] En una característica de la presente invención, el segundo proceso de preparación de dispersión de recubrimiento de sellado comprende: i) dispersar el polímero de recubrimiento de sellado en un primer disolvente de procesamiento seguido de la adición de un segundo disolvente de procesamiento; ii) añadir plastificante, agente anti-adherencia, opacificante, agente colorante, opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables con agitación continua para obtener una dispersión homogénea de segundo recubrimiento de sellado.
30

[0073] La presente invención describe una formulación multiparticulada, en la que cada partícula comprende: a) un núcleo interno de Tamsulosina; y b) una capa de recubrimiento externo de Dutasterida.
35

[0074] En una característica de la presente invención, el núcleo interno está recubierto con una capa de recubrimiento de liberación modificada.
40

[0075] En una característica de la presente invención, la capa de recubrimiento de liberación modificada está revestida con un primer recubrimiento de sellado.
45

[0076] En una característica de la presente invención, el núcleo interno comprende: a) 0,1-0,5% en peso de tamsulosina; b) 50-95% en peso de diluyente; c) 0,1-0,5% en peso de antioxidante; d) 1-20% en peso de solución aglutinante, opcionalmente uno o más excipiente(s) farmacéuticamente aceptables.
50

[0077] En una característica de la presente invención, la solución aglutinante comprende: a) 1-20% en peso de agente modificador de liberación; b) 0,1-5,0% en peso de plastificante; c) 0,1-0,5% en peso de surfactante; y d) disolvente de procesamiento, opcionalmente uno o más excipiente(s) farmacéuticamente aceptables.
55

[0078] En una característica de la presente invención, el recubrimiento de liberación modificada comprende: a) 1-20% en peso de agente modificador de liberación; b) 0,1-0,5% en peso de plastificante; c) 0,1-2,0 % en peso de agente anti-adhesivo; d) disolvente de procesamiento, opcionalmente uno o más excipiente(s) farmacéuticamente aceptables.
60

[0079] En una característica de la presente invención, el primer recubrimiento de sellado comprende: a) 1-5% en peso de polímero de recubrimiento de sellado; b) 0,1-5% en peso de plastificante; c) uno o más disolventes de procesamiento, opcionalmente uno o más excipiente(s) farmacéuticamente aceptables.
65

[0080] En una característica de la presente invención, la capa de recubrimiento externo comprende: a) 0,1-0,5% en peso de dutasterida; b) 0,01-2,0% en peso de antioxidante; c) 1-5% en peso de aglutinante; d) 0,1-0,5 % en peso de solubilizante e) 0,1-2,0 % en peso de agente anti-adhesivo f) 0,1-0,5 % en peso de agente emulsionante; y g) disolvente de procesamiento, opcionalmente uno o más excipiente(s) farmacéuticamente aceptables.
70

[0081] En una característica de la presente invención, la capa de recubrimiento externo está recubierta con un segundo recubrimiento de sellado.
75

- 5 [0082] En una característica de la presente invención, el segundo recubrimiento de sellado comprende: a) 0,5-5% en peso de polímero de recubrimiento de sellado; b) 0,1-0,5% en peso de plastificante; c) 0,1-2,0 % en peso de agente anti-adhesivo; d) 0,1-5,0 % en peso de opacificante; e) 0,01-2,0% en peso de agente colorante; y f) disolvente de procesamiento, opcionalmente uno o más excipiente(s) farmacéuticamente aceptables.
- [0083] En una característica de la presente invención, la formulación está en forma de pélets, gránulos o extruidos.
- 10 [0084] En una característica de la presente invención, los pélets se introducen en una cápsula, preferiblemente en una cápsula de gelatina dura o se comprimen en forma de tableta.
- 15 [0085] En una característica de la presente invención, el diluyente se selecciona del grupo que consiste en manitol, talco, estearato de magnesio, cloruro de sodio, cloruro de potasio, ácido cítrico, lactosa secada por pulverización, almidones hidrolizados, almidón directamente comprimible, celulosa microcristalina, polímero celulósico, alcoholes de azúcar (como sorbitol, xilitol y otros), sacarosa, materiales a base de sacarosa, sulfato de calcio, fosfato de calcio dibásico y dextrosa, fructosa o combinaciones de los mismos y similares.
- 20 [0086] En una característica de la presente invención, el antioxidante se selecciona del grupo que consiste en galatos de alquilo (por ejemplo, galato de dodecil, de etil, de octil, de propilo), hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, tocoferoles (por ejemplo, alfa tocoferol), ácido ascórbico palmitato, ácido ascórbico, ascorbato de sodio, sales de potasio y sodio del ácido Sulfuroso (por ejemplo, bisulfitos, metabisulfitos, Sulfitos), flavonoides (rutina, quercetina) o combinaciones de los mismos y similares.
- 25 [0087] En una característica de la presente invención, el agente modificador de liberación se selecciona del grupo que consiste en polímeros de acrilato, copolímero(s) de acrilato o/metacrilato, derivados de povidona, derivados de celulosa (hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, etilcelulosa u otros derivados de celulosa) o combinación de los mismos y similares.
- 30 [0088] En una característica de la presente invención, el plastificante se selecciona del grupo que consiste en polietilenglicol, ésteres de citrato (por ejemplo, citrato de trietilo, citrato de acetiltriethyl, citrato de acetiltributilo), monoglicéridos acetilados, glicerina, triacetina, propilenglicol, ftalato de ésteres (por ejemplo, ftalato de dietilo, ftalato de dibutilo), aceite de ricino, sorbitol y secato de dibutilo o combinaciones de los mismos y similares.
- 35 [0089] En una característica de la presente invención, el surfactante se selecciona del grupo que consiste en polisorbato y sus derivados, laurilsulfato de sodio, poloxámero, monoestearato de sacarosa, monolaurato de sacarosa y monopalmitato de sacarosa o combinaciones de los mismos y similares.
- 40 [0090] En una característica de la presente invención, el agente anti-adhesivo se selecciona del grupo que consiste en talco purificado, sílice, Estearato de magnesio, ácido esteárico, monoestearato de glicerilo, estearil fumarato de sodio, aceites hidrogenados, polietilenglicoles, estearato de sodio o combinación de los mismos y similares.
- 45 [0091] En una característica de la presente invención, el polímero de recubrimiento de sellado se selecciona del grupo que consiste en polivinilpirrolidona (PVP), polialquilenglicol tal como polietilenglicol, gelatina, alcohol polivinílico, almidón y derivados de los mismos, derivados de celulosa, tales como hidroxipropilmetilo. celulosa (HPMC), hidroxipropilcelulosa, carboximetilcelulosa, metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxietilcelulosa, carboxietilcelulosa, carboximetilhidroxietilcelulosa, polímeros de ácido acrílico, polimetacrilatos o combinaciones de los mismos y similares.
- 50 [0092] En una característica de la presente invención, el aglutinante puede ser seco o húmedo, además el aglutinante se selecciona del grupo que consiste en aglutinantes de matriz (almidón seco, azúcares secos), aglutinantes de película (PVP, pasta de almidón, celulosas, bentonita, sacarosa), y aglutinantes químicos (derivados poliméricos de celulosa, tales como carboximetilcelulosa, HPC y HPMC; jarabes de azúcar; jarabe de maíz; polisacáridos solubles en agua tales como acacia, tragacanto, guar y alginatos; gelatina; hidrolizado de gelatina; agar; sacarosa; dextrosa; y aglutinantes no celulósicos, tales como PVP, PEG, copolímeros de vinilpirrolidona, almidón pregelatinizado, sorbitol y glucosa) o combinaciones de los mismos y similares.
- 55 [0093] En una característica de la presente invención, el agente emulsionante se selecciona del grupo que consiste en aceite de ricino polioxigenado o sus derivados, acacia, lecitina, tragacanto, agar, pectina, laurilsulfato de sodio, dioctilsulfosuccinato de sodio o combinaciones de los mismos y similares.
- 60 [0094] En una característica de la presente invención, el opacificante se selecciona del grupo que consiste en dióxido de titanio, óxido de zinc, carbonato de calcio, talco, silicato de aluminio, carbonato de magnesio, sulfato de calcio e hidróxido de aluminio o combinaciones de los mismos y similares.
- 65 [0095] En una característica de la presente invención, el agente colorante se selecciona del grupo que consiste en dióxido de titanio, colorantes alimentarios, lacas, colorantes vegetales naturales, óxidos de hierro, silicatos, sulfatos, hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio o combinaciones de los mismos y similares. Colorantes aprobados según

la Ley de Medicamentos y Cosméticos, tintes sintéticos solubles (tintes de alquitrán de hulla) y tintes insolubles (óxido de hierro) o combinaciones de los mismos y similares.

[0096] En una característica de la presente invención, el disolvente de procesamiento incluye, pero no está limitado a acuoso o no acuoso, y se selecciona del grupo que consiste en agua, alcohol isopropílico, etanol, acetona, metanol y diclorometano o una combinación de los mismos y similares.

[0097] En una característica de la presente invención, el primer disolvente de procesamiento o el segundo disolvente de procesamiento pueden ser iguales o diferentes.

[0098] En una característica de la presente invención, la tamsulosina es clorhidrato de tamsulosina.

[0099] A continuación se describen algunos ejemplos ilustrativos no limitantes de la presente invención.

EJEMPLOS

Ejemplo 1

Tamsulosina HCl 0,4/Dutasterida 0,5 mg Formulación en cápsula

a) Composición de los Pélets de Clorhidrato de Tamsulosina y Dutasterida

[0100]

Sr. No.	Ingredientes	% (Intervalo)
1	Clorhidrato de Tamsulosina	0,1-0,5
2	Celulosa Microcristalina (MCC)	50-95
3	Hidroxitolueno Butilado (BHT)	0,1-0,5
4	Galato de Propilo (PG)	0,1-0,5
5	Copolímero de Ácido Metacrílico y Acrilato de Etilo	1-20
6	Citrato de Trietilo	0,1-5,0
7	Polisorbato 80	0,1-0,5
8	Agua Purificada	q. s.
9	Copolímero de Ácido Metacrílico y Acrilato de Etilo	1-20
10	Citrato de Trietilo	0,1-0,5
11	Talco purificado	0,1-2,0
12	Agua Purificada	q. s.
13	Hipromelosa	1-5
14	Polietilenglicol	0,1-5
15	Alcohol Isopropílico	q. s.
16	Agua Purificada	q. s.
17	Dutasterida	0,1-0,5
18	Hidroxitolueno Butilado	0,01-2,0
19	Povidona	1-5
20	Aceite de ricino Hidrogenado Polioxil 40	0,1-0,5
21	Alcohol Isopropílico	q. s.
22	Hipromelosa	0,5-5
23	Citrato de Trietilo	0,1-0,5
24	Talco Purificado	0,1-2,0
25	Dióxido de Titanio	0,1-5,0
26	Óxido Amarillo de Hierro	0,01-2,0
27	Alcohol Isopropílico	q. s.
28	Agua purificada	q. s.

b) Procedimiento de Fabricación de Tamsulosina HC1 y Pélets de Dutasterida

[0101] **Etapa I:** Tamsulosina, MCC, BHT y PG se mezclaron en seco durante un tiempo adecuado, se granularon y se prepararon pélets de fármaco usando la extrusión, es decir, se preparó la masa húmeda usando una solución aglutinante y se pasó a través de una extrusora usando un tamiz adecuado.

[0102] **Etapa II:** Se cargaron extrusiones en el esferonizador y se esferonizó la extrusión.

[0103] **Etapa III:** Se secaron los pélets hasta obtener FLP. Después del secado, tamizar los pélets a través de un tamiz adecuado.

[0104] **Etapa IV:** Los pélets secos se recubrieron con Ácido Metacrílico - Copolímero de Acrilato de Etilo, citrato de Trietilo y Talco Purificado.

5 [0105] **Etapa V:** Se tomó Alcohol Isopropílico y se dispersó Hipromelosa y luego se añadió Agua Purificada. Se agitó la solución con la ayuda de un agitador continuamente, hasta que la solución se volvió transparente, luego se añadió PEG y se agitó bien, se recubrieron los pélets recubiertos con Tamsulosina HCl con la misma solución.

10 [0106] **Etapa VI:** Solución de estratificación de fármaco: Se tomó la cantidad requerida de Alcohol Isopropílico y se dispersó Dutasterida en él con la ayuda de un agitador, luego se añadió Povidona, Hidroxitolueno Butilado y Aceite de ricino Hidrogenado Polioxil 40. Se agitó la solución con ayuda de un agitador para formar una dispersión homogénea y se recubrieron los pélets recubiertos con el sello anterior.

15 [0107] **Etapa VII:** Se tomó alcohol Isopropílico y se dispersó Hipromelosa, y luego se añadió agua purificada, se agitó la solución y luego se añadió Citrato de Trietilo, Talco Purificado, Dióxido de titanio y Óxido de Hierro Amarillo. Se agitó la solución con la ayuda de un agitador para obtener una dispersión homogénea y se recubrieron los pélets.

Ejemplo 2

Estrategia de Formulación de Cápsulas de Tamsulosina HC1 0,4/Dutasterida 0,5 mg

20

a) Composición de los Pélets de clorhidrato de Tamsulosina y Dutasterida

[0108]

Sr. No.	Ingredientes	% (Intervalo)
1	Clorhidrato de Tamsulosina	0,1-0,5
2	Celulosa Microcristalina	50-95
3	Hidroxitolueno Butilado	0,1-0,5
4	Galato de Propilo	0,1-0,5
5	Copolímero de Ácido Metacrílico y Acrilato de Etilo	1-20
6	Citrato de Trietilo	0,1-5,0
7	Polisorbato 80	0,1-0,5
8	Agua Purificada	q. s.
9	Copolímero de Ácido Metacrílico y Acrilato de Etilo	1-20
10	Citrato de Trietilo	0,1-0,5
11	Talco Purificado	0,1-2,0
12	Agua Purificada	q. s.
13	Hipromelosa	1-5
14	Polietilenglicol	0,1-5
15	Dióxido de Silicio	0,1-2,0
16	Alcohol isopropílico	q. s.
17	Agua purificada	q. s.
18	Dutasterida	0,1-0,5
19	Hidroxitolueno butilado	0,01-2,0
20	Povidona	1-5
21	Aceite de ricino hidrogenado Polioxil 40	0,1-0,5
22	Triglicérido de cadena media	0,1-0,5
23	Dióxido de silicio	0,1-2,0
24	Alcohol isopropílico	q. s.
25	Hipromelosa	0,5-5
26	Citrato de Trietilo	0,1-0,5
27	Talco Purificado	0,1-2,0
28	Dióxido de Titanio	0,1-5,0
29	Alcohol Isopropílico	q. s.
30	Agua purificada	q. s.

25

b) Procedimiento de fabricación de Tamsulosina HC1 y Dutasterida Pélets

30 [0109] **Etapa I:** Tamsulosina, MCC, BHT y PG se mezclaron en seco durante un tiempo adecuado, se granularon y se prepararon pélets de fármaco mediante extrusión, es decir, se preparó la masa mojada utilizando una solución aglutinante y se pasó a través de una extrusora utilizando un tamiz adecuado.

[0110] **Etapa II:** Se cargaron extrusiones en el Esferonizador y se esferonizó la extrusión.

[0111] **Etapa III:** Se secaron los pélets hasta FLP. Después del secado, tamizar los pélets a través de un tamiz adecuado.

5 [0112] **Etapa IV:** Los pélets secos se recubrieron con Ácido Metacrílico-Copolímero de Acrilato de Etilo, Citrato de Trietilo y Talco Purificado.

10 [0113] **Etapa V:** Se tomó Alcohol Isopropílico y se dispersó Hipromelosa, luego se agregó Agua Purificada, se agitó la solución con la ayuda de un agitador continuamente, hasta que la solución se volvió transparente, luego se agregaron PEG, dióxido de silicio y se agitó bien. Se recubrió la misma solución sobre los pélets recubiertos con Tamsulosina HCl.

15 [0114] **Etapa VI:** Solución de Estratificación de Fármaco: Se tomó la cantidad requerida de alcohol Isopropílico y se dispersó Dutasterida con la ayuda de un agitador, luego se añadió Povidona, Hidroxitolueno Butilado, aceite de ricino Hidrogenado Polioxil 40, Triglicérido de cadena Media y dióxido de silicio. Se agitó la solución con ayuda de un agitador para formar una dispersión homogénea y se recubrió sobre los anteriores pélets recubiertos de sello.

[0115] **Etapa VII:** Se tomó alcohol Isopropílico y se dispersó Hipromelosa y luego se añadió agua purificada, se agitó la solución, luego se añadió Citrato de Trietilo, Talco Purificado, dióxido de Titanio y Óxido de Hierro Amarillo, se agitó la solución con la ayuda de un agitador para obtener una dispersión homogénea y recubrir los pélets.

REIVINDICACIONES

1. Formulaci3n multiparticulada, en la que cada part3cula comprende:
- 5 a) un n3cleo interno de Tamsulosina; y
b) una capa de recubrimiento externo de Dutasterida.
2. Formulaci3n seg3n la reivindicaci3n 1, en la que el n3cleo interno est3 recubierto con un recubrimiento de liberaci3n modificada.
- 10 3. Formulaci3n seg3n la reivindicaci3n 2, en la que el recubrimiento de liberaci3n modificada est3 recubierto con un primer recubrimiento de sellado.
4. Formulaci3n seg3n la reivindicaci3n 1, en la que el n3cleo interno comprende:
- 15 a) tamsulosina o su sal clorhidrato;
b) diluyente;
c) antioxidante;
d) soluci3n aglutinante;
20 e) opcionalmente, uno o m3s excipiente(s) farmac3uticamente aceptables.
5. Formulaci3n seg3n la reivindicaci3n 4, en la que la soluci3n aglutinante comprende:
- 25 a) agente modificador de liberaci3n;
b) plastificante;
c) surfactante;
d) disolvente de procesamiento;
e) opcionalmente, uno o m3s excipiente(s) farmac3uticamente aceptables.
- 30 6. Formulaci3n seg3n la reivindicaci3n 2, en la que el recubrimiento de liberaci3n modificada comprende:
- a) agente modificador de liberaci3n;
b) plastificante;
c) agente anti-adhesivo;
35 d) disolvente de procesamiento;
e) opcionalmente, uno o m3s excipiente(s) farmac3uticamente aceptables.
7. Formulaci3n seg3n la reivindicaci3n 3, en la que el primer recubrimiento de sellado comprende:
- 40 a) pol3mero de recubrimiento de sellado;
b) plastificante;
c) uno o m3s disolventes de procesamiento;
d) opcionalmente, uno o m3s excipiente(s) farmac3uticamente aceptables.
- 45 8. Formulaci3n seg3n la reivindicaci3n 1, en la que la capa de recubrimiento externo comprende:
- a) dutasterida;
b) antioxidante;
c) aglutinante;
d) agente emulsionante;
50 e) disolvente de procesamiento;
f) opcionalmente, uno o m3s excipientes farmac3uticamente aceptables.
9. Formulaci3n seg3n la reivindicaci3n 1, en la que la capa de recubrimiento externo est3 recubierta con un segundo recubrimiento de sellado.
- 55 10. Formulaci3n seg3n la reivindicaci3n 9, en la que el segundo recubrimiento de sellado comprende:
- 60 a) pol3mero de recubrimiento de sellado;
b) plastificante;
c) agente anti-adhesivo;
d) opacificante;
e) agente colorante;
f) disolvente de procesamiento;
65 g) opcionalmente, uno o m3s excipientes farmac3uticamente aceptables.

11. Formulaci3n seg3n cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la formulaci3n est3 en forma de p3lets, gr3nulos o extruidos.
12. Formulaci3n seg3n la reivindicaci3n 11, en la que los gr3nulos se introducen en una c3psula, preferentemente en una c3psula de gelatina dura o comprimida/formada en forma de tableta.
- 5 13. Formulaci3n seg3n cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la tamsulosina es clorhidrato de tamsulosina.
- 10 14. Proceso para la preparaci3n de una formulaci3n multiparticulada, en el que el proceso para la preparaci3n de cada part3cula comprende la etapa de:
- a) preparar el n3cleo interno de Tamsulosina;
 - b) opcionalmente, recubrir una dispersi3n de recubrimiento de pol3mero de liberaci3n modificada sobre dicho n3cleo interno para obtener un n3cleo interno de liberaci3n modificada;
 - 15 c) opcionalmente, recubrir dicho n3cleo interno de liberaci3n modificada con la primera soluci3n de recubrimiento de sellado para obtener el primer n3cleo interno de recubrimiento de sellado;
 - d) recubrir dicho n3cleo interno o n3cleo interno recubierto de liberaci3n modificada, o primer n3cleo interno recubierto de sellado con dispersi3n de dutasterida de recubrimiento externo para obtener un n3cleo interno recubierto de dutasterida;
 - 20 e) opcionalmente, recubrir dicho n3cleo interno recubierto de dutasterida con una segunda dispersi3n de recubrimiento de sellado.
15. Proceso seg3n la reivindicaci3n 14, en el que preparar el n3cleo interno de Tamsulosina comprende la etapa de:
- 25 i) mezclar en seco la tamsulosina con al menos un diluyente y al menos un antioxidante y/o uno o m3s excipientes farmac3uticamente aceptables para obtener una mezcla;
 - ii) preparar la masa h3meda de dicha mezcla con una soluci3n aglutinante;
 - iii) granular o peletizar o extruir dicha masa h3meda para obtener gr3nulos o p3lets o extruidos;
 - 30 iv) esferonizar dichos gr3nulos, p3lets o extruidos para obtener gr3nulos, p3lets o extruidos esferonizados;
 - v) secar los gr3nulos o p3lets o extruidos esferonizados.
16. Proceso seg3n la reivindicaci3n 14, en el que el proceso de preparaci3n de la dispersi3n de recubrimiento de liberaci3n modificada comprende:
- 35 dispersar el agente modificador de liberaci3n, el plastificante y el agente anti-adhesivo, opcionalmente uno o m3s excipientes farmac3uticamente aceptables en un disolvente de procesamiento para obtener una dispersi3n homog3nea para el recubrimiento de liberaci3n modificada.
17. Proceso seg3n la reivindicaci3n 14, en el que el primer proceso de preparaci3n de la soluci3n de recubrimiento de sellado comprende:
- 40 i) dispersar el pol3mero de recubrimiento de sellado en un primer disolvente de procesamiento seguido de la adici3n de un segundo disolvente de procesamiento;
 - 45 ii) agitar dicha dispersi3n continuamente para obtener una soluci3n transparente; iii) a3adir plastificante, opcionalmente uno o m3s excipientes farmac3uticamente aceptables a dicha soluci3n transparente para obtener la primera soluci3n de recubrimiento de sellado.
18. Proceso seg3n la reivindicaci3n 14, en el que el proceso de preparaci3n de la dispersi3n de recubrimiento externo comprende:
- 50 i) dispersar dutasterida en un primer disolvente de procesamiento con agitaci3n continua;
 - 55 ii) a3adir aglutinante, antioxidante, solubilizante, anti-adhesivo, agente emulsionante, opcionalmente uno o m3s excipientes farmac3uticamente aceptables a dicha dispersi3n para obtener una dispersi3n homog3nea de recubrimiento externo.
19. Proceso seg3n la reivindicaci3n 14, en el que el segundo proceso de preparaci3n de la dispersi3n de recubrimiento de sellado comprende:
- 60 i) dispersar el pol3mero de recubrimiento de sellado en un primer disolvente de procesamiento seguido de la adici3n de un segundo disolvente de procesamiento;
 - 65 ii) a3adir plastificante, agente anti-adhesivo, opacificante, agente colorante, opcionalmente uno o m3s excipientes farmac3uticamente aceptables con agitaci3n continua para obtener una dispersi3n homog3nea de segundo recubrimiento de sellado.