Cyc 694

Organizacion CSA Ltda

INVENTIVA

DVN
N2V

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No. 0-2023

54. TITULO "PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE UNA COMPOSICION DE LIBERACION Y COMPOSICION PREPARADA POR EL PROCEDIMIENTO".

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL 6. A 61 K 9/22

71. SOLICITANTE GRUNENTHAL GmbH.

DOMICILIO Aachen, Alemania.

74. APODERADO JOSE ANTONIO LLOREDA
T.P. 10.784
Código 231

22. SANTAFE DE BOGOTA, D.C. 17 ENE. 2000

47

(FORM. P-10)

Check- job			
n.° Radicación	O-2023	Fecha de presentación	2000-01-17
n.° Prioridad	DE19901686.0	Fecha de Prioridad	18-01-1999
Palabras clave	etilcelulosa + butil ftalato ;		
etilcelulosa + sebacato.			

CLASIFICACIONES INTERNACIONALES DE BÚSQUEDA			
A61K9/22	A61K 9/36	A61K 9/28.	

DOCUMENTOS CORRESPONDIENTES EN OTROS PAÍSES			
EP1020186			

BASES DE DATOS CONSULTADAS		
Espacenet	Banpat	
Epoline	USPTO	

INFORMES DE EXÁMENES EN OTRAS OFICINAS		
Oficina	Fecha	Reiv. afectadas
European Patent Office		

ANTERIORIDADES ENCONTRADAS		
Documento	Relevancia	Reiv. afectadas
US 5645858		
EP 0630646.		
EP 0548448.		

LITERATURA NO PATENTES		
Documento	Relevancia	Reiv. afectadas

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

00 2023

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 00002023 00000000 Folios: 93
Fecha (AMD): 2000-01-17 16:27:37
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 001 SOLICITUD
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

DATOS DEL SOLICITANTE

(71) Nombres y Apellidos o Razón Social: **GRUNENTHAL GmbH** sociedad existente y organizada de conformidad con las leyes de Alemania.

No. de Identificación:

Representante Legal (Persona Jurídica): JOSE ANTONIO LLOREDA

País de Domicilio: Alemania

Departamento o Estado:

Dirección: Zieglerstrasse 6 52078 Aachen, Alemania

Ciudad: Aachen Teléfono 0598 2 402 4002

(74) DATOS DEL APODERADO

Nombre: JOSE ANTONIO LLOREDA

Dirección y Domicilio: Calle 72 No. 5-83 Piso 6, Santafé de Bogotá, Colombia

Ciudad: Teléfono 326 42 70

DATOS DEL INVENTOR

(72) Nombre del Inventor(es): Dr. Johannes Bartholomäus y Dr. Iris Ziegler

Identificación: In den Atzenbenden 54 D-52080 Aachen, Alemania y Im Dickenbruch 6

Dirección: D-52159 Rott-Roetgen, Alemania

Ciudad: Teléfono 0598 2 402 4002

DATOS DE LA PATENTE DE INVENCION

(54) Título de la Invención: **"PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE UNA COMPOSICION DE LIBERACION RETARDADA, Y COMPOSICION PREPARADA POR EL PROCEDIMIENTO"**

PRIORIDAD REIVINDICADA SI [X] NO [ ] **TIPO DE PRIORIDAD** **ANDINA** [ ] **UNIONISTA** [X]

(33) País DE (32) Fecha 18-01-99 (31)No. Solicitud 19901686.0

Para Publicar a los [ ] **6 meses** [ ] **12 meses** [ ] **18 meses a partir de la fecha de la presente Solicitud**

(51) **CLASIFICACION INTERNACIONAL** A 61 K 9/22

RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCION

Procedimiento para la preparación de una composición de administración oral y liberación retardada de tramadol o una sal fisiológicamente tolerable de tramadol, con perfil de liberación de sustancia activa estable en almacenaje, revistiendo la composición de sustancia activa con una dispersión acuosa de etilcelulosa que contiene como plastificante al menos un diéster lipófilo fisiológicamente compatible de un ácido dicarboxílico alifático o aromático con C_6-C_{40} y un alcohol alifático C_1-C_8 secando durante el revestimiento a temperaturas habituales, con lo cual se obtiene sin templado un perfil de liberación de sustancia activa estable en almacenaje, y eventualmente para aumentar el perfil de liberación de sustancia activa sin afectar su estabilidad en almacenaje se templa a temperaturas > 350C hasta llegar al perfil de liberación de sustancia activa incrementado elegido.

ANEXOS DE LA SOLICITUD

Certificado de Existencia y Representación Legal cuando el solicitante sea Persona Jurídica	☐
Los poderes debidamente otorgados, o mensión de su protocolización ante la S.I.C. 18.684	☒
Recibo de la tasa respectiva **$608.000.oo**	☒
Recibo de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación	☐
Si se reivindica prioridad Andina:	
Copia dela primera solicitud	☐
Traducción oficial	☐
Si se reivindica prioridad Unionista:	
Copia certificada de la primera solicitud: DE 19901686.0	☒
Nota: Debe presentarse dentro de los tres (3) meses, contados a partir de la fecha de radicación de la solicitud posterior	
Traducción Simple No. 7345 de 30-12-99 de Luz Marina de Herber.	☒
Capítulo descriptivo	☒
Dibujos, planos necesarios	☐
Capítulo reivindicatorio	☒
Tarjeta archivo propietarios según formato	☒
Tarjeta archivo temático según formato	☒
Extracto para publicación según formato	☒
Arte final 12 x 12 cms. Y 6x6 cms	☐
Otros Documentos	☐
Nota: Anexo información sobre la fuente normativa de reciprocidad y petición Reconocimiento Personería	☒

SOLICITO LA CONCESIÓN DE LA PATENTE DE INVENCIÓN Y DECLARO QUE LA INVENCIÓN ES NUEVA Y DE MI PROPIEDAD

FIRMA

NOMBRE JOSE ANTONIO LLOREDA C.C. 17.159.681 de Bogotá TP No. 10.784

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 00002023 00000000 Folios: 93
Fecha (AMD): 2000-01-17 16:27:37
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 001 SOLICITUD
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 99 - 70,022
FECHA : DICIEMBRE 21 DE 1999

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
JOSE LLOREDA CAMACHO & COCONSIGNACION		BANCO POPULAR	050-00024-9	960385	21/12/1999	6,130,000.00

***** C O N C E P T O *****

NT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE [illegible]	553,000.00
		TOTAL [illegible]	553,000.00

QUINIENTOS CINCUENTA Y TRES MIL PESOS

SABLE : _____

DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

FACATURA

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5 y 10
Conmutador: 334 12 21
Fax: 281 31 25
Santa Fe de Bogotá, D.C., Colombia

2

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 00 - 920
FECHA : ENERO 6 DE 2000

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 00002023 00000000
Fecha (AMD): 2000-01-17 16:27:37
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 001 SOLICITUD
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Folios: 93

***** C O N S I G N A C I O *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00024-9	960329	06/01/2000	4,272,060.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	99 OTROS SERVCIOS ADMINISTRATIVOS	55,000.00
		TOTAL : $	55,000.00

SON: CINCUENTA Y CINCO MIL PESOS

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
PATENTES

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5 y 10
Conmutador: 334 12 21
Fax: 281 31 25
Santa Fe de Bogotá, D.C., Colombia

ANEXO

Atentamente manifiesto a usted que la fuente normativa de la reciprocidad de la cual se deriva el derecho del solicitante para reivindicar prioridad en el presente caso, se encuentra:

a) En el Artículo 2 del Anexo 1C, Aspectos de los Derechos de Propiedad Intelectual relacionados con el Comercio, del Acuerdo por el cual se establece la "Organización Mundial de Comercio (OMC)" suscrito en Marruecos el 15 de abril de 1994. Este acuerdo fue aprobado por el Congreso de Colombia mediante Ley 170 de 1994 y por la Corte Constitucional Colombiana mediante Sentencia C-137-95 de 28 de marzo de 1995, y entró en vigencia en nuestro país el 30 de abril de 1995, 30 días después de su ratificación.

   Dicho Artículo establece que en lo que respecta a las partes II, III y IV del Acuerdo (referidas a la existencia, alcance y ejercicio de los derechos de propiedad intelectual, entre otros) los Miembros cumplirán los artículos 1 a 12 y el Artículo 19 del Convenio de París --el Artículo que establece la prioridad de las patentes de invención es el Artículo 4--

b) En el Artículo 4 del mencionado Anexo 1C, Aspectos de los Derechos de Propiedad Intelectual relacionados con el Comercio, del Acuerdo por el cual se establece la Organización Mundial de Comercio (OMC), el cual consagra el "Trato de la nación más favorecida" para los países Miembros del mismo.

c) En el Artículo 4 del Convenio de París, del cual ya era parte Colombia en el momento en que se presentó la solicitud cuya prioridad ahora reivindico, con lo cual se cumple la reciprocidad exigida en el Artículo 12 de la Decisión 344 del Acuerdo de Cartagena para con solicitudes provenientes de los Países Miembros del Acuerdo de Cartagena.

ANEXO

El documento que acredita la calidad REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores JOSE LLOREDA CAMACHO y/o AURA DUEÑAS RODRIGUEZ, y/o GUSTAVO TAMAYO y/o ANGELA MARIA RESTREPO para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se encuentra protocolizado ante esa División bajo el No. 18.684. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.

JOSE ANTONIO LLOREDA
T.P. No. 10.784
CODIGO 231

RESUMEN OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

Procedimiento para la preparación de una composición de administración oral y liberación retardada de tramadol o una sal fisiológicamente tolerable de tramadol, con perfil de liberación de sustancia activa estable en almacenaje, revistiendo la composición de sustancia activa con una dispersión acuosa de etilcelulosa que contiene como plastificante al menos un diéster lipófilo fisiológicamente compatible de un ácido dicarboxílico alifático o aromático con C_6-C_{40} y un alcohol alifático C_1-C_8 secando durante el revestimiento a temperaturas habituales, con lo cual se obtiene sin templado un perfil de liberación de sustancia activa estable en almacenaje, y eventualmente para aumentar el perfil de liberación de sustancia activa sin afectar su estabilidad en almacenaje se templa a temperaturas > 35°C hasta llegar al perfil de liberación de sustancia activa incrementado elegido.

La presente invención se refiere a composiciones de tramadol de administración oral y multiparticuladas, cuyo perfil de liberación retardada de sustancia activa se adapta para una buena estabilidad en almacenaje, incluso sin templado, mediante un revestimiento de etilcelulosa que contiene un plastificante.

En el estado de la técnica ya se conocen composiciones de tramadol retardadas multiparticuladas con un recubrimiento retardador constituido por etilcelulosa.

En DE-A-196 30 035 se describen composiciones de tramadol multiparticuladas en forma de glóbulos provistos de un recubrimiento retardante constituido por etilcelulosa. A tal efecto se recubren los góbulos estructurados con una o varias membranas de etilcelulosa aplicadas mediante soluciones de etilcelulosa en solventes orgánicos. Este procedimiento de preparación adolece del inconveniente que los solventes orgánicos deben ser recuperados por exigencias ecológicas, lo que encarece sustancialmente el procedimiento de preparación. Además, la utilización de solventes orgánicos es un inconveniente para la producción de medicamentos.

Cuando los recubrimientos retardantes se aplican sobre sustratos a partir de dispersiones acuosas de etilcelulosa se acepta entre peritos en estas artes que estos recubrimientos después de su aplicación no aseguran un perfil de liberación de sustancia activa con buena estabilidad en almacenaje, porque

estos recubrimientos de etilcelulosa son conocidos por el hecho que tienden a la así denominada "formación posterior de película", es decir un retardo creciente de la liberación de sustancia activa durante el almacenaje. Para obviar este problema y asegurar una liberación de la sustancia activa con buena estabilidad en en almacenaje se recomiendan según el estado de la técnica costosos procesos de templado a alta temperatura, y eventualmente humedad ambiente definida, para poder obtener un perfil de liberación estable en almacenaje al cabo de algunos días, y no solamente después de varios meses de almacenaje. (EP-A-0 548 448, EP-A-0 630 646).

Según US-A-5,645,858 se ha propuesto aplicar sobre una composición de tramadol multiparticulada en forma de glóbulos estructurados, una pluralidad de revestimientos retardantes de etilcelulosa y someter los glóbulos estructurados de sustancia activa así revestidos a un proceso de templado durante un día a alta temperatura para lograr un perfil de liberación estable.

Los métodos conocidos para la preparación de revestimientos retardantes a partir de dispersiones acuosas de etilcelulosa adolecen por lo tanto del inconveniente que recién mediante costosos procesos de templado o una aplicación en múltiples capas en combinación con un proceso de templado puede llegarse a un perfil de liberación de sustancia activa estable en almacenaje para el tramadol o clorhidrato de tramadol.

En consecuencia la finalidad de la presente invención es

la de proponer composiciones de tramadol de administración oral, cuyo revestimiento retardante de etilcelulosa, a pesar de ser obtenido por aplicación de una dispersión acuosa de etilcelulosa, ofrezca inmediatamente después de su preparación un perfil de liberación de sustancia activa estable en almacenaje durante largo tiempo, que eventualmente en caso necesario incluso puede ser incrementado sin influenciar la estabilidad en almacenaje.

Esto se obtiene según la presente invención mediante el proceso que propone la presente invención, por el cual se prepara una composición de administración oral multiparticulada y retardada de tramadol o de una composición a base de una sal fisiológicamente tolerable de tramadol, con un perfil de liberación de sustancia activa estable en almacenaje. A tal efecto, la composición de sustancia activa, preferiblemente multiparticulada, se reviste con una dispersión acuosa de etilcelulosa que contiene al menos un diéster lipófilo fisiológicamente tolerable de un ácido dicarboxílico alifático o aromático de C_6-C_{40} y un alcohol alifático C_1-C_8, en calidad de plastificante, secando el revestimiento a temperaturas normales.

Imprevisiblemente, las composiciones de tramadol retardadas así preparadas ofrecen ya inmediatamente después de su preparación un perfil de liberación de sustancia activa estable en almacenaje sin que fuera necesario un templado a continua-

ción del secado habitual. Las composiciones de tramadol retardadas preparadas según la presente invención incluso presentan un revestimiento de etilcelulosa así denominado coalescente en el cual las partículas discretas de etilcelulosa han confluido para formar un revestimiento.

Las composiciones retardadas de sustancia activa según la presente invención ofrecen además la ventaja imprevisible que puede aumentarse el perfil de liberación de sustancia activa en caso necesario, sin afectar la estabilidad en almacenaje del perfil incrementado de liberación de sustancia activa. Esto se logra templando las composiciones retardadas de sustancia activa después de su preparación a temperaturas mayores de 35°C hasta llegar al perfil incrementado de liberación elegido.

El tramadol o preferiblemente una sal fisiológicamente tolerable de tramadol, tal como el clorhidrato de tramadol, se utiliza para el procedimiento de la presente invención en forma de tabletas, microtabletas, granulados, cristales, glóbulos, tales como glóbulos de extrusión o glóbulos acumulativos, preferiblemente en un tamaño de 0,3 a 2,5 mm. La preparación de estos sustratos multiparticulados es conocida a peritos en estas artes.

Para la preparación de los recubrimientos retardantes se utilizan dispersiones acuosas con una concentración de 3 a 35% en peso y preferiblemente 10 a 25% en peso de etilcelulosa insoluble en agua. Las dispersiones acuosas de etilcelulosa que

se utilizan como material de revestimiento contienen al menos un diéster lipófilo fisiológicamente tolerable de un ácido dicarboxílico alifático o aromático de C_6-C_{40}, preferiblemente C_6-C_{30}, y con particular preferencia C_{10}-C_{16}, y un alcohol alifático C_1-C_8, preferiblemente C_2-C_6 y con particular preferencia C_2-C_5 en calidad de plastificante. Se prefieren como plastificantes: ftalato de dibutilo, ftalato de dietilo, sebacato dibutílico o sebacato dietílico y con particular preferencia sebacato dibutílico. La cantidad de plastificante es de 5 a 50% en peso, preferiblemente 10 a 40% en peso y con particular preferencia 10 a 30% en peso con relación a la etilcelulosa. Se prefieren particularmente recubrimientos retardantes de etilcelulosa que contienen 10 a 30% en peso de sebacato dibutílico con relación a la etilcelulosa.

Las dispersiones acuosas de etilcelulosa que se utilizan en el procedimiento de la presente invención pueden ser productos comerciales del tipo conocido bajo la denominación Aquacoat™ o Surelease™. Estos, por ejemplo en el caso de Surelease, ya pueden contener el plastificante necesario. Sin embargo también es posible incorporar al plastificante en la dispersión acuosa de etilcelulosa con ayuda de tensioactivos emulsionantes como por ejemplo Polysorbato 80 (Tween 80®). Se prefiere particularmente como dispersión acuosa de etilcelulosa una dispersión que ya contiene el plastificante como componente durante la preparación de la dispersión de etilcelulosa tal

como el producto con la denominación comercial Surelease E-7-7050™.

Los perfiles de liberación obtenidos inmediatamente después de la preparación pueden ser regulados mediante métodos conocidos a peritos en estas artes como por ejemplo por el espesor del revestimiento o el agregado de otros auxiliares como componentes del revestimiento, para lo cual pueden utilizarse pigmentos tales como óxido de hierro, dióxido de titanio, lubricantes tales como talco, aerosil, monoestearato de glicerina, formadores hidrófilos de poros, tales como lactosa, polietilenglicol, manitol y/o polímeros hidrosolubles tales como hidroxipropilmetilcelulosa, polividona. También es posible controlar la liberación de la sustancia activa por mezcla con otras dispersiones de revestimiento como por ejemplo el producto conocido bajo la denominación comercial Eudragit™, RS 30D, RL 30D, NE 30D, dispersiones de formadores de película resistentes a jugos gástricos tales como por ejemplo Endragit L 30D, de manera que se obtiene un retardo desde al menos 4 horas hasta 24 horas.

El revestimiento retardante basado en etilcelulosa se prepara revistiendo los sustratos de sustancia activa después de su preparación con dispersiones acuosas por la técnica de rociado, preferiblemente con ayuda del proceso en lecho fluidizado y simultáneamente se seca a temperaturas habituales. Preferiblemente, se eligen temperaturas del producto de al

menos 35°C, preferiblemente 35 a 80°C, y con particular preferencia 40 a 45°C que con ayuda de aire adicional se regula a una temperatura de al menos 50°C, preferiblemente 55°C a 70°C.

Si el perfil de liberación estable en almacenaje de la sustancia activa que se obtiene inmediatamente después de su preparación debe ser modificado más adelante, es posible someter las composiciones retardadas de sustancia activa después de su secado a un templado a temperaturas mayores de 35°C hasta que se logra el incremento deseado de la liberación de sustancia activa. Por medición del correspondiente perfil de liberación de sustancia activa en función de la duración del proceso de templado a una temperatura dada, el perito puede determinar por sencillos ensayos la correlación entre perfil de liberación y condiciones de templado. Esto permite regular sin dificultad en cualquier momento un perfil de liberación de sustancia activada adecuado a las exigencias.

Por lo tanto otro objeto de la presente invención son composiciones de administración oral retardadas, preferiblemente multiparticuladas, de tramadol o una sal fisiológicamente compatible de tramadol, con un perfil de liberación de sustancia activa estable en almacenaje, que se caracterizan porque la composición de sustancia activa está provista con un revestimiento coalescente de etilcelulosa que ha sido obtenido por revestimiento de la composición de sustancia activa, preferi-

blemente multiparticulada con una dispersión acuosa de etilcelulosa que contiene como plastificante un diester lipófilo de un ácido dicarboxílico alifático o aromático de C_6-C_{40} y un alcohol alifático de C_1-C_8 y que solamente por secado del revestimiento a temperaturas habituales ya ofrece un perfil de liberación de sustancia activa estable en almacenaje que por templado subsiguiente a temperaturas mayores de 35°C, puede ser incrementado sin influenciar la estabilidad en almacenaje.

Para proteger el tramadol o la sal de tramadol tal como el clorhidrato de tramadol que es muy soluble en agua, durante el proceso de revestimiento con la dispersión acuosa de etilcelulosa puede ser conveniente aplicar un revestimiento protector sobre el sustrato de sustancia activa antes de aplicar el revestimiento retardante. Preferiblemente, el revestimiento protector se aplica para producir la aislación en una proporción de 1 a 10% en peso, preferiblemente 2,5 a 5% en peso con relación a la cantidad de sustrato de sustancia activa a revestir.

Esto no produce una reducción sustancial de la aplicación necesaria para el retardo, pero impide que la sustancia activa hidrosoluble se disuelva durante el revestimiento con etilcelulosa e impide la penetración de la sustancia activa en la película de retardo.

Como material para el revestimiento protector pueden utilizarse soluciones acuosas de polímeros hidrosolubles como

por ejemplo hidroxipropilmetilcelulosa o hidroxipropilcelulosa, polividona con o sin otros auxiliares como por ejemplo, talco, o por revestimiento con sustancias lipófilas tales como por ejemplo alcoholes grasos, ácidos grasos, grasas, ceras, monoestereato de glicerina o behenato de glicerol que pueden ser aplicados a partir de la fase fundida o de soluciones orgánicas.

Los revestimientos exteriores sobre el sustrato retardado se aplican generalmente para evitar la adherencia de los sustratos durante el almacenaje. Los revestimientos externos también pueden ser revestimientos funcionales que ofrecen una protección adicional, por ejemplo, contra mayor humedad ambiente o la penetración de jugos gástricos en el sustrato. La cantidad de revestimiento exterior depende de su función y su proporción es de ≤ 1 en peso como revestimiento antiadherente hasta 30% en peso para aumentar la resistencia a jugos gástricos.

Como puede observarse en las figuras 1 a 3, los tres perfiles de liberación para tramadol-HCl quedan constantes en las condiciones habituales de almacenaje de 25°C a 30°C durante todo el tiempo de almacenaje y a ambas temperaturas de almacenaje.

La estabilidad en almacenaje se mide según USP 23, págs. 1959 y siguientes "[1196] Stability Testing of new drug stubstances and products - The tripartite Guideline".

En este caso a partir de idéntica composición y espesor de la película se observan liberaciones iniciales totalmente distintas en el ensayo de disolución combinada de 2 horas en jugo gástrico pH 1,2 y 8 horas en jugo intestinal pH 7,2. Mientras la película sin tratamiento adicional muestra después de su preparación el máximo retardo con una liberación de aproximadamente 75% en 8 horas, la misma película después de 24 horas de templado a 60°C ya libera 100% después de 5 horas. Un templado de 2 horas a 60°C resulta en una liberación de tramadol de aproximadamente 90% en 8 horas. Estos diferentes perfiles de liberación demuestran que mediante los revestimientos de etilcelulosa coalescentes con los correspondientes plastificantes se posibilita una liberación de tramadol estable en almacenaje y acorde a las necesidades, que de acuerdo con los requerimientos, pueden obtenerse tanto directamente después de su preparación como también recién después de almacenaje intermedio de las composiciones de tramadol provistas del revestimiento de la presente invención. Con ésto se obtiene para la producción de composiciones en gran escala la gran ventaja de un procesamiento posterior de lotes con perfil de liberación demasiado lento, que puede realizarse en cualquier momento. Mediante el procesamiento ulterior controlado, por ejemplo a 60°C, el perfil de liberación también puede ser adaptado a posteriori al perfil de liberación requerido, sin afectar la estabilidad en almacenaje de la composición.

La figura 4 muestra cómo puede modificarse el perfil de liberación de glóbulos de tramadol-HCl con el revestimiento de la presente invención y una liberación relativamente lenta después de su preparación, desde menos de 45% después de 300 minutos hasta 70% en 300 minutos, por calentamiento posterior progresivo en el sentido de una liberación más rápida.

Las composiciones de tramadol-HCl retardadas según la presente invención fueron ensayadas no solamente con el ensayo normalizado de disolución de 2 horas en jugo gástrico + 6 horas en jugo intestinal sino también en 8 horas con gradiente de pH desde pH 1,2 hasta pH 7,2, 8 horas en jugo intestinal artificial pH 7,2 con 100 mM NaCl (250 mM KH_2PO_4 + 100 mM NaCl), 8 horas en jugo gástrico artificial pH 6,8 (220 mM KCl + 30 mM KH_2PO_4), 8 horas en jugo gástrico artificial pH 1,2, 8 horas en tampón pH 4,6 (100 mM $NaC_2H_3O_2$ + 50 mM NaCl) y 8 horas en jugo intestinal artificial pH 6,8 con 5 mM taurocolato de sodio (220 mM KCl + 30 mM KH_2PO_4). Salvo indicación en contrario la liberación fue ensayada en canastillas con una velocidad de rotación de 100 min^{-1} . Como alternativa también se ensayaron otras velocidades de rotación para verificar la influencia de la solicitación mecánica sobre la liberación.

Como puede observarse en las figuras 5 y 6 ni la magnitud de la solicitación mecánica de los glóbulos, ni la composición del medio de liberación en lo que respecta a la molaridad, pH o tipo iónico, ejerce gran influencia sobre la liberación del

tramadol a partir de glóbulos provistos del revestimiento de la presente invención. Esto confirma un comportamiento robusto de liberación de las composiciones de la presente invención, en lo que respecta al ensayo in vitro, de modo que también puede esperarse una liberación confiable in vivo.

Ejemplo

Se determinó la liberación in vitro de tramadol en el ensayo de disolución según Ph. Eur. por el método de la canastilla a una velocidad de rotación de 100 min^{-1}. Salvo indicación en contrario, la composición se ensayó primero durante 2 horas en jugo gástrico artificial pH 1,2 y luego otras 6 horas en jugo intestinal artificial pH 7,2. La cantidad de tramadol que se hallaba en disolución en cada punto de medición fue determinada espectro fotométricamente e indicada en porciento de la dosis total del clorhidrato de tramadol. Los valores de liberación de las curvas corresponden al valor promedio de n = 3.

Ejemplo 1

Glóbulos de tramadol-HCl con una concentración de sustancia activa 70% en peso fueron preparados por granulación en fase acuosa con celulosa microcristalina e hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, extrusión y luego esferonización. Los glóbulos secos tamizados a 800 - 1250 µm fueron revestidos por el procedimiento de lecho fluidizado, a una temperatura de 60°C del aire inyectado, primeramente con un revestimiento protector

al 3% en peso constituido por hidroxipropilmetilcelulosa, PEG 400 y talco y luego fueron revestidos con 11% en peso, con relación al peso de los glóbulos provistos de revestimiento protector, con un revestimiento retardante.

La composición de la dispersión acuosa para la preparación del revestimiento retardante con relación a 5 kg de glóbulos es la siguiente:

Hidroxipropilmetilcelulosa (Pharmacoat 603/ShinEtsu)	104,0 g
PEG 400	12,0 g
Talco micronizado	35,0 g
Agua purificada	2160,0 g
Total	2311,0 g

Composición de la dispersión acuosa de revestimiento para aplicar sobre 5 kg de glóbulos provistos de revestimiento protector.

Surelease E-7-7050 (dispersión acuosa de etilcelulosa: Colorcon)	2115,0 g
Agua purificada	1323,0 g
Total	3438,0 g

Concentración de sólidos de la dispersión = 16 % en peso.

Después del revestimiento de los glóbulos se prescindió del templado o se ajustó la liberación de sustancia activa durante 2 horas a 60°C.

Se cargaron 163 mg de glóbulos, correspondiente a una dosis de 100 mg de clorhidrato de tramadol, en cápsulas de

tamaño 1 y se determinó la liberación de sustancia activa en la forma arriba indicada.

Los valores indicados de liberación corresponden al promedio de n = 6 (Figura 7).

Tiempo minutos	Proporción liberada en %	Proporciónliberada en % después de 6 meses de almacenaje a 25°C	Proporción liberada en % después de 6 meses de almacenaje a 30°C	Proporción liberada en % después del tratamiento durante 2 horas a 60°C	Proporción liberada en % después de 6 meses de almacenaje a 25°C	Proporción liberada en % después de 6 meses de almacenaje a 30°C
120	1	1	1	5	4	5
240	29	26	27	46	45	48
360	61	61	60	75	70	74
480	80	79	78	91	86	90
600	94	95	94	99	98	100

Ejemplo 2

Glóbulos de tramadol-HCl con una concentración de sustancia activa de 55% en peso fueron preparados por granulación en fase acuosa con celulosa microcristalina e hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, extrusión y luego esferonización. Los glóbulos secos tamizados a un tamaño de 800 - 1250 µm fueron revestidos por el procedimiento de lecho fluidizado, con aire inyectado a 60°C, con 8% en peso de revestimiento total con relación al peso inicial de los glóbulos.

Composición de la dispersión acuosa de revestimiento para revestir 300 g de glóbulos.

Aquacoat ECD 30 (dispersión acuosa de etilcelulosa)	53,0 g
Sebacato de dibutilo	4,8 g
Talco (micronizado)	3,2 g
Polisorbato 80	0,02 g
Emulsión de silicio	0,02 g
Agua purificada	65,0 g
Total	126,0 g

Concentración de sólidos de la dispersión = 19% en peso.

Después del revestimiento de los glóbulos y secado del revestimiento se ajustó la liberación de sustancia activa a 60°C durante 2 horas, respectivamente durante 27 horas.

196 mg de estos glóbulos, correspondientes a una dosis de 100 mg de clorhidrato de tramadol, fueron cargados en cápsulas de tamaño 1, determinándose la liberación de sustancia activa en la forma arriba indicada. Los valores de liberación indicados a continuación corresponden al promedio de n = 3 (Figura 8).

Tiempo en minutos	Proporción liberada en % Tratamiento 2 h 60°C	Proporción liberada en % Tratamiento 27 h 60°C
120	26	38
240	63	91
360	82	101
480	92	101

Ejemplo 3

Glóbulos de tramadol-HCl con una concentración de sustancia activa de 55% en peso, fueron preparadas por granulación en fase acuosa con celulosa microcristalina e hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, extrusión y esferonización subsiguien-

te. Los glóbulos secos, tamizados a un tamaño de 800 - 1250 µm, fueron revestidos por el procedimiento en lecho fluidizado con aire inyectado a 60°C primeramente con 0,6% en peso de un revestimiento protector y luego 15% en peso de un revestimiento total, con relación a los glóbulos provistos de revestimiento protector.

Composición de la dispersión acuosa de revestimiento para la preparación del revestimiento protector para 350 g de glóbulos.

Opadry OY-29020 clear (=Hidroxipropilmetilcelulosa y PEG 400: Colorcon)	1,60 g
Talco micronizado	0,50 g
Agua purificada	17,9 g
Total	30,0 g

Composición de la dispersión acuosa de revestimiento para revestir 300 g de glóbulos provistos de revestimiento protector.

Aquacoat ECD 30 (Dispersión acuosa de etilcelulosa Colorcon FMC)	89,0 g
Opadry OY-29020 clear	3,0 g
Sebacato dibutílico	7,6 g
Talco (micronizado)	7,7 g
Polisorbato 80	0,03 g
Emulsión de silicio	0,03 g
Agua purificada	129,6 g
Total	237,0 g

Concentración de sólidos de la dispersión acuosa = 19 % en peso.

Después de la preparación de los glóbulos provistos del revestimiento retardante se ajustó el perfil por templado a 60°C durante 2 horas. 210 mg de glóbulos, correspondiente a una dosis de 100 mg de clorhidrato de tramadol, fueron comprimidos con 192,1 mg de celactosa, 16,8 mg de Kolidón CL® (=Crospovidona) y 1,1 mg de estearato de magnesio para dar tabletas de 12 mm de diámetro y 420 mg de peso. Estas se desintegraban en agua en el término de 1 - 2 minutos dando nuevamente los glóbulos individuales. La determinación de la liberación de sustancia activa se efectuó en la forma arriba indicada.

Los valores de liberación indicados a continuación corresponden al promedio de n = 3 (Figura 9).

Tiempo en minutos	Proporción liberada en % (Tratamiento a 60°C 2 horas)
120	14
240	70
360	94
480	101

Ejemplo 4

Glóbulos de clorhidrato de tramadol con una concentración de sustancia activa de 33% fueron preparados por granulación en fase acuosa con celulosa microcristalina e hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, con extrusión y esferonización subsiguientes. Los glóbulos secados, tamizados a un tamaño de 800 - 1250 µm, fueron revestidos por el procedimiento en lecho fluidizado con aire inyectado a 60°C, con 6% en peso de revestimiento pelicular total, con relación al peso del

glóbulos no revestidos.

Composición de la dispersión acuosa de revestimiento para 350 g de glóbulos.

Aquacoat ECD 30 (Dispersión acuosa de etilcelulosa: Colorcon)	58,3
Sebacato dibutílico	3,5 g
Polisorbato 80 (Tween 80)	0,01 g
Emulsión acuosa de silicona	0,01 g
Agua purificada	78,2 g
Total	140,0 g

Como antiespumante se utilizó en todos los casos una emulsión acuosa de silicona.

Concentración de sólidos de la dispersión = 15% en peso.

Después del revestimiento indicado se mantuvieron los glóbulos durante 60 minutos a 120°C. 321 mg de glóbulos correspondientes a una dosis de 100 mg de clorhidrato de tramadol fueron cargados en cápsulas de tamaño 0, determinándose la liberación de sustancia activa (Figura 10).

Tiempo en minutos	Proporción liberada en %
120	23
360	36
600	55
990	72
1440	83

Ejemplo 5

Se prepararon tabletas de 10 mm de diámetro y la siguiente composición en una prensa para tabletas.

Clorhidrato de tramadol	100,0 mg
Celulosa microcristalina (Avicel PH 101)	180,0 mg
Polividona K30	16,0 mg
Estearato de magnesio	4,0 mg
Total	300,0 mg

El clorhidrato de tramadol y la celulosa microcristalina fueron granulados con una solución acuosa de Polyvidon K30, secados, tamizados y comprimidos después de agregar estearato de magnesio para dar tabletas de un peso de 300 mg.

Las tabletas fueron revestidas en el tambor de revestimiento con aire inyectado a 60°C, con 5% en peso de la película retardante de etilcelulosa (con relación al peso de las tabletas) dando un peso de tabletas de 315 mg.

Composición de la dispersión de revestimiento para 600 g de tabletas.

Surelease E-7-7050 (Dispersión acuosa de etilcelulosa: Colorcon)	115,4 g
Agua purificada	72,1 g
Total	187,5 g

Concentración de sólidos de la dispersión = 16% en peso.

Después del revestimiento de las tabletas no se efectuó ningún templado. La liberación de sustancia activa se determinó en la forma arriba indicada correspondiendo los valores de liberación indicadas al promedio de n = 2 (Figura 11).

Tiempo en minutos	Proporción liberada en %
120	40
240	76
360	91
480	97

Descripta que ha sido la naturaleza de la presente invención y la manera de llevarla a la práctica, se declara que lo que se reivindica como de invención y propiedad exclusiva es:

----------SIGUEN LAS REIVINDICACIONES EN LA PÁGINA - 21 -

REIVINDICACIONES

1.- Procedimiento de preparación de una composición de liberación retardada, de administración oral de tramadol o una sal fisiológicamente tolerable de tramadol, con perfil de liberación de sustancia activa estable en almacenaje, CARACTERIZADO porque la composición de sustancia activa se reviste con una dispersión acuosa de etilcelulosa que contiene como plastificante al menos un diester lipófilo fisiológicamente tolerable de un ácido dicarboxílico alifático o aromático de C_6-C_{40} y un alcohol alifático de C_1-C_8, secando el revestimiento a temperaturas habituales mientras se lo aplica, obteniéndose así sin templado adicional un perfil de liberación de sustancia activa estable en almacenaje; y, en caso dado, para aumentar el perfil de liberación de sustancia activa sin afectar su estabilidad en el almacenaje, se templa a temperaturas > 35°C hasta llegar al perfil incrementado elegido de liberación de sustancia activa.

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, CARACTERIZADO porque el plastificante es un diester de un ácido dicarboxílico alifático o aromático de C_6-C_{30}, preferiblemente C_{10}-C_{16}, y un alcohol alifático C_2-C_6, preferiblemente C_2-C_5.

3.- Procedimiento según la reivindicación 2, CARACTERIZADO porque el plastificante está elegido entre ftalato de dibutilo, ftalato de dietilo, sebacato de dibutilo o sebacato de dietilo, preferiblemente sebacato de dibutilo.

4.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 3, CARACTERIZADO porque el plastificante se utiliza en la proporción de 5 a 50% en peso, preferiblemente 10 a 40%, con particular preferencia 10 a 30% en peso con relación a la etilcelulosa.

5.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 4, CARACTERIZADO porque la concentración de etilcelulosa en la dispersión es de 3% a 35% en peso, preferiblemente 10 a 30% en peso.

6.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 5, CARACTERIZADO porque el secado del revestimiento retardante se lleva a cabo a temperaturas de 40 a 80°C, preferiblemente 50 a 70°C.

7.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 6, CARACTERIZADO porque debajo del revestimiento retardante se aplica un revestimiento protector de polímeros hidrosolubles, preferiblemente hidroxipropilmetilcelulosa o hidroxipropilcelulosa y talco.

8.- Procedimiento según la reivindicación 7, CARACTERIZADO porque el aumento de peso por el revestimiento protector es de 1 a 10% en peso, preferiblemente 2,5 a 5% en peso.

9.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 8, CARACTERIZADO porque la sal fisiológicamente tolerable de tramadol es clorhidrato de tramadol.

10.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a

9, CARACTERIZADO porque la composición de sustancia activa se utiliza en forma de composición multiparticulada, preferiblemente como microtabletas, granulados, glóbulos o cristales.

11.- Procedimiento según la reivindicación 10, CARACTERIZADO porque las partículas tienen un tamaño promedio de 0,3 a 2,5 mm.

12.- Composición de liberación retardada de administración oral de tramadol o una sal fisiológicamente tolerable de tramadol, con perfil de liberación de sustancia activa estable en almacenaje, CARACTERIZADA porque la composición de sustancia activa está provista con un revestimiento coalescente de etilcelulosa obtenido solamente por revestimiento de la composición de sustancia activa con una dispersión acuosa de etilcelulosa que contiene como plastificante al menos un diéster lipófilo fisiológicamente tolerable de un ácido dicarboxílico alifático o aromático de C_6-C_{40} y un alcohol alifático de C_1-C_8 y secado a temperaturas habituales asegurando un perfil de liberación de sustancia activa en almacenaje capaz de ser incrementado por templado subsiguiente a temperaturas > 35°C, sin influenciar la estabilidad en almacenaje.

13.- Composición según la reivindicación 12, CARACTERIZADA porque la composición es multiparticulada, preferiblemente en forma de microtabletas, granulados, glóbulos o cristales.

29

Nota
Los folios 31 Tarjeta archivo temático
32 " " propietarios,
fueron retirados para archivar.

Febrero 24, 2000

Se retiro folio 30 = Extracto para publicación
202039

35

EL SUSCRITO JEFE DEL AREA DE LEGALIZACIONES DEL MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

COMO NOTARIO SEXTO ENCARGADO DE SANTAFE DE BOGOTA
HAGO CONSTAR
QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON LA FOTOCOPIA AUTENTICA QUE HE TENIDO A LA VISTA
SANTAFE DE BOGOTA 10 AGO. 1999
PABLO MENDEZ BARAJAS

CERTIFICA

e revisados los registros que se llevan en la oficina de Legalizaciones aparece la firma de la señora LUZ ARRIAGA DE HERBER como traductora e intérprete oficial para los idiomas ALEMAN ESPAÑOL, ESPAÑOL ALEMAN según resolución No. 599 del 6 de marzo de 1978.

La anterior certificación se expide a solicitud de la interesada quien se identificó con cédula de extranjería No. [illegible] expedida en Bogotá.

Dada en Santafé de Bogotá, D.C., a los veintisiete (27) días del mes de febrero de 1997.

COMO NOTARIO SEXTO DE SANTAFE DE BOGOTA
HAGO CONSTAR
QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON LA FOTOCOPIA AUTENTICA QUE HE TENIDO A LA VISTA
SANTAFE DE BOGOTA 23 SET 1997

COMO NOTARIO SEXTO DE SANTAFE DE BOGOTA
HAGO CONSTAR
QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON LA FOTOCOPIA AUTENTICA QUE HE TENIDO A LA VISTA
SANTAFE DE BOGOTA 23 FEB 1999

El Notario 24 del Circulo [illegible] BOTERO MEDINA
TESTIFICA: Que la presente copia es [illegible]
Colaido exactamente con el original
que he visto. [illegible]
25 JUL 1997
NOTARIO [illegible]

CARLOS GUILLERMO DIAZ BUTRAGO
Jefe Area de Legalizaciones

COMO NOTARIO SEXTO ENCARGADO DE SANTAFE DE BOGOTA
HAGO CONSTAR
QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON LA FOTOCOPIA AUTENTICA QUE HE TENIDO A LA VISTA
SANTAFE DE BOGOTA 15 MAY 1998
PABLO MENDEZ BARAJAS

TRADUCCION OFICIAL NO. 7345

de un documento escrito en Alemán, el cual para su identificación se sella con el sello de la traductora, lo mismo que la presente.-

---

(Se traduce la carátula, las reivindicaciones y las legalizaciones de la solicitud de patente alemana No. 199 01 686.0 escrita en alemán)

REPUBLICA FEDERAL DE ALEMANIA

Certificación

La Grünenthal GmbH domiciliada en Aachen/Alemania presentó, el 18 de enero de 1999 ante la Oficina Alemana de Marcas y Patentes una solicitud de registro de patente bajo el título

"Preparaciones retardadas de tramadol con un perfil de liberación estable al almacenamiento y procedimiento para su obtención"

Las hojas anexas son una reproducción correcta y exacta de los documentos originales de esta solicitud de registro de patente.

LUZ ARRIAGA DE HAGLER
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
Resolución No.599 Minjusticia

La solicitud recibió provisionalmente en la Oficina Alemana de Marcas y Patentes el símbolo A 61 K 31/135 de la Clasificación Internacional de Patentes.

Munich, 4 de noviembre de 1999

Oficina Alemana de Marcas y Patentes

El Presidente

(p.e.) Fdo.: firma ilegible

Seiler

(Cinta y sello de oblea)

Número de expediente: 199 01 686.0

LUZ ARRIAGA DE HERRERA
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
Resolución No.599 Ministerio

Solicitud de patente de Grünenthal GmbH, D-52078 Aachen

(expediente propio: G 2804)

REIVINDICACIONES

1. Proceso para la obtención de una prepación oral retardada a partir de tramadol o de una sal fisiológicamente compatible de tramadol con un perfil de liberación del ingrediente activo estable al almacenamiento, caracterizada porque la prepración del ingrediente activo se recubre con una dispersión acuosa de etilcelulosa que contiene al menos un diéster lipófilo fisiológicamente compatible de un ácido dicarboxílico aromático o alifático con C_6-C_{40} y un alcohol alifático con C_1-C_8 como plastificante, y durante el recubrimiento seca a temperaturas usuales el revestimiento, obteniéndose ya así, sin tratamiento térmico, un perfil de liberación de ingrediente activo estable al almacenamiento y, eventualmente, para elevar el perfil de liberación del ingrediente activo sin detrimento de la estabilidad de almacenamiento, se somete a tratamiento térmico a temperaturas > 35°C,

LUZ ARRIAGA DE HARBER
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
Resolución No.599 Ministerio

hasta lograr el perfil de liberación de ingrediente activo aumentado, elegido.

2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque como plastificante se emplea un diéster de un ácido dicarboxílico alifático o aromático con C_6-C_{30}, preferiblemente C_{10}-C_{16}, y un alcohol alifático con C_2-C_6, preferiblemente, C_2-C_5.

3. Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado porque como plastificante se emplea dibutilpftalato, dietilpftalato, dibutilsebacato o dietilsebacato, preferiblemente, dibutilsebacato.

4. Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque el plastificante se emplea en cantidades de 5 a 50% en peso, preferiblemente, 10 a 40% en peso y, muy especialmente, 10 a 30% en peso con respecto a etilcelulosa.

5. Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque la concentración de etilcelulosa en

LUZ AMAGA DE HERBER
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
Resolución No.599 Minjusticia

la dispersión es de 3 a 35% en peso, preferiblemente, de 10 a 30% en peso.

6. Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque el secado del revestimiento retardante se hace a temperaturas que oscilan entre 40 a 80°C, preferiblemente entre 50 y 70% en peso.

7. Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado porque debajo del revestimiento retardante se aplica un revestimiento protector compuesto por polímeros hidrosolubles, preferiblemente, hidroxipropilmetilcelulosa o hidroxipropilcelulosa y talco.

8. Procedimiento según la reivindicación 7, caracterizado porque el aumento de peso por el revestimiento protector es de 1 a 10% en peso, preferiblemente, de 2,5 a 5% en peso.

9. Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado porque la sal fisiológicamente compatible de tramadol es clohidrato de tramadol.

LUZ ARRIAGA DE HARBER
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
Resolucion No.599 Minjusticia

10. Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 9, caracterizado porque la preparación de ingrediente activo se emplea como preparación multiparticular, preferiblemente, en forma de microtabletas, granulados, glóbulos o cristales.

11. Procedimiento según la reivindicación 10, caracterizado porque las partículas tienen un tamaño promedio de 0,3 a 2,5 mm.

12. Preparación oral, retardada, de tramadol o una sal fisiológicamente compatible de tramadol, con un perfil de liberación de ingrediente activo estable al almacenamiento, caracterizada porque la preparación del ingrediente activo está provista de un revestimiento coalescente de etilcelulosa, el cual sólo mediante revestimiento de la preparación de ingrediente activo con una dispersión acuosa de etilcelulosa contenida como plastificante, al menos un diéster lipófilo fisiológicamente compatible de un ácido carboxílico con C_6-C_{40} y un alcohol alifático con C_1-C_8 y secado a temperaturas usuales, ya garantiza un perfil de

LUZ ARRIAGA DE HARPER
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
Resolución No.599

liberación de ingrediente activo estable al almacenamiento, el cual se puede elevar mediante el subsiguiente tratamiento térmico a temperaturas > a 35°C sin que se afecte la estabilidad de almacenamiento.

13. Preparación según la reivindicación 12, caracterizada porque la preparación es multiparticular y, preferiblemente, se encuentra en forma de microtabletas, granulados, glóbulos o cristales.

ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA, de la cual se deja copia en los archivos de estas oficinas para su confrontación.

Santafé de Bogotá, 30 de diciembre de 1999

LUZ ARRIAGA DE HERBER
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
Resolución No.599 Minjusticia

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

Bescheinigung

Die Grünenthal GmbH in Aachen/Deutschland hat eine Patentanmeldung unter der Bezeichnung

„Retardierte Tramadolzubereitungen mit einem lagerstabilen Freisetzungsprofil und Verfahren zu deren Herstellung"

am 18. Januar 1999 beim Deutschen Patent- und Markenamt eingereicht.

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

Die Anmeldung hat im Deutschen Patent- und Markenamt vorläufig das Symbol A 61 K 31/135 der Internationalen Patentklassifikation erhalten.

München, den 4. November 1999

Deutsches Patent- und Markenamt

Der Präsident

Im Auftrag

Seiler

Seiler

Aktenzeichen: **199 01 686.0**

A 9161
06.90
11/98

Patentanmeldung der Grünenthal GmbH, D-52078 Aachen
Eigenes Zeichen: G 2804

Retardierte Tramadolzubereitungen mit einem lagerstabilen Freisetzungsprofil und Verfahren zu deren Herstellung

Die vorliegende Erfindung betrifft vorzugsweise multipartikuläre, orale Tramadolzubereitungen, deren retardiertes Wirkstoff-Freisetzungsprofil durch einen Weichmacher-haltigen Ethylcelluloseüberzug bereits ohne Temperung lagerstabil eingestellt wird.

Aus dem Stande der Technik sind multipartikuläre, retardierte Tramadolzubereitungen mit einem Retardüberzug aus Ethylcellulose bereits bekannt.

So werden in der DE-A-196 30 035 multipartikuläre Tramadolzubereitungen in Form von Pellets, die mit einem Retardüberzug aus Ethylcellulose ausgerüstet sind, beschrieben. Dazu werden die Aufbaupellets mit einer oder mehreren Membranschichten aus Ethylcellulose, die aus Lösungen in organischen Lösungsmitteln aufgebracht werden, überzogen. Diese Herstellung hat den Nachteil, daß die organischen Lösungsmittel aus umweltrelevanten Gründen rückgewonnen werden müssen, was dieses Herstellungsverfahren ziemlich aufwendig macht. Außerdem ist der Einsatz von organischen Lösungsmitteln für die Produktion von Arzneimitteln nachteilig.

Sofern Retardüberzüge aus wässrigen Ethylcellulosedispersionen auf Substrate aufgebracht werden, ist anerkannte Fachmeinung, daß solche Überzüge nach ihrer Herstellung meist keine lagerstabilen Wirkstoff-Freisetzungsprofile gewährleisten. Derartige Ethylcelluloseüberzüge sind nämlich dafür bekannt, daß sie zur sogenannten Nachverfilmung, d. h. einer zunehmenden Verlangsamung der Wirkstofffreisetzung während der Lagerung neigen. Um dieses Problem zu beseitigen und eine lagerstabile Freisetzung des Wirkstoffes zu gewähren, werden nach dem Stand der Technik aufwendige Temperprozesse bei erhöhter Temperatur und ggf. definierter Luftfeuchtigkeit empfohlen, um so innerhalb von Tagen statt einer mehrmonatigen Lagerung ein lagerstabiles Freisetzungsprofil zu erreichen (EP-A-0 548 448, EP-A-0 630 646).

Gemäß der Lehre der US-A-5,645,858 wurde auch vorgeschlagen, eine multipartikuläre Tramadolzubereitung in Form von Aufbaupellets mit mehreren Retardüberzügen aus Ethylcellulose zu versehen, und die so erhaltenen überzogenen Wirkstoffaufbaupellets einem Temperungsprozeß über einen Tag bei erhöhter Temperatur zu unterwerfen, um so ein stabiles Freisetzungsprofil zu erzielen.

Die bekannten Methoden zur Herstellung von Retardüberzügen aus wässriger Ethylcellulosedispersion haben daher den Nachteil, daß erst durch aufwendige Temperungsprozesse oder erst durch einen vielschichtigen Auftrag in Kombination mit einem Temperungsprozeß ein lagerstabiles Wirkstoff-Freisetzungsprofil von Tramadol oder Tramadol-hydrochlorid erzielt wird.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung war es daher, orale Tramadolzubereitungen zur Verfügung zu stellen, deren retardierender Ethylcelluloseüberzug trotz Auftrag aus einer wässrigen Ethylcellulosedispersion unmittelbar nach seiner Herstellung ein weitgehend lagerstabiles Wirkstoff-Freisetzungsprofil aufweist, das ggf. nach Anforderung noch erhöht werden kann, ohne daß die Lagerstabilität beeinflußt wird.

Erfindungsgemäß gelingt dies durch Bereitstellen des erfindungsgemäßen Verfahrens, gemäß dem eine vorzugsweise multipartikuläre, orale, retardierte Tramadolzubereitung bzw. eine Zubereitung aus einem physiologisch verträglichen Salz von Tramadol mit einem lagerstabilen Wirkstoff-Freisetzungsprofil hergestellt wird. Dazu wird die vorzugsweise multipartikuläre Wirkstoffzubereitung mit einer wässrigen Ethylcellulosedispersion überzogen, die mindestens einen physiologisch verträglichen, lipophilen Diester aus einer aliphatischen oder aromatischen Dicarbonsäure mit C_6-C_{40} und einem aliphatischen Alkohol mit C_1-C_8 als Weichmacher enthält, und der Überzug bei üblichen Temperaturen getrocknet.

Überraschenderweise zeigen so hergestellte retardierte Tramadolzubereitungen bereits unmittelbar nach ihrer Herstellung ein lagerstabiles Wirkstoff-Freisetzungsprofil, ohne daß eine an die übliche Trocknung anschließende Temperung notwendig wäre. Die erfindungsgemäß hergestellten, retardierten Tramadolzubereitungen weisen einen sogenannten koalesziertenEthylcelluloseüberzug auf, bei dem die diskreten Ethylcellulosepartikel zu einem Überzug zusammengeflossen sind.

Die erfindungsgemäß retardierten Wirkstoffzubereitungen haben weiterhin den unerwarteten Vorteil, daß man das Wirkstoff-Freisetzungsprofil bedarfsgerecht erhöhen kann, ohne daß es zu einer Beeinträchtigung der Lagerstabilität des erhöhten Wirkstoff-Freisetzungsprofils kommt. Dies gelingt, indem man die retardierte Wirkstoffzubereitungen nach ihrer Herstellung bei Temperaturen > 35°C so lange tempert, bis das ausgewählte, erhöhte Freisetzungsprofil erreicht ist.

Tramadol oder vorzugsweise ein physiologisch verträgliches Salz von Tramadol, wie Tramadolhydrochlorid, wird für das erfindungsgemäße Verfahren in Form von Tabletten, Mikrotabletten, Granulaten, Kristallen, Pellets, wie Extrusionspellets oder Aufbaupellets vorzugsweise mit einer Größe von 0,3 bis 2,5 mm eingesetzt. Die Herstellung solcher multipartikulären Substraten ist dem Fachmann bekannt.

Zur Herstellung der Retardüberzüge werden wässrige Ethylcellulosedispersionen eingesetzt, die eine Konzentration von 3 bis 35 Gew.%, vorzugsweise von 10 bis 25 Gew.%, wasserunlöslicher Ethylcellulose aufweisen. Die wässrigen Ethylcellulosedispersionen, die als Überzugsmaterial zum Einsatz kommen, enthalten mindestens einen physiologisch verträglichen lipophilen Diester aus einer aliphatischen oder aromatischen Dicarbonsäure mit C_6-C_{40}, vorzugsweise C_6-C_{30}, besonders bevorzugt C_{10}-C_{16}, und einen aliphatischen Alkohol mit C_1-C_8, vorzugsweise C_2-C_6, besonders bevorzugt C_2-C_5, als Weichmacher. Bevorzugt werden als Weichmacher Dibutylphtalat, Diethylphtalat, Dibutylsebacat oder Diethylsebacat, besonders bevorzugt Dibutylsebacat, eingesetzt. Die Menge des Weichmachers beträgt 5 bis 50 Gew.%, vorzugsweise 10 bis 40 Gew.%, besonders bevorzugt 10 bis 30 Gew.%, bezogen auf Ethylcellulose. Ganz besonders bevorzugt sind Retardüberzüge aus Ethylcellulose, die 10 bis 30 Gew.%, bezogen auf Ethylcellulose, Dibutylsebacat enthalten.

Die zum Einsatz kommenden, wässrigen Ethylcellulosedispersionen können, Handelsprodukte, wie z. B. Aquacoat™ oder Surelease™ sein. Dabei können diese wie z.B. Surelease bereits den notwendigen Weichmacher enthalten. Es ist aber auch möglich, die Weichmacher in die wässrige Ethylcellulosedispersion vorzugsweise mit Hilfe von Tensiden oder Emulgatoren, wie z. B. Polysorbat 80 (Tween 80®), einzuarbeiten. Ganz besonders bevorzugt wird als wässrige Ethylcellulosedispersion eine Dispersion eingesetzt, die bereits den Weichmacher während der Herstellung der Ethylcellulosedispersion als Komponente enthält, wie das Handelsprodukt Surelease E-7-7050™.

Die unmittelbar nach der Herstellung erhaltenen Freisetzungsprofile können durch die dem Fachmann bekannten Methoden, wie z. B. durch die jeweilige Dicke des Überzugs oder den Zusatz von weiteren Hilfsstoffen als Bestandteile des Überzugs eingestellt werden. Pigmente, wie Eisenoxide, Titandioxid, Gleitmittel, wie Talkum, Aerosil, Glycerinmonostearat, hydrophile Porenbildner wie Lactose, Polyethylenglycol, Mannitol und/oder wasserlösliche Polymere, wie Hydroxypropylmethylcellulose, Polyvidon kommen dafür in Frage. Es ist auch möglich, durch Mischen mit anderen Überzugsdispersionen, wie z. B. Eudragit™, RS 30D, RL 30D, NE 30D, Dispersionen magensaftresistenter Filmbildner, wie z. B. Endragit L 30D, die Freisetzung des Wirkstoffes so zu steuern, daß eine Retardierungen im Bereich von mindestens 4 Stunden bis zu 24 Stunden erreicht wird.

Der retardierende Überzug basierend auf Ethylcellulose wird hergestellt, indem man die Wirkstoffsubstrate nach ihrer Herstellung mit der wässrigen Dispersion durch Aufsprühen, vorzugsweise mit Hilfe des Wirbelschichtverfahrens überzieht und gleichzeitig bei üblichen Temperaturen trocknet. Vorzugsweise werden dabei Produkttemperaturen von mindestens 35°C, bevorzugt 35°C bis 80°C, besonders bevorzugt von 40°C bis 45°C, angestrebt, die mit Hilfe von Zuluft mit Temperaturen von mindestens 50°C, bevorzugt 55°C bis 70°C eingestellt werden.

Sofern das unmittelbar nach der Herstellung erhaltene, lagerstabile Freisetzungsprofil des Wirkstoffes später noch verändert werden soll, ist es möglich, die retardierten Wirkstoffzubereitungen einer Temperung bei Temperaturen > 35°C solange auszusetzen, bis die gewünschte Erhöhung der Freisetzung des Wirkstoffes erzielt ist. Durch Messung des jeweiligen Wirkstofffreisetzungsprofils in Abhängigkeit von der Dauer des Temperungsprozesses bei einer bestimmten Temperatur gelingt es dem Fachmann durch einfache Versuche, die Korrelation zwischen Freisetzungsprofil und Temperbedingungen festzustellen. Damit kann ohne Schwierigkeiten ein bedarfsgerechtes Wirkstofffreisetzungsprofil jederzeit eingestellt werden.

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind daher auch orale, vorzugsweise multipartikuläre, retardierte Zubereitungen aus Tramadol bzw. einem physiologisch verträglichen Salz von Tramadol mit einem lagerstabilen Wirkstofffreisetzungsprofil, die dadurch gekennzeichnet sind, daß die Wirkstoffzubereitung mit einem koaleszierten Ethylcelluloseüberzug versehen ist, der durch Überziehen der vorzugsweise multipartikulären Wirkstoffzubereitung mit einer wässrigen Ethylcellulosedispersion, die einen lipophilen Diester aus einer aliphatischen oder aromatischen Dicarbonsäure mit C_6-C_{40} und einem aliphatischen Alkohol mit C_1-C_8 als Weichmacher enthalten, erhalten wurde und nur durch Trocknung des Überzuges bei üblichen Temperaturen bereits ein lagerstabiles Wirkstofffreisetzungsprofil gewährleistet, das durch anschließendes Tempern bei Temperatur > 35°C ohne Beeinflussung der Lagerstabilität erhöhbar ist.

Um das sehr gut wasserlösliche Tramadol bzw. Tramadolsalz, wie Tramadolhydrochlorid, beim Überziehen mit der wässrigen Ethylcellulosedispersion zu schützen, kann es von Vorteil sein, über das Wirkstoffsubstrat vor dem Aufbringen des Retardüberzugs einen Schutzüberzug aufzubringen. Vorzugsweise wird der Schutzüberzug in einer Menge von 1 bis 10 Gew.%,

vorzugsweise 2,5 bis 5 Gew.%, bezogen auf die Megen des zu überziehenden Wirkstoffsubstrates, zur Isolation aufgetragen.

Dies führt zu keiner wesentlichen Reduktion des für die Retardierung benötigten Auftrags, vermeidet aber das Auflösen des wasserlöslichen Wirkstoffes während des Überziehens mit Ethylcellulose und verhindert ein Eindringen des Wirkstoffes in den Retardfilm.

Wässrige Lösungen von wasserlöslichen Polymeren, wie z. B. Hydroxypropylmethylcellulose oder Hydroxypropylcellulose, Polyvidon mit oder ohne weitere Hilfsstoffe, wie z. B. Talkum oder durch Schmelzüberziehen mit oder aus organischen Lösungen aufgebrachte lipophile Substanzen, wie z. B. Fettalkohole, Fettsäuren, Fette, Wachse, Glycerolmonostearat, Glycerolbehenat Typen können als Schutzüberzugsmaterial verwendet werden.

Außenüberzüge über die retardierten Substrate werden in der Regel aufgebracht, um das Verkleben der Substrate während der Lagerung zu verhindern. Außenüberzüge können aber auch funktionelle Überzüge sein, die einen zusätzlichen Schutz vor z. B. erhöhter Luftfeuchte oder vor dem Eindringen von Magensäure in das Substrat verhindern. Die Menge des Außenüberzugs richtet sich dabei nach seiner Funktion und reicht von $\leq$ 1 Gew.% als Verklebungsschutz bis zu 30 Gew.% zur Erhöhung der Magensaftresistenz.

Wie Abb. 1 – Abb. 3 zeigen, bleiben alle drei Freisetzungsprofile für Tramadol-HCl bei den üblichen Lagerbedingungen von 25°C bis 30°C über die gesamte Lagerzeit hinweg und bei beiden Lagertemperaturen unverändert.

Die Lagerstabilität nach USP 23, Seiten 1959 ff „[1196] the Stability Testing of new drug stubstances and products – The tripartite Guideline" gemessen.

Dabei zeigen sie trotz identischer Filmschichtdicke und Filmzusammensetzung im kombinierten Dissolutiontest aus 2 h Magensaft pH 1,2 und 8 h Darmsaft pH 7,2 von einander völlig verschiedene Ausgangsfreisetzungen. Während der Film ohne zusätzliche Behandlung nach der Herstellung die stärkste Retardierung mit einer Freisetzung von ca. 75 % in 8 h zeigt, setzt der gleiche Film nach 24 h Tempern bei 60°C bereits 100 % nach 5 h frei. Eine Tempern von 2 h bei 60°C resultiert in einer Tramadolfreisetzung von ca. 90 % in 8 h. Diese unterschiedlichen Freisetzungsprofile zeigen, daß durch Überzüge aus koaleszierter Ethylcellulose mit den entsprechenden Weichmachern eine bedarfsgerechte lagerstabile Tramadolfreisetzung möglich wird, die je nach Bedarf sowohl unmittelbar nach Herstellung erfolgen kann oder auch erst nach Zwischenlagerung der mit dem erfindungsgemäßen Überzug überzogenen Tramadolzubereitungen. Dadurch ergibt sich für die großtechnische Produktion der Zubereitungen der große Vorteil einer jederzeit möglichen Aufarbeitung von Chargen mit zu langsamen Freisetzungsprofil. Durch gezielte Nachbehandlung bei z. B. 60°C kann das Freisetzungsprofil auch nachträglich an das bedarfsgerechte Freisetzungsprofil angeglichen werden, ohne dabei die Lagerstabilität der Zubereitung nachteilig zu beeinträchtigen.

Abb. 4 zeigt, wie das Freisetzungsprofil von Tramadol HCl-Pellets mit dem erfindungsgemäßen Überzug und einer unmittelbar nach der Herstellung relativ langsamen Freisetzung von kleiner 45 % nach 300 min durch nachträgliches Erhitzen schrittweise in Richtung einer schnelleren Freisetzung, bis hin zu 70 % in 300 min verändert werden kann.

Die erfindungsgemäßen, retardierten Tramadol HCl-Zubereitungen wurden neben dem Standarddissolutiontest von 2 Stunden Magensaft + 6 Stunden

Darmsaft zusätzlich auch 8 Stunden mit pH-Gradient von pH 1,2 bis pH 7,2, 8 Stunden in künstlichem Darmsaft pH 7,2 mit 100 mM NaCl (250 mM KH_2PO_4 + 100 mM NaCl), 8 Stunden in künstlichem Darmsaft pH 6,8 (220 mM KCl + 30 mM KH_2PO_4), 8 Stunden in künstlichem Magensaft pH 1,2, 8 h in Puffer pH 4,6 (100 mM $NaC_2H_3O_2$ + 50 mM NaCl) und 8 Stunden in künstlichem Darmsaft pH 6,8 mit 5 mM Na-Taurocholat (220 mM KCl + 30 mM KH_2PO_4) geprüft. Wenn nicht anders angegeben wurde die Freisetzung im Körbchen bei einer Rotationsgeschwindigkeit von 100 min^{-1} geprüft. Es wurden aber auch alternativ andere Rotationsgeschwindigkeiten untersucht, um den Einfluß der mechanischen Belastung auf die Freisetzung zu sehen.

Wie aus Abb. 5 und Abb. 6 ersichtlich, zeigten weder die Zusammensetzung des Freisetzungsmediums hinsichtlich Molarität, pH-Wert oder Ionenart noch das Ausmaß der mechanischen Belastung der Pellets einen großen Einfluß auf die Tramadolfreisetzung aus mit dem erfindungsgemäßen Überzug überzogenen Pellets. Dadurch bestätigt sich ein robustes Freisetzungsverhalten der erfindungsgemäßen Zubereitungen hinsichtlich der in-vitro Testung, so daß auch in-vivo eine zuverlässige Freisetzung zu erwarten ist.

Beispiele

Die in –vitro Freisetzung von Tramadol wurde im Dissolutiontest nach Ph. Eur. mit der Körbchenmethode bei einer Rotationsgeschwindigkeit von 100 min^{-1} bestimmt. Wenn nicht anders beschrieben wurde die Zubereitung zuerst 2 Stunden lang in künstlichem Magensaft pH 1,2 und anschließend weitere 6 Stunden in künstlichem Darmsaft pH 7,2 geprüft. Die jeweils zum Meßzeitpunkt in Lösung befindliche Menge an Tramadol wurde spektralphotometrisch bestimmt und in Prozent der Gesamtdosis an Tramadolhydrochlorid angegeben. Die angegebenen Freisetzungswerte und Kurven entsprechen dem Mittelwert aus n = 3.

Beispiel 1

Tramadol HCl-Pellets mit einem Wirkstoffgehalt von 70 Gew.% wurden durch wässrige Granulation mit Mikrokristalliner Cellulose und niedrig substituierter Hydroxypropylcellulose, Extrusion und anschließender Spheronisation hergestellt. Die getrockneten Pellets mit einer ausgesiebten Größe von 800 – 1250 µm wurden dann nach dem Wirbelschichtverfahren bei 60°C Zulufttemperatur zuerst mit 3 Gew.% Schutzüberzug aus Hydroxypropylmethylcellulose, PEG 400 und Talkum überzogen und dann mit 11 Gew.%, bezogen auf das Gewicht der mit Schutzüberzug versehenen Pellets, mit einem Retardüberzug versehen.

Die Zusammensetzung der wässrigen Dispersion zur Herstellung eines Schutzüberzuges auf 5 kg Pellets

Hydroxypropylmethylcellulose (Pharmacoat 603)	104,0 g
PEG 400	12,0 g
Talkum mikronisiert	35,0 g
Ger. Wasser	2160,0 g
Gesamt:	2311,0 g

Zusammensetzung der wässrigen Überzugsdispersion zum Überziehen von 5 kg mit Schutzüberzug versehenen Pellets

Surelease E-7-7050 (Ethylcellulosedispersion + Dibutylsebacat)	1375,0 g
Ger. Wasser	2063,0 g
Gesamt:	3438,0 g

Feststoffgehalt der Dispersion = 16 Gew.%

Nach dem Überziehen der Pellets erfolgte entweder kein Tempern oder eine Wirkstoff-Freisetzungeinstellung für 2 Stunden bei 60°C.

163 mg Pellets, entsprechend einer Dosis von 100 mg Tramadolhydrochlorid, wurden in Kapseln der Größe 1 gefüllt und die Wirkstofffreisetzung wie oben angegeben ermittelt.

Die angegebenen Freisetzungswerte entsprechen dem Mittelwert aus n = 6. (Abb. 7)

Zeit in min.	Freigesetzter Anteil in %	Freigesetzter Anteil in % nach 6 Monaten Lagerung bei 25°C	Freigesetzter Anteil in % nach 6 Monaten Lagerung bei 30°C	Freigesetzter Anteil in % nach Behandlung für 2 h bei 60°C	Freigesetzter Anteil in % nach 6 Monaten Lagerung bei 25°C	Freigesetz Anteil in nach 6 Mo ten Lageru bei 30°
120	1	1	1	5	4	5
240	29	26	27	46	45	48
360	61	61	60	75	70	74
480	80	79	78	91	86	90
600	94	95	94	99	98	100

Beispiel 2

Tramadol HCl-Pellets mit einem Wirkstoffgehalt von 55 Gew.% wurden durch wässrige Granulation mit mikrokristalliner Cellulose und niedrig substituierter Hydroxypropylcellulose, Extrusion und anschließender Spheronisation hergestellt. Die getrockneten Pellets mit einer ausgesiebten Größe von 800 – 1250 µm wurden dann nach dem Wirbelschichtverfahren bei 60°C Zulufttemperatur mit 8 Gew.% Filmauftrag, bezogen auf Ausgangsgewicht der Pellets, überzogen.

Zusammensetzung der wässrigen Überzugsdispersion zum Überziehen von 300 g Pellets

Aquacoat ECD 30 (Ethylcellulose)	94,7 g
Dibutylsebacat	8,5 g
Talkum (mikronisiert)	5,7 g
Polysorbat 80	0,02 g
Siliciumemulsion	0,02 g
gereinigtes Wasser	118,0 g
Gesamt:	227,0 g

Feststoffgehalt der Dispersion = 19 Gew.%

Nach dem Überziehen der Pellets und Trocknen des Überzugs erfolgte eine Wirkstofffreisetzungs-Einstellung 60°C für 2 bzw. 27 Stunden.

196 mg dieser Pellets, entsprechend einer Dosis von 100 mg Tramadolhydrochlorid, werden in Kapseln der Größe 1 abgefüllt und die Wirkstofffreisetzung wie oben angegeben bestimmt. Die nachstehend angegebenen Freisetzungswerte entsprachen dem Mittelwert aus n = 3. (Abb. 8)

Zeit in min.	Freigesetzter Anteil in % Behandlung 2 h 60°C	Freigesetzer Anteil in % Behandlung 27 h 60°C
120	26	38
240	63	91
360	82	101
480	92	101

Beispiel 3

Tramadol HCl-Pellets mit einem Wirkstoffgehalt von 55 Gew.% wurden durch wässrige Granulation mit mikrokristalliner Cellulose und niedrig substituierter Hydroxypropylcellulose, Extrusion und anschließender Spheronisation hergestellt. Die getrockneten Pellets mit einer ausgesiebten Größe von 800 – 1250 µm wurden dann nach dem Wirbelschichtverfahren bei 60°C Zulufttemperatur zuerst mit 0,6 Gew.% eines Schutzüberzugs und

dann mit 15 Gew.% Retardüberzug, bezogen auf die mit Schutzüberzug vesehenen Pellets, überzogen.

Zusammensetzung der wässrigen Überzugsdispersion zur Herstellung eines Schutzüberzuges für 350 g Pellets

Opadry OY-29020 clear (=Hydroxypropylmethyl-cellulose und PEG 400)	1,39 g
Talkum mikronisiert	0,41 g
Ger. Wasser	25,9 g
Gesamt:	27,7 g

Zusammensetzung der wässrigen Überzugsdispersion zum Überziehen von 300 g mit Schutzüberzug versehenen Pellets

Aquacoat ECD 30 (Ethylcellulose)	91, 8 g
Opadry OY-29020 clear	3,1 g
Dibutylsebacat	8,3 g
Talkum (mikronisiert)	8,3 g
Polysorbat 80	0,03 g
Siliciumemulsion	0,03 g
Ger. Wasser	133,5 g
Gesamt:	245,1 g

Feststoffgehalt der wässrigen Dispersion = 19 Gew.%

Nach der Herstellung der mit Retardüberzug versehenen Pellets erfolgte die Profileinstellung durch Tempern bei 60°C für 2 Stunden. 210 mg Pellets, entsprechend einer Dosis von 100 mg Tramadolhydrochlorid, wurden mit 192, 1 mg Cellactose, 16,8 mg Kollidon CL® (=Crospovidone) und 1,1 mg Magnesiumstearat zu Tabletten mit 12 mm Durchmesser und 420 mg Gewicht verpreßt. Diese zerfielen in Wasser innerhalb von 1 – 2 Minuten

wieder in die einzelnen Pellets. Die Bestimmung der Wirkstofffreisetzung erfolgte wie oben angegeben.

Die nachstehend angegebenen Freisetzungswerte entsprachen dem Mittelwert aus n = 3. (Abb. 9)

Zeit in min.	Freigesetzer Anteil in % (Tempern bei 60°C, 2h)
120	14
240	70
360	94
480	101

Beispiel 4

Tramadolhydrochlorid-Pellets mit einem Wirkstoffgehalt von 33 Gew.% wurden durch wässrige Granulation mit mikrokristalliner Cellulose und niedrig substituierter Hydroxypropylcellulose, anschließender Extrusion und Spheronisation hergestellt. Die getrockneten Pellets mit einer ausgesiebten Größe von 800 – 1250 µm wurden dann nach dem Wirbelschichtverfahren bei 60°C Zulufttemperatur mit 6 Gew.% Filmauftrag, bezogen auf das Gewicht der nicht überzogenen Pellets, überzogen.

Zusammensetzung der wässrigen Überzugsdispersion zum Überziehen von 350 g Pellets

Aquacoat ECD 30 (Ethylcellulose)	58,3
Dibutylsebacat	3,5 g
Polysorbat 80 (Tween 80)	0,01 g
wässrige Siliconemulsion	0,01 g
gereinigtes Wasser (ger. Wasser)	78,2 g
Gesamt:	140,0 g

Als Antischaumregulator wurde in allen Beispielen eine wässrige Siliconemulsion verwendet.

Feststoffgehalt der Dispersion = 15 Gew.%

Nach dem Überziehen und Trocknen wurden die Pellets bei 120°C für 60 min gehalten. 321 mg Pellets, entsprechend einer Dosis von 100 mg Tramadolhydrochlorid wurden in Kapseln der Größe 0 abgefüllt und die Wirkstofffreisetzung daraus bestimmt. (Abb. 10)

Zeit in min.	Freigesetzter Anteil in %
120	23
360	36
600	55
990	72
1440	83

Beispiel 5

Es wurden Tabletten mit 10 mm Durchmesser und der folgenden Zusammensetzung auf einer Tablettenpresse hergestellt:

Tramadolhydrochlorid	100,0 mg
Mikrokristalline Cellulose (Avicel PH 101)	80,0 mg
Polyvidon K30	16,0 mg
Magnesiumstearat	4,0 mg
Gesamt:	300,0 mg

Tramadolhydrochlorid und Mikrokristalline Cellulose wurden mit einer wässrigen Lösung von Polyvidon K30 granuliert, getrocknet, gesiebt und nach Abmischen mit Magnesiumstearat zu Tabletten mit einem Gewicht von 300 mg verpreßt.

Die Tabletten wurden im Trommel-Coater bei 60°C Zulufttemperatur mit 5 Gew.% Ethylcellulose Retardfilm (bezogen auf das Gewicht der Tabletten) überzogen, so daß sich ein Tablettengewicht von 315 mg ergibt.

Zusammensetzung der Überzugdispersion zum Überziehen von 600 g Tabletten.

Surelease E-7-7050	112,5 g
Ger. Wasser	75,0 g
Gesamt:	187,5 g

Feststoffgehalt der Dispersion = 16 Gew.%

Nach dem Überziehen der Tabletten erfolgte kein Tempern. Die Wirkstoffreisetzung wird wie oben angegeben bestimmt, wobei die angegebenen Freisetzungswerte dem Mittelwert aus n = 2 entsprechen. (Abb. 11)

Zeit in min.	Freigesetzer Anteil in %
120	40
240	76
360	91
480	97

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung einer oralen, retardierten Zubereitung aus Tramadol oder einem physiologisch verträglichen Salz von Tramadol mit einem lagerstabilen Wirkstoff-Freisetzungsprofil, dadurch gekennzeichnet, daß man die Wirkstoffzubereitung mit einer wässrigen Ethylcellulosedispersion überzieht, die wenigstens einen physiologisch verträglichen, lipophilen Diester aus einer aliphatischen oder aromatischen Dicarbonsäure mit C_6-C_{40} und einem aliphatischen Alkohol mit C_1-C_8 als Weichmacher enthält, und während des Überziehens den Überzug bei den üblichen Temperaturen trocknet, wobei bereits dadurch ohne Temperung ein lagerstabiles Wirkstofffreisetzungsprofil erhalten wird, und gegebenenfalls zur Erhöhung des Wirkstofffreisetzungsprofils ohne Beeinträchtigung der Lagerstabilität bei Temperaturen > 35°C so lange tempert, bis das gewählte, erhöhte Wirkstoff-Freisetzungsprofil erreicht ist.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß als Weichmacher ein Diester aus einer aliphatischen oder aromatischen Dicarbonsäure mit C_6-C_{30}, bevorzugt C_{10}-C_{16}, und einem aliphatischen Alkohol mit C_2-C_6, bevorzugt C_2-C_5, eingesetzt wird.

3. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß als Weichmacher Dibutylphtalat, Diethylphtalat, Dibutylsebacat oder Diethylsebacat, vorzugsweise Dibutylsebacat, eingesetzt wird.

4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß der Weichmacher in Mengen von 5 bis 50 Gew.%, vorzugsweise 10 bis 40, besonders bevorzugt 10 bis 30 Gew.%, bezogen auf Ethylcellulose, eingesetzt wird.

5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß die Konzentration der Ethylcellulose in der Dispersion von 3 Gew.% bis 35 Gew.%, vorzugsweise 10 bis 30 Gew.% beträgt.

6. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß die Trocknung des retardierenden Überzugs bei Temperaturen von 40 bis 80°C, vorzugsweise 50 bis 70°C, erfolgt.

7. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß unter dem retardierenden Überzug ein Schutzüberzug aus wasserlöslichen Polymeren, vorzugsweise Hydroxypropylmethylcellulose oder Hydroxypropylcellulose und Talkum aufgetragen wird.

8. Verfahren nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß die Gewichtszunahme durch den Schutzüberzug 1 bis 10 Gew.%, vorzugsweise 2,5 bis 5 Gew.%, beträgt.

9. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß das physiologisch verträgliche Salz von Tramadol Tramadolhydrochlorid ist.

10. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß die Wirkstoffzubereitung als multipartikuläre Zubereitung, vorzugsweise als Mikrotabletten, Granulate, Pellets oder Kristalle eingesetzt wird.

11. Verfahren nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß die Partikel eine durchschnittliche Größe von 0,3 bis 2,5 mm aufweisen.

12. Orale, retardierte Zubereitung aus Tramadol oder einem physiologisch verträglichen Salz von Tramadol mit einem lagerstabilen Wirkstofffreisetzungsprofil, dadurch gekennzeichnet, daß die Wirkstoffzubereitung mit einem koaleszierten Ethylcelluloseüberzug versehen ist, der nur durch Überziehen der Wirkstoffzubereitung mit einer wässrigen Ethylcellulosedispersion enthaltend als Weichmacher wenigstens einen physiologisch verträglichen, lipophilen Diester aus einer aliphatischen oder aromatischen Dicarbonsäure mit C_6-C_{40} und einem aliphatischen Alkohol mit C_1-C_8 und Trocknung bei üblichen Temperaturen bereits ein lagerstabiles Wirkstofffreisetzungsprofil gewährleistet, das durch anschließendes Tempern bei Temperaturen > 35°C ohne Beeinflussung der Lagerstabilität erhöhbar ist.

13. Zubereitung nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, daß die Zubereitung multipartikulär ist, vorzugsweise in Form von Mikrotabletten, Granulaten, Pellets oder Kristallen vorliegt.

Zusammenfassung

Die Erfindung betrifft Verfahren zur Herstellung einer oralen, retardierten Zubereitung aus Tramadol oder einem physiologisch verträglichen Salz von Tramadol mit einem lagerstabilen Wirkstoff-Freisetzungsprofil, indem man die Wirkstoffzubereitung mit einer wässrigen Ethylcellulosedispersion überzieht, die wenigstens einen physiologisch verträglichen, lipophilen Diester aus einer aliphatischen oder aromatischen Dicarbonsäure mit C_6-C_{40} und einem aliphatischen Alkohol mit C_1-C_8 als Weichmacher enthält, und während des Überziehens den Überzug bei den üblichen Temperaturen trocknet, wobei bereits dadurch ohne Temperung ein lagerstabiles Wirkstofffreisetzungsprofil erhalten wird, und gegebenenfalls zur Erhöhung des Wirkstofffreisetzungsprofils ohne Beeinträchtigung der Lagerstabilität bei Temperaturen > 35°C so lange tempert, bis das gewählte, erhöhte Wirkstofffreisetzungsprofil erreicht ist.

Tabelle1 Diagramm 1

Lagerstabilität der Tramadolfreisetzung aus Pellets mit dem erfindungsgemäßem Überzug bei 11% Filmauftrag, ohne Profileinstellung nach dem Überziehen

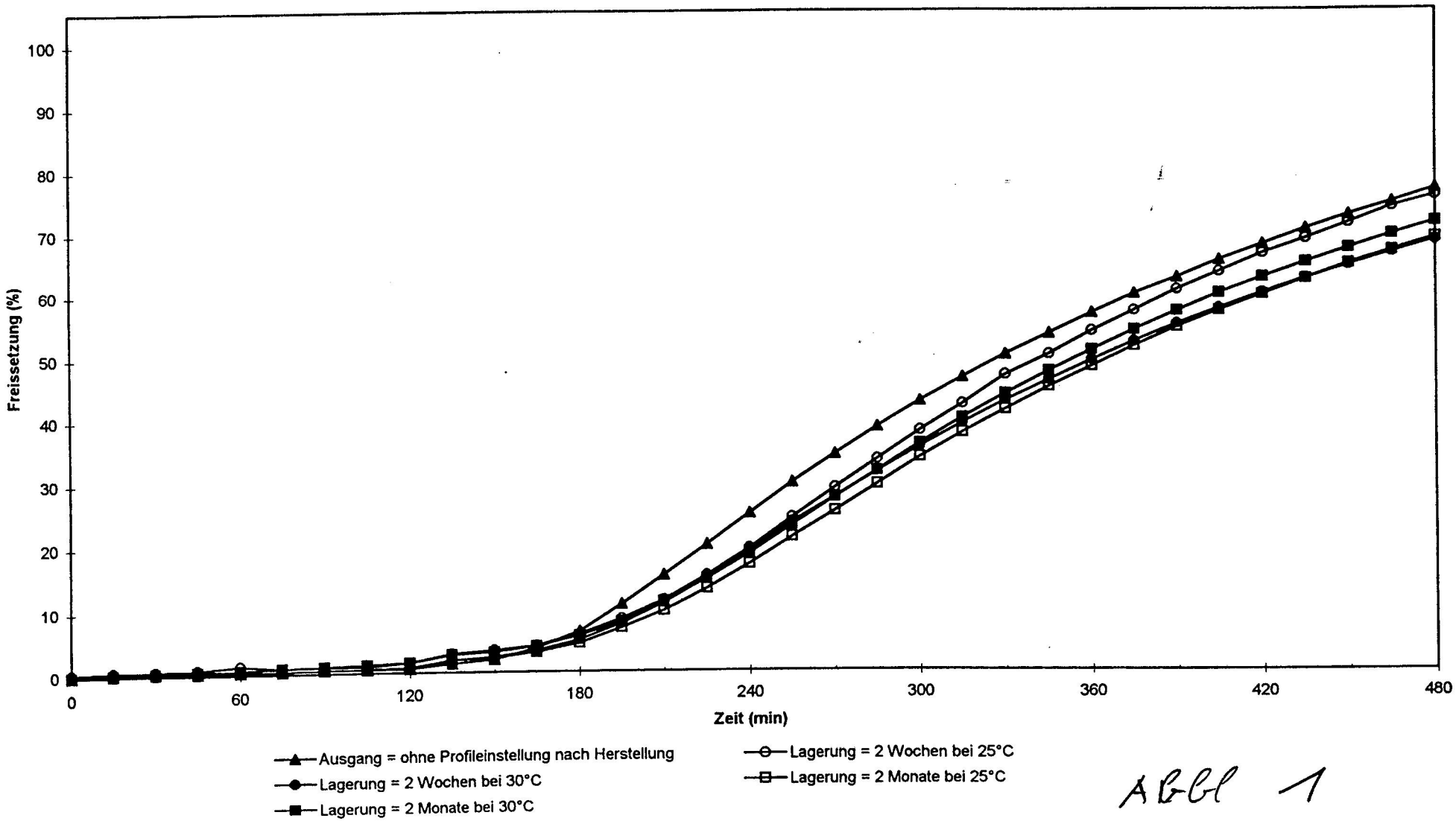


ABB 1

Tabelle1 Diagramm 2

Lagerstabilität der Tramadolfreisetzung aus Pellets mit dem erfindungsgemäßen Überzug bei 11% Filmauftrag und 24h Profileinstellung bei 60° C

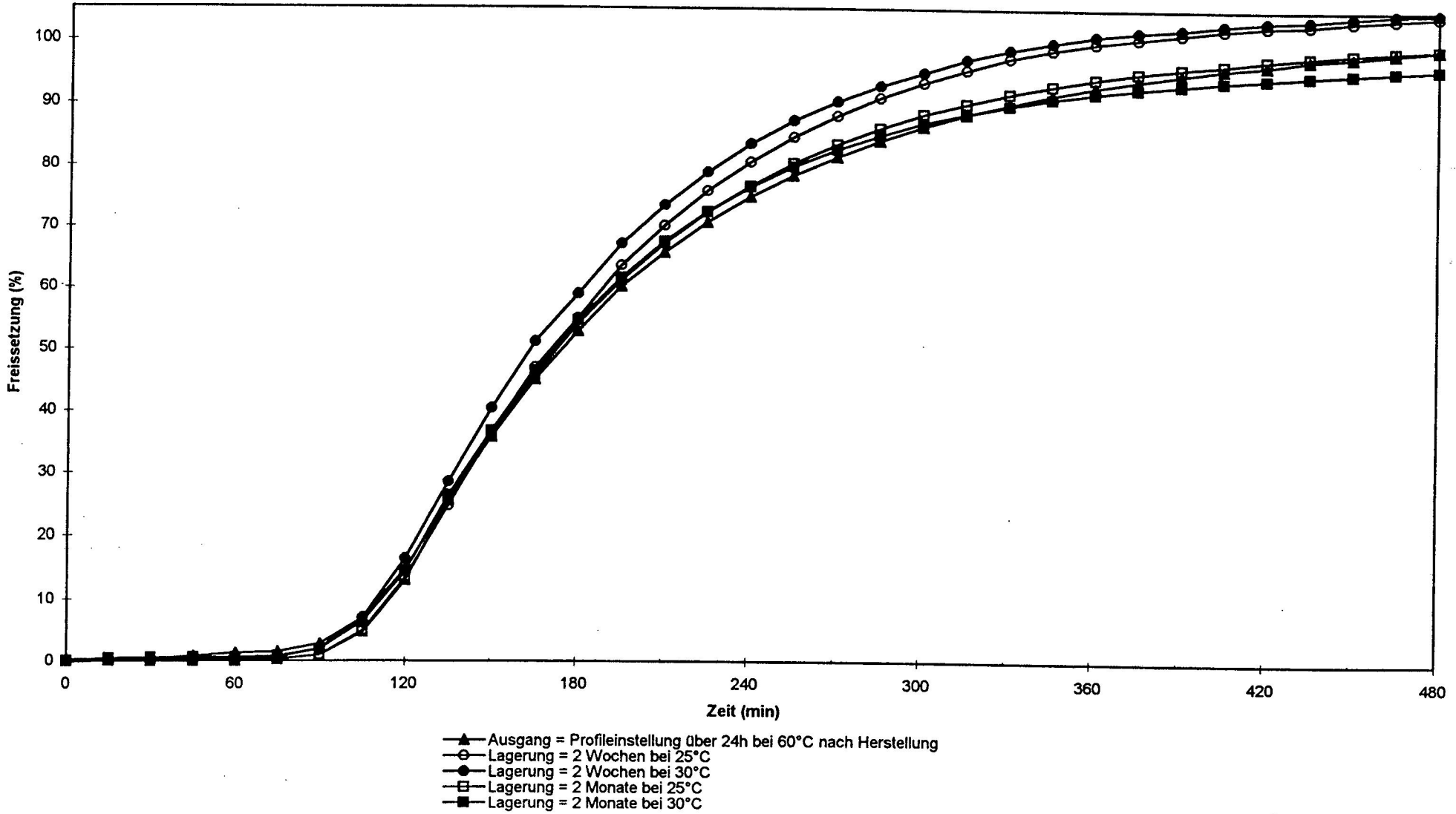


Abb 2

Tabelle1 Diagramm 3

Lagerstabilität der Tramadolfreisetzung aus Pellets mit dem erfindungsgemäßem Überzug bei 11% Filmauftrag und 2h Profileinstellung bei 60°C

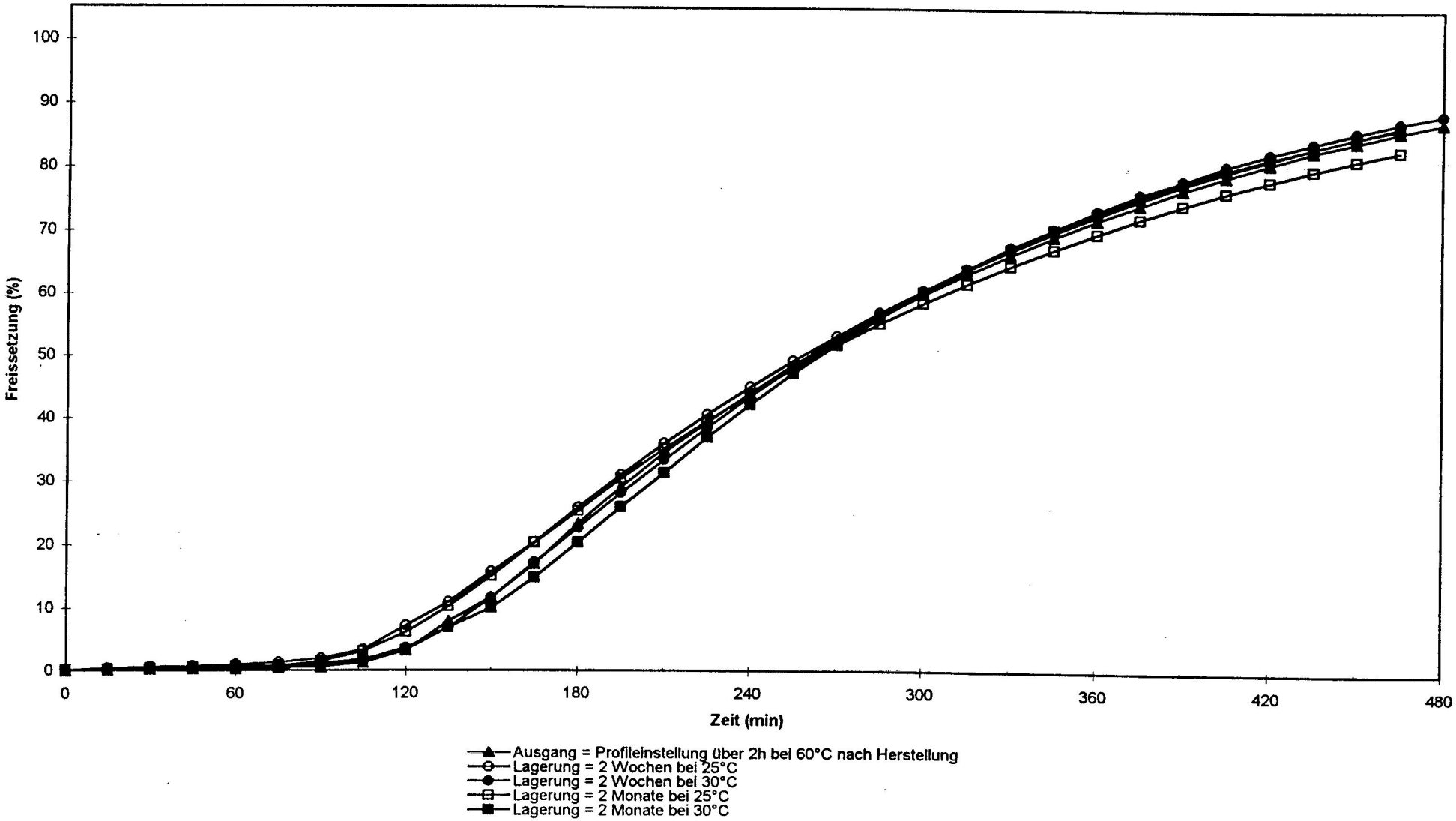


Abb 3

Anpassung der Tramadolfreisetzung aus Pellets mit dem erfindungsgemäßem Überzug durch nachträgliche Profileinstellung bei 60°C

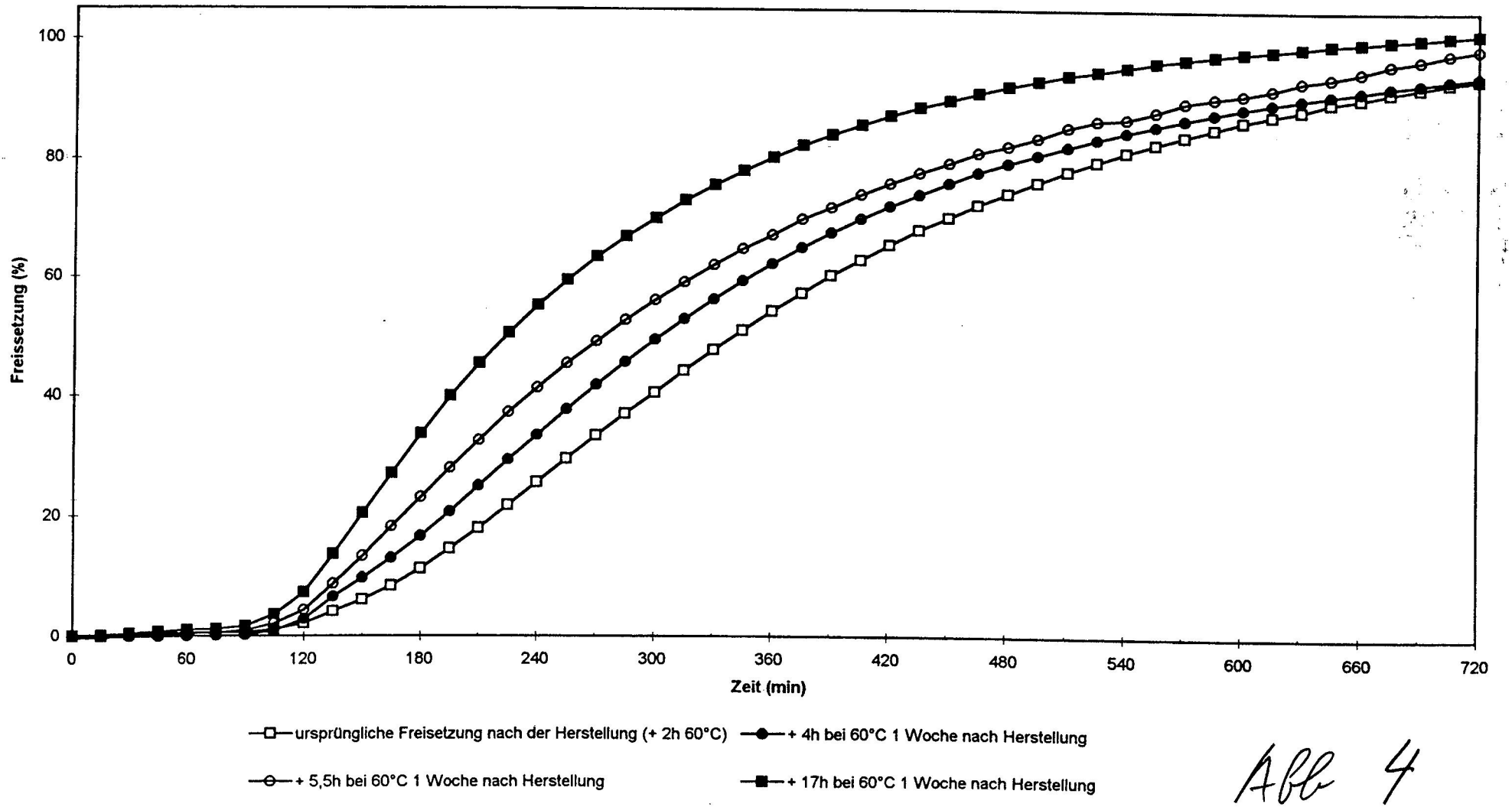
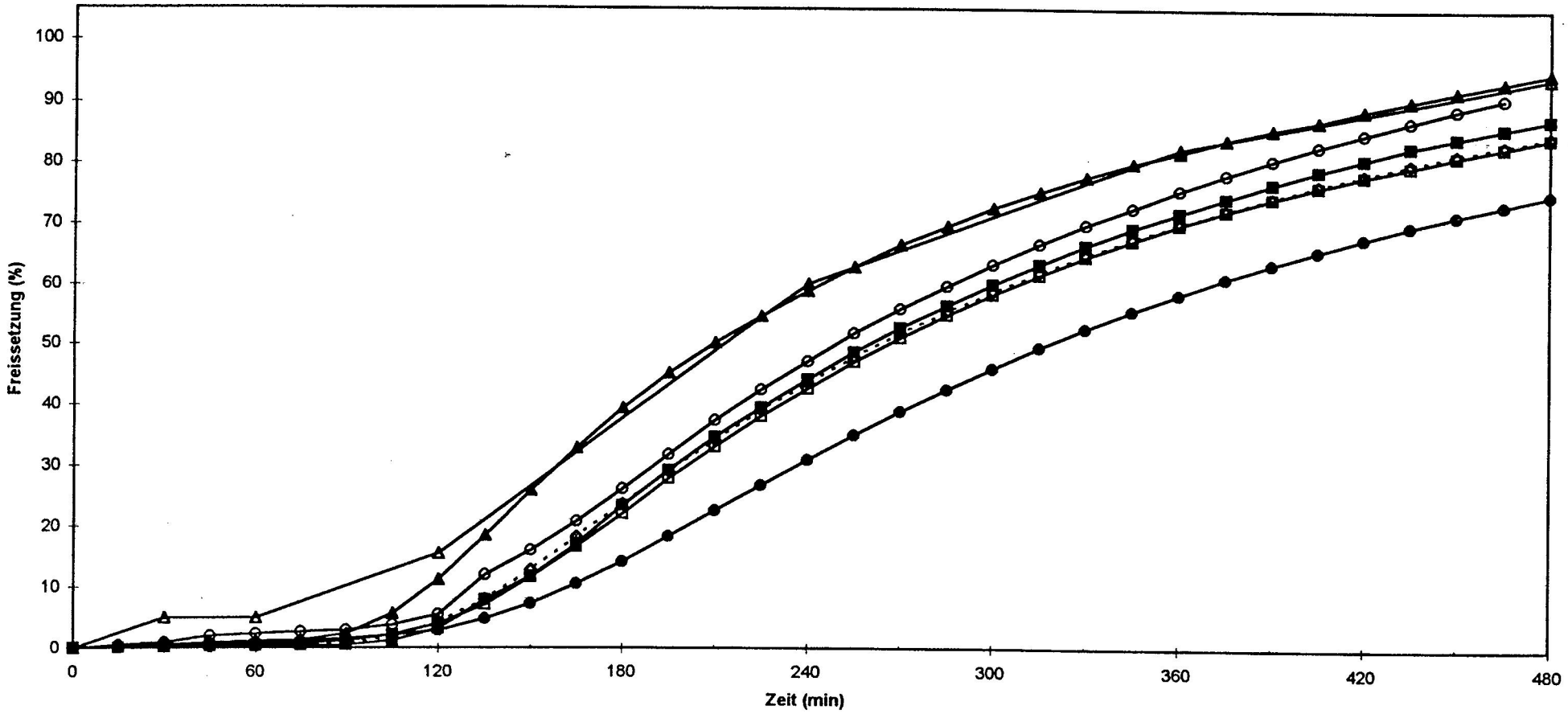


Abb 4

98

Tabelle1 Diagramm 10

Einfluß der Zusammensetzung des Dissolutionmediums auf die Tramadolfreisetzung aus Pellets mit dem erfindungsgemäßem Überzug



Seite 1

Tabelle1 Diagramm 9

Einfluß der Rotationsgeschwindigkeit des Körbchens auf die Tramadolfreisetzung aus Pellets mit dem erfindungsgemäßem Überzug

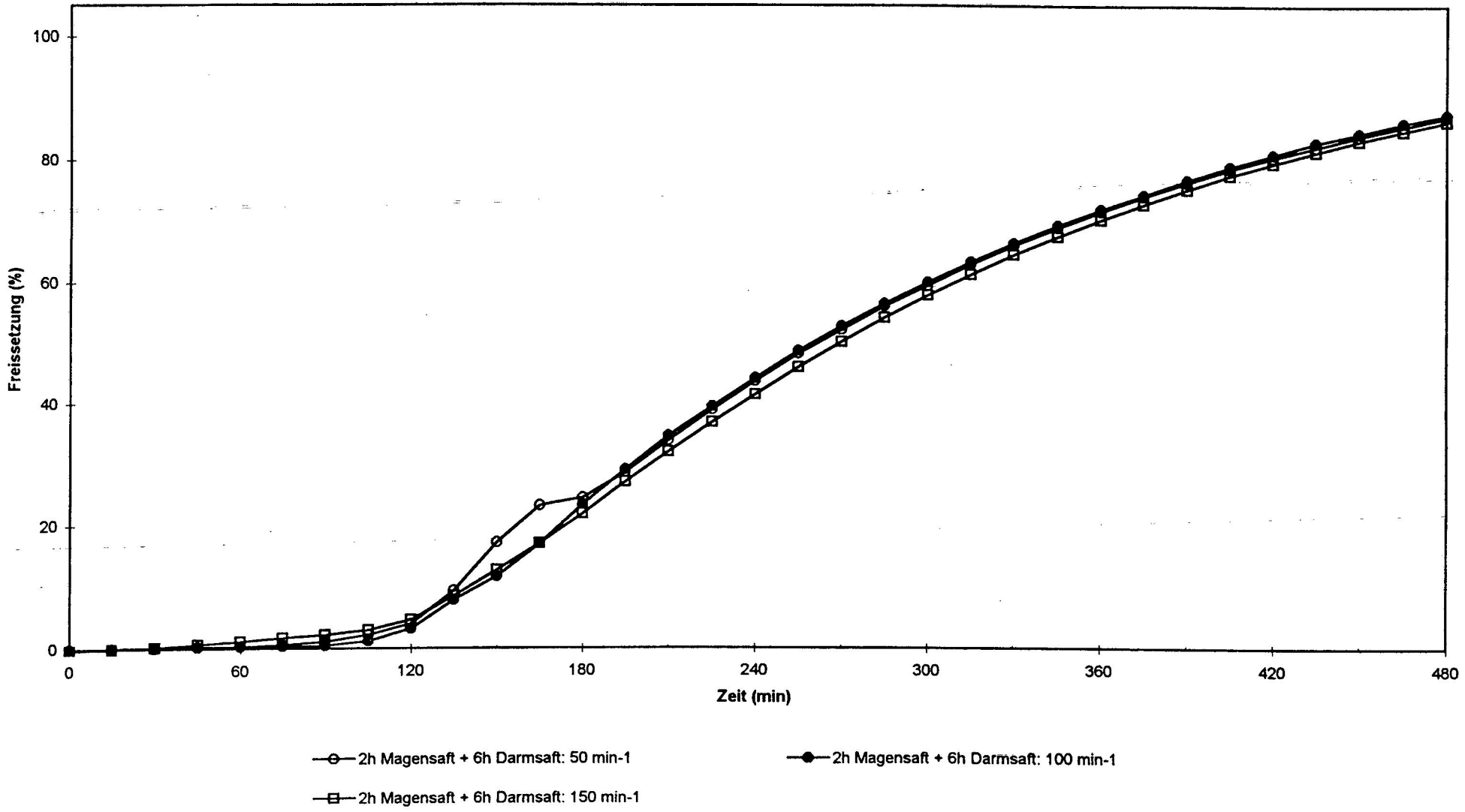


Abb 6

Tabelle1 Diagramm 13

Tramadolfreisetzung aus zu Tabletten verpreßten Pellets mit erfingungsgemäßem Überzug = Aquacoat ECD 30 + Opadry OY-29020 clear (9+1 Teile) + Dibutylsebacat (25%) + Talkum (25%) mit 0,6% Subcoat

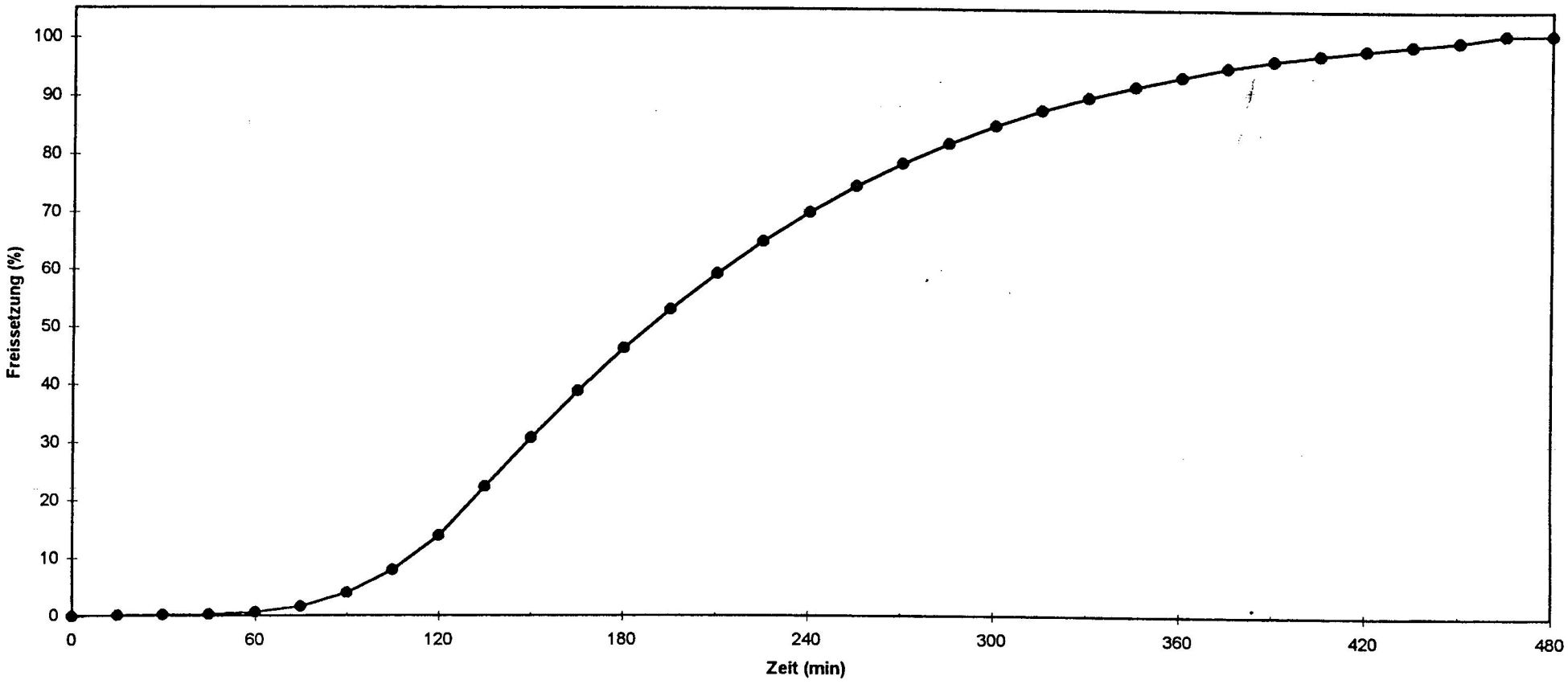


Abb 9

Tabelle1 Diagramm 8

Tramadolfreisetzung aus Pellets mit erfingungsgemäßem Überzug = Aquacoat ECD 30 + Dibutylsebacat (20%)

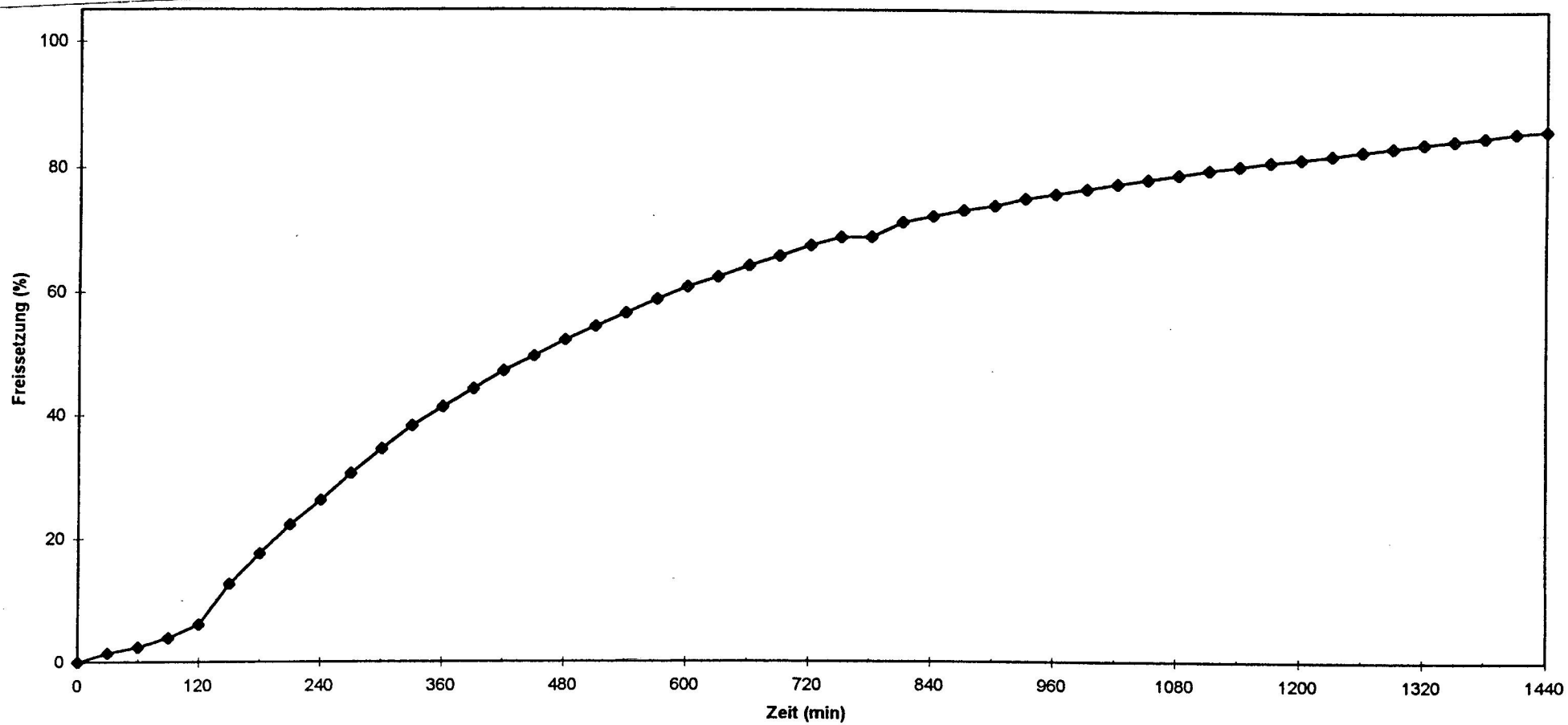


Abb 10

92

Tabelle1 Diagramm 16

Tramadolfreisetzung aus Tabletten mit dem erfingungsgemäßem Überzug = 5% Surelease E-7-7050 mit 1% Subcoat

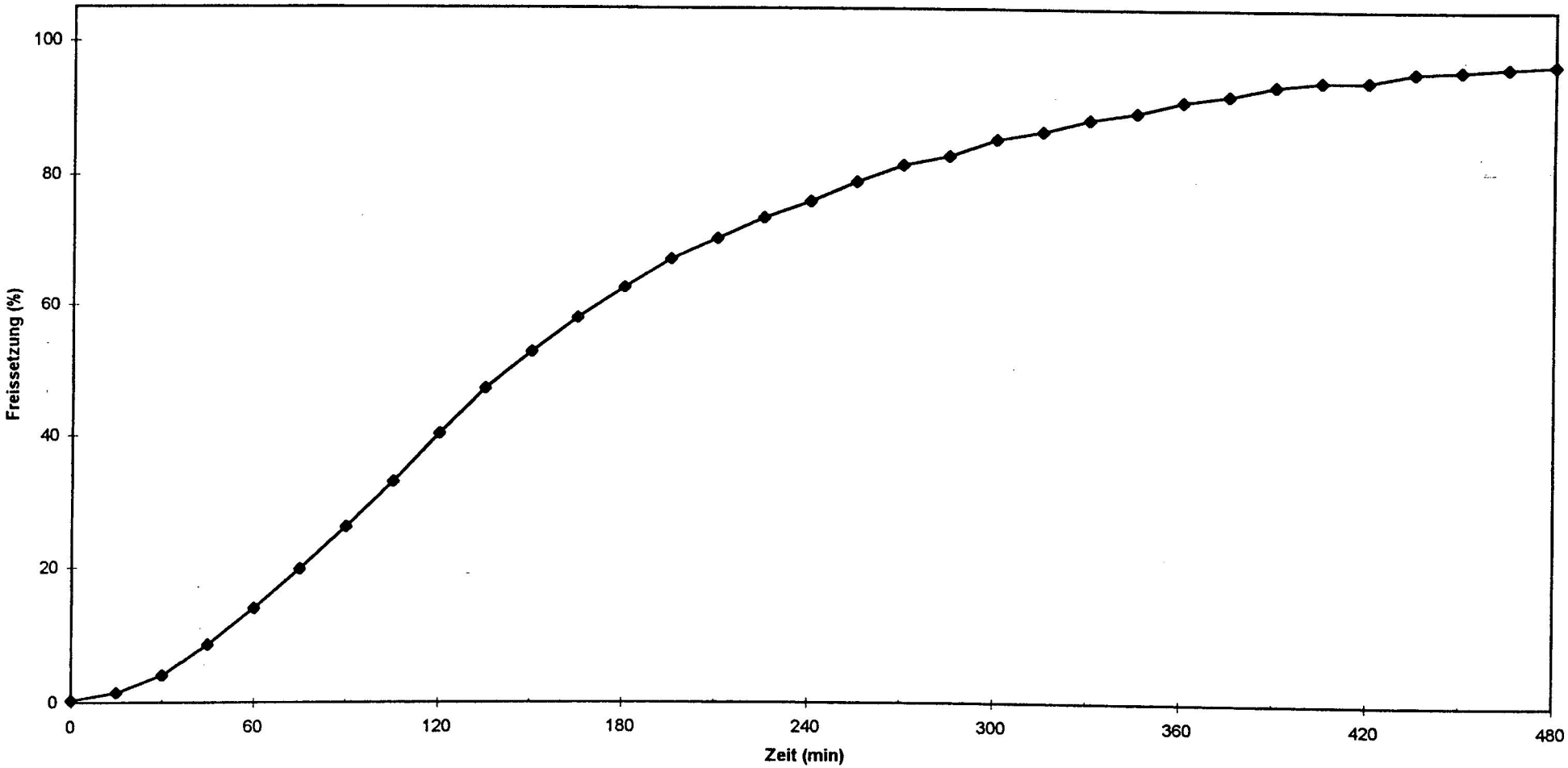


Abb. 11

43

94

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 00002023 00000000 Folios: 93
Fecha (AMD): 2000-01-17 16:27:37
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 001 SOLICITUD
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

94

REQUISITOS MÍNIMOS PARA ADMISIÓN/TRÁMITE

Patente de Invención ☐ Modelo de Utilidad ☐

☐	Nombre e identificación del solicitante	☐
☐	Nombre e identificación del inventor	☐
☐	Título o nombre de la invención	☐
☐	Descripción	☐
☐	Reivindicaciones	☐
☐	Resumen	☐
☐	Comprobante de pago	☐

COMPLETA INCOMPLETA

Diseño Industrial ☐

- ☐ Nombre e identificación del solicitante
- ☐ Nombre e identificación del inventor o diseñador
- ☐ Indicación del género de productos para los cuales debe utilizarse
- ☐ Representación gráfica
- ☐ Comprobante de pago

COMPLETA INCOMPLETA

FIRMA RESPONSABLE

Fecha

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

95

INFORME DE PROTOCOLO

Expediente 0-2023

Fecha: 18 de enero del 2000.

Se certifica que:

Desde fecha 18 de septiembre de 1998, del folio 100.684 al folio 100.245 del libro de Protocolo N° 348, obra el poder N° 18.684 conferido por GRUNENTHAL GmbH

domiciliado(a) en Aachen - Alemania

al doctor JOSE LLOREDA CAMACHO y/o JOSE ANTONIO LLOREDA y/o AURA DUEÑAS RODRIGUEZ y/o GUSTAVO TAMAYO y/o ANGELA MARIA RESTREPO.

Representante en Santafé de Bogotá D.C. Los mismos.

Facultad para desistir y sustituir si.

Revisado_____.

Carrera 13 N° 27-00 Pisos 5° y 10°
Conmutador 334 1221-2-3-4
Fax 281 3125
Santafé de Bogotá, D.C. - Colombia

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

96

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

PRIMER EXAMEN DE FORMA

430
2000.01.18

EXPEDIENTE 0-2023

Practicado el examen jurídico de acuerdo con lo establecido en el art. 21 de la Decisión 344 se determinó que esta solicitud de **Patente de Invención:**

SI [x] **NO [ ]** **NO APLICABLE [ ]** Presentó los poderes necesarios en forma correcta (Decisión 344, art. 14-a).

SI [x] **NO [ ]** **NO APLICABLE [ ]** Acreditó, en forma correcta, la existencia y representación de la persona jurídica solicitante (art. 14-c de la Decisión 344; literal g) del art. 4 del Decreto 117/94).

SI [x] **NO [ ]** **NO APLICABLE [ ]** Presentó, en forma correcta el comprobante de pago por la tasa de presentación establecida (art. 13-f de la Decisión 344 y la Resolución 02 del 4 de enero del 2000).

SI [x] **NO [ ]** **EXTEMPORANEAMENTE [ ]** Reivindicó prioridad, dentro del plazo y de acuerdo con lo previsto en el Artículo 4 del Convenio de Paris.

SI [x] **NO [ ]** **NO APLICABLE [ ]** Presentó copia, certificada su conformidad por la Administración que recibió la solicitud de la cual reivindica prioridad, al momento de radicar la solicitud nacional.

SI [x] **NO [ ]** **NO APLICABLE [ ]** Presentó la traducción del capítulo reivindicatorio de la solicitud de la cual se reivindica prioridad (Art. 4, D-3 Convenio de París; Concepto: 5 de enero de 1999 S.I.C.).

SI [x] **NO [ ]** **CUMPLE LOS REQUISITOS JURIDICOS**

OBSERVACIONES JURIDICAS CONVENIO DE PARIS:

En consecuencia, se conceptúa que esta solicitud:

SI [x] **NO [ ]** Se ajusta a los aspectos **FORMALES** indicados en la Decisión 344 y por tanto,

SI [x] **NO [ ]** Se recomienda **PUBLICAR** el extracto correspondiente.

Santafé de Bogotá, D.C.,18 de enero del 2000

EXAMINADOR JURIDICO: Código 202002

Carrera 13 N° 27-00 Pisos 5° y 10°
Conmutador 334 1221-2-3-4
Fax 281 3125
Santafé de Bogotá, D.C. - Colombia

Folio 97

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
1ER EXAMEN DE FORMA

130
2000-02-24

Radicación no 00 002.023
Concepto Técnico no 348 Clasificación Internacional de Patentes A61K 9/22

Practicado el examen de acuerdo a lo establecido en el Art. 21 de la Decisión 344 se determinó que esta solicitud de **Patente de Invención:**

SI ☒ NO ☐	Contiene la identificación correcta del inventor (Art.8, Art.13-a).
SI ☒ NO ☐	Contiene la identificación correcta del solicitante (Artículo 13-a).
SI ☒ NO ☐	Contiene el resumen con el objeto y finalidad de la invención en forma correcta (Art.13-e).
SI ☒ NO ☐	Contiene el título o nombre de la invención en forma correcta (Art.13-b).
SI ☒ NO ☐	Contiene la descripción clara y completa de la invención (Art.13-c).
SI ☐ NO ☒	Contiene los dibujos correctos (Art.14-c junto con el literal d) del Art. 4 del Dto. 117 del 94).
SI ☒ NO ☐	Contiene las unidades de medida en el sistema exigido (Art.14-c junto con el Decreto 3464 del 26 de diciembre de 1980).
SI ☒ NO ☐	Contiene una o más reivindicaciones, en forma correcta, que precisen la materia para la cual se solicita la protección mediante la patente (Art.13-d).
SI ☒ NO ☐	Contiene el extracto de acuerdo con el literal c) del artículo 4 del Dto. 117 /94.
SI ☐ NO ☒	Contiene el arte final del dibujo característico de acuerdo con el literal c) del artículo 4 y el artículo 27 del Dto. 117 /94.
SI ☒ NO ☐	Contiene la tarjeta del Archivo Temático [formato P-104] en forma correcta (Art.14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto. 117 /94).
SI ☒ NO ☐	Contiene la tarjeta del Archivo de Propietarios [formato P-105] en forma correcta (Art.14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto. 117 /94).
SI ☐ NO ☒	**CUMPLE LOS REQUISITOS TÉCNICOS**

OBSERVACIONES Y OTROS: SI ☒ NO ☐ ver hoja(s) anexa(s)

Santa Fe de Bogotá, D.C.,
Febrero 24, 2000

202007
EXAMINADOR TÉCNICO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

PRIMER EXAMEN DE FORMA

CONCEPTO TECNICO 348
EXPEDIENTE 00 002.023
IPC A 61 K 9/22

Realizado el primer examen de forma de esta solicitud se hacen las siguientes observaciones:

1. Deben adjuntarse las figuras que se mencionan en la descripción.

2. Debe adjuntarse el arte final del dibujo característico en papel fotográfico o papel mantequilla, tamaño 12 X 12 cm, por duplicado. Y otro, tamaño 6 X 6 cm, para la tarjeta del archivo temático.

EXAMINADOR TECNICO DE PATENTES
202007

Santa Fe de Bogotá, D. C.
Febrero 24, 2000

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

99

EXPEDIENTE 0-2023

430
2000-03-02

AUTO 0074

LA JEFE DE LA DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

DISPONE

ARTICULO PRIMERO: Reconocer personería al doctor Jose Antonio Lloreda, como apoderado del solicitante, en los términos y para los efectos del poder conferido

ARTICULO SEGUNDO: Conforme lo establece el artículo 22 de la Decisión 344 de la Comisión del Acuerdo de Cartagena, requiérese al solicitante, para que dentro del plazo de treinta (30) días hábiles siguientes a la fecha de notificación del auto, presente respuesta a las observaciones o complemente los antecedentes señalados en el examen de forma.

ARTICULO TERCERO: Notificar por estado el presente auto, advirtiendo que contra el no procede recurso alguno en la vía gubernativa.

NOTIFIQUESE Y CUMPLASE
Dado en Santafé de Bogotá D.C., a los 29 FEB. 2000

LA JEFE DE LA DIVISION DE NUEVAS CREACIONES,

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL

NOTIFICADO POR ESTADO

Santafé de Bogotá D.C., 02 MAR 2000 notificado por anotación en estado de esta misma fecha.

VENCIMIENTO NOTIFICACION ESTADO

SOLICITO PRORROGA TERMINO SI____ NO____

VENCIMIENTO TERMINO PRORROGA

Carrera 13 N° 27-00 Pisos 5° y 10°
Conmutador 334 1221-2-3-4
Fax 281 3125
Santafé de Bogotá, D.C. - Colombia