Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO INVENTARIO

Organizacion CSA Ltda

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. **EXPEDIENTE No.** 0-2026

54. **TITULO** "COMPOSICION DE ADMINISTRACION ORAL"

Nuevo titulo: Formulación medicamentosa de liberación retardada que contiene una combinación de un opioide y un alfa-agonista. (Folio 81)

51. **CLASIFICACION INTERNACIONAL** [6] A 61 K 31/485

SOLICITANTE GRUNENTHAL GmbH

DOMICILIO AACHEN, ALEMANIA

APODERADO JOSE ANTONIO LLOREDA
T.P. 10,784
Código 231

BOGOTA, D.C. 17 ENE. 2000

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD DE PATENTE

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 00002026 00000000 Folios: 72
Fecha (AMD): 2000-01-17 16:30:15
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 001 SOLICITUD
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

00 2026

DATOS DEL SOLICITANTE

(71) Nombres y Apellidos o Razón Social: GRÜNENTHAL 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 59 82 4024002

(74) DATOS DEL APODERADO

Nombre: JOSE ANTONIO LLOREDA

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

Ciudad: Santafé de Bogotá, D.C. Teléfono 57 1 3264270

DATOS DEL INVENTOR

(72) Nombre del Inventor(es): Dr. Johannes Bartholomäus y Dr. Jürgen Betzing

Identificación:

Dirección: In den Atzenbenden 54, D-52080 Aachen y Karl-Legien-Strasse 147, D-53117 Bonn, Alemania

Ciudad: Aachen y Bonn Teléfono 59 82 4024002

DATOS DE LA PATENTE DE INVENCION

(54) Título de la Invención: **"COMPOSICIÓN DE ADMINISTRACIÓN ORAL"**

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

(33) País	(32) Fecha	(31) No. Solicitud
DE	18-01-99	19901684.4

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

(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL A61K 31/485

RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCION

Formulaciones medicamentosas retardadas que contienen una combinación de un opioide o una sal fisiológicamente tolerable del mismo, un α-agonista o una sal fisiológicamente tolerable del mismo, conjuntamente con lactosa o fosfato monoácido cálcico, con o sin otros excipientes farmacéuticos, así como su uso en estados álgicos de mediana intensidad hasta agudos severos o crónicos.

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 **$608.000,00**	☒
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: SI	
Copia certificada de la primera solicitud: DE 19901684.4 de fecha 18-01-99	☒
Nota: Debe presentarse dentrc de los tres (3) meses, contados a partir de la fecha de radicación de la solicitud posteri	
Traducción Simple No. 7347 de fecha 30-12-99 de Luz Arriaga de Herber	☒
Capítulo descriptivo	☒
Dibujos, planos necesarios	☐
Capítulo reivindicatorio	☒
Tarjeta archivo propietarios según formato	☒
Tarjeta archivo temático segun 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 : 00032036 00000000 Folios: 72
Fecha (AMD): 2000-01-17 16:30:15
Tramite : 002 PATENTES D I REGISTRO/ 021 SOLICITUD
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS OPERACIONES

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

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

NIT : 8001780[illegible]-2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 00 - 921
FECHA : ENERO 6 DE 2000

Radicacion : 00002026 00000000 Folios: 72
Fecha (AMD): 2000-01-17 16:30:15
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 001 SOLICITUD
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

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

SOLICITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
[illegible] 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 SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	55,000.00
			TOTAL : $	55,000.00

SON : CINCUENTA Y CINCO MIL PESOS

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
PAGADO

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--

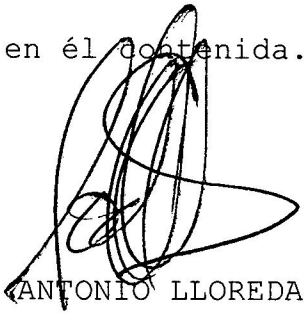
b) En el Artículo 4 del mencionado Anexo 1C, Aspectos de los Derechos de Propiedad Intelectual relacionados con el Comercio, del Acuerdo por el cual se establece la Organización Mundial de Comercio (OMC), el cual consagra el "Trato de la nación más favorecida" para los países Miembros del mismo.

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 de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá los doctores JOSE LLOREDA CAMACHO y/o JOSE ANTONIO LLOREDA y/o AURA DUEÑAS RODRIGUEZ y/o GUSTAVO TAMAYO y/o ANGELA MARIA RESTREPO para RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria y que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se encuentra protocolizado ante esa División bajo el número 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.

Atentamente,



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

RESUMEN OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCIÓN

Formulaciones medicamentosas retardadas que contienen una combinación de un opioide o una sal fisiológicamente tolerable del mismo, un α-agonista o una sal fisiológicamente tolerable del mismo, conjuntamente con lactosa o fosfato monoácido cálcico, con o sin otros excipientes farmacéuticos, así como su uso en estados álgicos de mediana intensidad hasta agudos severos o crónicos.

La invención se refiere a formulaciones medicamentosas retardadas que contienen una combinación de un opioide y/o una sal fisiológicamente aceptable del mismo y un α-agonista o una sal fisiológicamente aceptable del mismo y a su utilización como analgésicos.

Los opioides se utilizan debido a su intenso efecto analgésico para el alivio de dolores de mediana intensidad y de fuertes dolores agudos. Sin embargo, un gran inconveniente en la utilización de los opioides reside en sus fuertes efectos secundarios. Se producen frecuentemente efectos secundarios sobre el tracto gastrointestinal, como por ejemplo constipación. Además, se ha observado depresión respiratoria así como con la administración repetida una dependencia que puede conducir al abuso. Otro inconveniente es la rápida formación de tolerancia.

La administración de opioides y α-agonistas en calidad de monopreparados con la utilización de diversas formulaciones medicamentosas es conocida. Además de los sistemas convencionales no retardantes también existen sistemas retardados con opioides como se describen en WO 95/14460 o EP-A-0 647 448, en que, entre otros, se utilizan también butiratos, cetobemidonas, codeína o similares. En EP-B-0 271 193 se describe un sistema de retardo que utiliza exclusivamente hidromorfona. Se han descripto sistemas retardados con α-agonistas en BP-A-0 805 677 o US 5.484.607. En ambos casos se utiliza como α-agonista

exclusivamente la clonidina.

La presente invención tiene la finalidad de proponer formulaciones medicamentosas retardadas que contienen una combinación de un opioide, un α-agonista y lactosa o fosfato ácido de calcio, y que pueden administrarse en baja dosificación de manera que no se produzcan los inconvenientes arriba mencionados de los opioides.

Se ha verificado que las formulaciones medicamentosas retardadas constituidas por una combinación de un opioide, un α-agonista o una sal fisiológicamente aceptable de las sustancias activas utilizadas y lactosa o fosfato ácido de calcio cumplen con la finalidad indicada.

En consecuencia, el objeto de la presente invención es una formulación medicamentosa retardada que contiene una combinación de un opioide o de una sal fisiológicamente aceptable del mismo, un α-agonista o una sal fisiológicamente tolerable del mismo, y lactosa o fosfato ácido de calcio, con o sin excipientes farmacéuticos, y su utilización en estados de dolor.

Una formulación medicamentosa retardada de la presente invención contiene un opioide elegido del grupo que comprende morfina, hidromorfona, codeína, oxicodona, dihidrocodeína, dextropropoxifen, buprenorfina, levometadona, fentanil, sufentanil, etorfina, pentazocina, tilidina, tramadol, levorfanol, metadona, dihidromorfina, petidina, piritramida o una sal fisiológicamente tolerable de los opioides citados.

En calidad de opioides se utilizan preferiblemente morfina, tramadol o una sal fisiológicamente tolerable de los mismos.

En una formulación medicamentosa retardada de la presente invención se utiliza un α-agonista elegido del grupo que comprende clonidina, guanfacina, guanabenz, lofexidina, adrenalina, metildopa, noradrenalina, metoxamina, oximetazolina, xilometazolina, terizolina, ST-91, medetomidina, dexmedetomidina, agmatina, UK14,304, para-amino-clonidina, U-47.476A, DJ-741, ICI-106270, xilazina, talipexol (BHT-920), nafazolina, tizanidina o una sal fisiológicamente tolerable de los α-agonistas mencionados.

Como α-agonistas se utilizan en forma preferente clonidina, guanfacina o una sal fisiológicamente tolerable de los mismos.

Entre las sales fisiológicamente tolerables adecuadas para ambos grupos de sustancias activas pueden mencionarse los acetatos, tartratos, sulfatos, clorhidratos, fosfatos, así como adicionalmente salicilatos y acetilsalicilatos para el grupo de los opioides.

La relación ponderal de opioide al α-agonista en las composiciones medicamentosas retardadas de la presente invención es de 200 a 1 hasta 10 a 1. En una modalidad de realización preferida la relación ponderal de opioide a α-agonista es de 100 a 1 hasta 10 a 1.

El opioide y el α-agonista se aplican particularmente en forma conjunta, en una forma de dosificación adecuada para la administración por vía oral. La cantidad de sustancia activa a administrar depende de las sustancias activas utilizadas así como de la vía de aplicación. Para una aplicación oral se utiliza por ejemplo clonidina, preferiblemente en una cantidad entre 1 µg y 500 µg, con particular preferencia entre 10 µg y 50 µg, siempre referidos a la base, y guanfacina preferiblemente en una cantidad entre 5 µg y 900 µg, con particular preferencia entre 100 µg y 500 µg, siempre referidos a la base.

Para la administración por vía oral de las combinaciones a utilizar según la invención se utiliza por ejemplo morfina, típicamente en una cantidad entre 0,1 mg y 20 mg, preferiblemente en una cantidad entre 0,5 mg y 5 mg, siempre referidos a la base, y tramadol, particularmente en una cantidad entre 1 mg y 50 mg, preferiblemente en una cantidad entre 1 mg y 20 mg, siempre referidos a la base.

El retardo de las sustancias activas se interpreta de manera que por una parte se posibilite siempre la misma intensidad de retardo expresada en porcentaje de liberación de sustancia activa por unidad de tiempo con referencia a cada dosis, y por otra parte se produzcan retardos de distinta intensidad para la compensación de los diferentes tiempos de valor medio de las sustancias activas. Las formulaciones medicamentosa retardadas de la presente invención presentan una

liberación de sustancia activa en un término de 6 a 12 horas.

Mediante la combinación de la presente invención la cantidad de opioide necesaria para la supresión de dolores puede disminuir notablemente e imprevisiblemente lleva a una menor frecuencia de ingesta. Estas formulaciones medicamentosas retardadas según la presente invención se utilizan para el tratamiento de estados álgicos de mediana intensidad hasta estados agudos de alta intensidad o crónicos.

En las formulaciones medicamentosas retardadas según la presente invención pueden hallarse ambas sustancias activas en forma retardada o solamente una de ellas. En una modalidad de realización particular en la cual solamente una de las sustancias activas se encuentra retardada, se prefiere el opioide como sustancia activa retardada. En otra forma de realización se prefieren formulaciones de administración oral que contienen ambas sustancias activas en forma retardada y excipientes farmacéuticos.

Las formulaciones medicamentosas retardadas según la presente invención pueden contener además de la combinación de un opioide o una sal fisiológicamente tolerable del mismo, un α-agonista o una sal fisiológicamente tolerable del mismo, lactosa o fosfato ácido de calcio, otros excipientes farmacéuticos. Aquí se trata entonces de excipientes farmacéuticos elegidos del grupo que comprende aglutinantes, cargas, lubricantes, soportes, promotores de disgregación, solventes,

diluyentes, colorantes, auxiliares retardantes y/o sus mezclas. La elección de los excipientes así como las cantidades a utilizar depende del hecho si la forma medicamentosa retardada de la presente invención puede utilizarse en forma oral, parenteral o transdérmica.

En una modalidad de realización retardada preferida de la presente invención se utilizan combinaciones de las sustancias activas que con menor dosificación permiten obtener efectos terapéuticos suficientes como por ejemplo los opioides buprenorfina, fentanil o sus sales fisiológicamente aceptables, en combinación con el α-agonista clonidina o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, en una formulación medicamentosa retardada parenteral o transdérmica.

Una formulación medicamentosa retardada parenteral con los opioides arriba citados en combinación con un α-agonista, por ejemplo clonidina, puede prepararse utilizando ácido poliláctico, ácido poliglicólico o mezclas de estos ácidos.

Las formulaciones retardadas transdérmicas pueden prepararse por ejemplo en forma de emplastos con una o varias matrices de sustancia activa o uno o varios depósitos de sustancia activa y una membrana de control.

La formulación medicamentosa retardada según la presente invención puede darse como forma medicamentosa sólida para administración oral, tal como cápsulas, incluyendo microcápsulas, tabletas, grageas, granulados o glóbulos. Así, por

ejemplo, se preparan tabletas por el procedimiento de fabricación farmacéutico convencional tal como, por ejemplo, extrusión, procedimientos acumulativos, granulación por vía húmeda, procedimiento por lecho fluidizado, mezclas por vía seca o procedimientos de prensado, y luego se los provee con un revestimiento de auxiliares retardantes. El retardo puede tener lugar tanto con una matriz retardante como también mediante un revestimiento retardante. También son posibles combinaciones de ambos procedimientos de retardo.

Entre los auxiliares farmacéuticos pueden citarse, tal como se ha indicado más arriba, los aglutinantes, cargas, lubricantes, materiales de soporte, promotores de disgregación, solventes, diluyentes, colorantes, auxiliares retardantes y/o sus mezclas.

Bajo el término "carga" se entienden, entre otros, almidón, celulosa microcristalina, dextrosa, manitol o sus mezclas.

Entre los aglutinantes pueden citarse hidroxipropilmetilcelulosas, polivinilpirrolidona, hidroxipropilcelulosas, engrudos de almidón o sus mezclas.

En el grupo de los promotores de disolución pueden citarse dentro del alcance de la presente invención hidroxipropilcelulosas de baja sustitución, crospovidonas, croscarmelosas, almidones, pectinas, alginatos, tensioactivos o sus mezclas.

Entre el grupo de los lubricantes que pueden ser utiliza-

dos pueden citarse, por ejemplo, estearato de magnesio, ácido esteárico, estearato de calcio, alcoholes grasos o sus mezclas.

Del grupo de los excipientes retardantes pueden citarse dentro del alcance de la presente invención hidroxietilcelulosa, etilcelulosa, alginatos, poliacrilatos (productos conocidos bajo las denominaciones comerciales Eudragit RE 30D, Eudragit R RS), grasas, aceite de ricino hidrogenado o sus mezclas.

Ejemplos

La granulación se llevó a cabo en una mezcladora rápida Lödiger FM 5 y la preparación de tabletas en una presa excéntrica Fette.

Bajo la abreviatura "PVP" se entienden en el alcance de la presente invención las polivinilpirrolidonas.

El término "morfina HCl" representa dentro del alcance de la presente invención trihidrato de clorhidrato de morfina.

El término "tramadol-HCl" significa dentro del alcance de la presente invención trihidrato de clorhidrato de tramadol.

El término "min" significa minutos.

El término "rpm" significa revoluciones por minuto.

Ejemplo 1

Preparación de una tableta bicapa con opioide retardado y α-agonista sin retardar

Componente	Cantidad por tableta en mg
Morfina HCl	5.00
Clonidina-HCl	0.30
Lactosa	72.70
Hidroxietilcelulosa	11,00
Alcohol cetoestearílico	33.00
Talco	1.00
Almidón de maíz	7.50
PVP 30	2,00
PVP CL	2.00
Estearato de magnesio	0.88
Total	135,88

La tableta bicapa preparada consiste en una capa retardada que contiene la sustancia activa morfina HCl y una capa no retardada que contiene la sustancia activa clonidina. Para el granulado retardado se procesan morfina HCl, una parte de la lactosa, hidroxietilcelulosa y alcohol cetoestearílico en una mezcladora adecuada. La mezcla se calienta a 80°C y se granula. El granulado fue tamizado después de enfriar y mezclado con estearato de magnesio y talco.

Para el granulado sin retardar, el resto de la lactosa y el almidón de maíz se granula con una solución de clonidina-HCl, PVP 30 y agua purificada en una mezcladora adecuada. Al granulado seco se agrega estearato de magnesio y PVP C1 y los dos granulados fueron comprimidos para dar una tableta bicapa.

El ensayo de liberación in-vitro se llevó a cabo en un

aparato con paleta giratoria con un volumen de 600 ml de ácido clorhídrico diluido pH 1,2 y velocidad 75 rpm. El ensayo de la tableta bicapa dio en un término de 480 minutos el siguiente perfil de liberación (valor promedio n = 6).

- Liberación de morfina HCl

Tiempo en minutos	Cantidad liberada en %
0	0
30	31.5
60	44.9
180	80.1
300	97.4
480	100

- Liberación de Clonidina-HCl

Tiempo en minutos	Cantidad liberada en %
0	0
5	53.3
10	94.9
15	100
30	100
60	100

Ejemplo 2

Preparación de una tableta bicapa con opioide retardado y α-agonista sin retardar

Componente	Cantidad por tableta en mg
Morfina HCl	5.00
Clonidina-HCl	0.10
Lactosa	72.90
Hidroxietilcelulosa	11,00

Alcohol cetoestearílico	33.00
Talco	1.00
Almidón de maíz	7.50
PVP 30	2,00
PVP CL	2.00
Estearato de magnesio	0.88
Total	135,88

La tableta bicapa preparada consistía en una capa retardada que contenía la sustancia activa morfina HCl y una cantidad no retardada que contenía la sustancia activa clonidina.

Para el granulado retardado se mezcló morfina HCl, una parte de lactosa, hidroxietilcelulosa y alcohol cetoestearílico en una mezcladora adecuada. La mezcla fue calentada a 80°C y granulada. Después de enfriar se tamizó el granulado y se mezcló con estearato de magnesio y talco.

Para el granulado sin retardar, el resto de lactosa y almidón de maíz se granuló con una solución de clonidina-HCl, PVP 30 y agua purificada en una granuladora adecuada. Al granulado seco se agregó estearato de magnesio y PVP Cl. Los dos granulados fueron comprimidos para dar tabletas bicapa.

El ensayo de liberación in-vitro se llevó a cabo en un aparato agitador a paleta con un volumen de 600 ml de ácido clorhídrico diluido, pH 1.2 y una veloci-

dad de 75 rpm. El ensayo de la tableta bicapa dio en un término de 480 minutos el siguiente perfil de liberación (valor promedio n = 6).

- Liberación de morfina HCl

Tiempo en minutos	Cantidad liberada en %
0	0
30	30.5
60	46.3
180	79.4
300	95.2
480	100

- Liberación de clonidina-HCl

Tiempo en minutos	Cantidad liberada en %
0	0
5	62.7
10	93.4
15	100
30	100
60	100

Ejemplo 3

Preparación de una tableta bicapa con opioide retardado y α-agonista retardado

Las tabletas bicapas preparadas consistían en una capa retardada con la sustancia activa tramadol-HCl y otra capa retardada que contenía la sustancia activa clonidina-HCl.

- Preparación de la primera capa con tramadol-HCl.

Componente	Cantidad por tableta en mg
Tramadol-HCl	50.00
Metilhidroxipropilcelulosa 100000 mPa*s	80.00
Dióxido de silicio altamente disperso	3.00
Celulosa microcristalina	124.00
Estearato de magnesio	3.00
Total	260.00

El tramadol-HCl fue mezclado con celulosa microcristalina, metilhidroxipropilcelulosa, una parte del dióxido de silicio altamente disperso y estearato de magnesio y precomprimido en forma de tabletas. Luego las tabletas fueron fragmentadas y tamizadas, mezcladas con el resto de estearato de magnesio y el dióxido de silicio altamente disperso.

- Preparación de la segunda capa con clonidina-HCl.

Componente	Cantidad por tableta en mg
Clonidina-HCl	0.30
Lactosa	20.00
Hidroxietilcelulosa	11,00
Alcohol cetoestearílico	33.00
Talco	1.00
Estearato de magnesio	0.70
Total	71.00

La lactosa y la hidroxietilcelulosa fueron preparadas y mezcladas en una mezcladora adecuada. La mezcla fue humedecida

con una solución de clonidina-HCl en agua. Después de secar, se mezcló con el alcohol cetoestearílico, se calentó a 80°C y luego se granuló. El granulado enfriado fue tamizado y adicionado de talco y estearato de magnesio, se comprimieron los dos granulados para formar tabletas bicapa.

El ensayo de liberación in vitro se llevó a cabo en un aparato agitador a paleta con un volumen de 600 ml de ácido clorhídrico diluido, pH 1,2, y velocidad 75 rpm. El ensayo de la tableta bicapa dio en el término de 600 minutos el siguiente perfil de liberación (promedio n = 6).

- Liberación de Tramadol-HCl

Tiempo en minutos	Cantidad liberada en %
0	0
30	19.44
60	30.20
180	56.51
300	73.29
480	89.45
600	96.70

- Liberación de clonidina-HCl

Tiempo en minutos	Cantidad liberada en %
0	0
30	32.7
60	44.4
180	78.4
300	98.8
480	100
600	100

Ejemplo 4

Preparación de una tableta bicapa con opioide y α-agonista retardados

La tableta bicapa preparada consistía en una capa retardada con la sustancia activa tramadol-HCl y otra capa retardada que contenía la sustancia activa clonidina-HCL.

- Preparación de la primera capa con tramadol-HCl

Componente	Cantidad por tableta en mg
Tramadol-HCl	50.00
Metilhidroxypropilcelulosa 100000 mPa*s	80.00
Dióxido de silicio altamente disperso	3.00
Celulosa microcristalina	124.00
Estearato de magnesio	3.00
Total	260.00

Tramadol-HCl fue mezclado con celulosa microcristalina, metilhidroxipropilcelulosa, una parte del dióxido de silicio altamente disperso y estearato de magnesio y fue comprimido en forma de tabletas. Luego las tabletas fueron fragmentadas y tamizadas, y mezcladas con el resto de estearato de magnesio y dióxido de silicio altamente disperso.

- Preparación de la segunda capa con clonidina-HCl

Componente	Cantidad por tableta en mg
Clonidina-HCl	0.15
Lactosa	20.15

Hidroxietilcelulosa	11,00
Celulosa cetoestearílica	33.00
Talco	1.00
Estearato de magnesio	0.70
Total	71.00

La lactosa y la hidroxietilcelulosa fueron mezcladas en una mezcladora adecuada. La mezcla fue humedecida con una solución acuosa de clonidina-HCl. Después de secar, se mezcló con la celulosa cetoestearílica, se calentó a 80°C y luego se granuló. El granulado enfriado fue tamizado y mezclado con talco y estearato de magnesio y los dos granulados fueron comprimidos para dar una tableta bicapa.

El ensayo de liberación in-vitro se llevó a cabo en un aparato agitador a paleta con un volumen de 600 ml de ácido clorhídrico diluido, pH 1,2, y una velocidad de 75 rpm. El ensayo de la tableta bicapa dio en el término de 600 minutos el siguiente perfil de liberación (valor promedio n = 6).

- Liberación de tramadol-HCl

Tiempo en minutos	Cantidad liberada en %
0	0
30	20.3
60	30.8
180	57.3
300	74.7
480	90.2
600	98.1

- Liberación de clonidina-HCl

Tiempo en minutos	Cantidad liberada en %
0	0
30	33.4
60	46.1
180	80.2
300	92.7
480	100
600	100

Ejemplo 5

Preparación de formulaciones medicamentosas de glóbulos diferenciados

5.1 Sustancia activa de liberación rápida aplicada sobre un glóbulo retardado

Sobre glóbulos de morfina retardados se aplicó como α-agonista la sustancia activa clonidina con ayuda de una instalación de barnizado adecuada. Los glóbulos preparados fueron envasados en cápsulas o comprimidos en forma de tabletas.

Los componentes de los glóbulos retardados contenían:

Componente	Cantidad por cápsula en mg
Sulfato de morfina	10.0
Lactosa	2.00
Sacarosa y almidón de maíz Microgránulos USP 23-NF18	10,00
Polietilenglicol 4000	2.50
Etilcelulosa	3.00
Talco	0.15

Sebacato dibutílico	0.70
Total	26.35

Se introdujeron núcleos iniciadores neutros en una instalación de barnizado y se humedecieron con una solución etanólica de polietilenglicol 4000. Sobre los núcleos húmedos se aplicó varias veces una mezcla de sulfato de morfina y lactosa y se secaron los núcleos. Este proceso se repitió hasta que la mezcla de sulfato de morfina y lactosa estaba aplicada totalmente.

Sobre los glóbulos de morfina así obtenidos se aplicó en una instalación de barnizado una suspensión de clonidina-HCl, hidroxipropilmetilcelulosa, polietilenglicol 4000 y propilenglicol. La capa tenía la siguiente composición:

Componente	Cantidad por cápsula en mg
Clonidina-HCl	0,30
Hidroxipropilmetilcelulosa	4,000
Polietilenglicol 4000	1,00
Propilenglicol	0,33
Total	26.35

La cantidad total por cápsula era de 31,98 mg.

El ensayo de liberación in-vitro se llevó a cabo en un aparato de canastilla giratoria con un volumen de 600 ml de ácido clorhídrico diluido de pH 1,2 y una velocidad de 100 rpm. El ensayo de la formulación dio en el término indicado el

siguiente perfil de liberación (valor promedio n = 6)

- Liberación de sulfato de morfina

Tiempo en minutos	Cantidad liberada en %
0	0
60	28.5
180	34.3
240	46.2
480	64.4
600	81.1
720	98.5

- Liberación de clonidina-HCl

Tiempo en minutos	Cantidad liberada en %
0	0
5	50.3
10	93.9
15	100
30	100
60	100

5.2 Glóbulos mezclados en cápsulas

- Preparación de los glóbulos de tramadol

Componente	Cantidad por cápsula en mg
Tramadol-HCl	50,00
Hidroxipropilcelulosa de baja sustitución	20,00
Celulosa microcristalina	106,00
Fosfato monoácido cálcico	20,00
Hidroxipropilmetilcelulosa	4,00
Aquacoat (Etilcelulosa)	20,00

Sebacato dibutílico	5,00
Total	225,00

El clorhidrato de tramadol, celulosa microcristalina, fosfato monoácido cálcico y la hidroxipropilcelulosa de baja sustitución fueron humedecidos con una solución acuosa de hidroxipropilmetilcelulosa y extruidos en un extrusor Pharmatex 35 T a través de un disco perforado de 0,5 mm. Los productos extruidos fueron redondeados en un aparato Spheromat, secados en capa fluidizada y luego revestidos con una capa de retardo constituida por una dispersión acuosa de etilcelulosa y sebacato dibutílico.

- Preparación de glóbulos de clonidina

Componente	Cantidad por cápsula en mg
Clonidina-HCl	0,30
Celulosa microcristalina	120,00
Hidroxipropilcelulosa de baja sustitución	20,00
Hidroxipropilmetilcelulosa	4,00
Total	144,30

La celulosa microcristalina y la hidroxipropilcelulosa de baja sustitución fueron humedecidas con una solución acuosa de hidroxipropilmetilcelulosa y clonidina-HCl. La mezcla fue extruida con un extrusor Pharmatex 35 T a través de un disco perforado de 0,5 mm, redondeada en un aparato Spheromat y secada en lecho fluidizado. Los glóbulos revestidos de tramadol

y clonidina fueron envasados en cápsulas y comprimidos en forma de tabletas.

El ensayo de liberación in-vitro se llevó a cabo en un aparato de canastilla giratoria con un volumen de 600 ml de ácido clorhídrico diluido, pH 1,2 y una velocidad de 100 rpm. El ensayo de las cápsulas dio en el tiempo indicado el siguiente perfil de liberación (valor promedio n = 6).

- Liberación de tramadol-HCl

Tiempo en minutos	Cantidad liberada en %
0	0
120	13,3
240	31,0
480	57,0
600	71,1
720	100

- Liberación de clonidina-HCl

Tiempo en minutos	Cantidad liberada en %
0	0
5	75,1
10	96,3
15	96,8
30	96,9
60	97,0

Ejemplo 6

La tableta de matriz tenía la siguiente composición

Componente	Cantidad por tableta en mg
Morfina HCl	5,00
Clonidina-HCl	0,30
Lactosa	20,00
Hidroxietilcelulosa	11,00
Alcohol cetoestearílico	33,00
Talco	1,00
Estearato de magnesio	0,70
Total	71,00

La morfina HCl, lactosa, hidroxietilcelulosa y el alcohol cetoestearílico fueron mezclados y la mezcla fue humedecida con clonidina-HCl acuosa. La mezcla resultante fue secada, luego calentada a 80°C y granulada. Después de enfriar el granulado fue tamizado, mezclado con estearato de magnesio y comprimido en forma de tabletas.

El ensayo de liberación in-vitro se llevó a cabo en un aparato de paleta giratoria con un volumen de 600 ml de ácido clorhídrico diluido, pH 1,2 y una velocidad de 75 rpm. El ensayo de la tableta de matriz dio en el término de 480 minutos el siguiente perfil de liberación (valor promedio n = 6).

- Liberación de morfina HCl

Tiempo en minutos	Cantidad liberada en %
0	0
30	31,5
60	44,9
180	80,1

300	97,4
480	100

- Liberación de clonidina-HCl

Tiempo en minutos	Cantidad liberada en %
0	0
30	32,7
60	44,4
180	78,4
300	90,8
480	100

Ejemplo 7

Preparación de una tableta de matriz con la siguiente composición

Componente	Cantidad por tableta en mg
Tramadol-HCl	50,00
Clonidina-HCl	0,20
Metilhidroxipropilcelulosa Tipo 2208, 100000 mPa*s	85,00
Bióxido de silicio altamente disperso	5,00
Fosfato monoácido cálcico	155,80
Estearato de magnesio	4,00
Total	300,00

La cantidad total de materia prima era de 200 g. Estos componentes fueron tamizados (0,63 mm), mezclados durante 10 minutos en un pequeño mezclador cúbico y comprimidos en una prensa excéntrica de tabletas Korsch EK 0 para dar tabletas de

10 mm de diámetro con un radio de abombamiento de 8,5 mm y un peso promedio de 300 mg.

El ensayo de liberación in-vitro se llevó a cabo en un aparato agitador a paleta con un volumen de 600 ml de ácido clorhídrico diluido, pH 1,2 y una velocidad de 75 rpm. El ensayo de la tableta de matriz dio en el término de 480 minutos el siguiente perfil de liberación (valor promedio n = 6).

- Liberación de tramadol-HCl

Tiempo en minutos	Cantidad liberada en %
0	0
30	22,6
60	35,2
180	52,4
300	78,2
480	86,3

- Liberación de clonidina-HCl

Tiempo en minutos	Cantidad liberada en %
0	0
30	23,2
60	36,8
180	51,3
300	79,2
480	87,7

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:

REIVINDICACIONES

1.- Formulación medicamentosa retardada, CARACTERIZADA porque contiene una combinación de un opioide o una sal fisiológicamente tolerable del mismo, un α-agonista o una sal fisiológicamente tolerable del mismo, y lactosa o fosfato monoácido cálcico, con o sin otros excipientes farmacéuticos.

2.- Formulación medicamentosa retardada según la reivindicación 1, CARACTERIZADA porque los opioides están elegidos del grupo que comprende morfina, hidromorfona, codeína, oxicodona, dihidrocodeína, dextropropoxifen, buprenorfina, levometadona, fentanil, sufentanil, etorfina, pentazocina, tilidina, tramadol, levorfanol, metadona, dihidromorfina, petidina, piritramida o una sal fisiológicamente tolerable de los mismos.

3.- Formulación medicamentosa retardada según las reivindicaciones 1 y 2, CARACTERIZADA porque el opioide está elegido entre morfina, tramadol o una sal fisiológicamente tolerable de los mismos.

4.- Formulación medicamentosa retardada según una de las reivindicaciones 1 a 3, CARACTERIZADA porque el α-agonista está elegido del grupo que comprende clonidina, guanfacina, guanabenz, lofexidina, adrenalina, metildopa, noradrenalina, metoxamina, oximetazolina, xilometazolina, terizolina, ST-91, medetomidina, dexmedetomidina, agmatina, UK14,304, para-aminoclonidina, U-47, 476A, DJ-741, ICI-106270, xilazina, talipexol (BHT-920), nafazolina, tizanidina o una sal fisiológicamente

tolerable de los mismos.

5.- Formulación medicamentosa retardada según una de las reivindicaciones 1 a 4, CARACTERIZADA porque el α-agonista está elegido del grupo que comprende clonidina, guanfacina o una sal fisiológicamente tolerable de los mismos.

6.- Formulación medicamentosa retardada según una de las reivindicaciones 1 a 5, CARACTERIZADA porque es de administración oral, parenteral o transdérmica.

7.- Formulación medicamentosa retardada según una de las reivindicaciones 1 a 6, CARACTERIZADA porque es de administración oral.

8.- Formulación medicamentosa retardada según una de las reivindicaciones 1 a 7, CARACTERIZADA porque una de las dos sustancias activas se encuentra en forma retardada.

9.- Formulación medicamentosa retardada según una de las reivindicaciones 1 a 8, CARACTERIZADA porque el opioide se encuentra en forma retardada.

10.- Formulación medicamentosa retardada según una de las reivindicaciones 1 a 7, CARACTERIZADA porque ambas sustancias activas se encuentran en forma retardada.

11.- Formulación medicamentosa retardada según una de las reivindicaciones 1 a 10, CARACTERIZADA porque la relación ponderal de opioide con respecto a α-agonista es de 20 a 1 hasta 10 a 1.

12.- Formulación medicamentosa retardada según una de las

reivindicaciones 1 a 11, CARACTERIZADA porque la relación ponderal de opioide con respecto al α-agonista es de 100 a 1 hasta 10 a 1.

13.- Formulación medicamentosa retardada según una de las reivindicaciones 1 a 12, CARACTERIZADA porque se utilizan excipientes farmacéuticos elegidos del grupo que comprende aglutinantes, soportes, cargas, promotores de disgregación, lubricantes, diluyentes, colorantes y/o sus mezclas.

14.- Uso de las formulaciones medicamentosas retardadas según una de las reivindicaciones 1 a 13 en estados álgicos de mediana intensidad hasta agudos de alta intensidad o crónicos.

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN
SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCIÓN

(21) No. SOLICITUD:

(22) FECHA DE PRESENTACIÓN: 17-01-00

(30) PRIORIDAD:

(31) No. DE SOLICITUD: 19901684.4

(32) FECHA DE PRESENTACIÓN: 18-01-99

(33) PAÍS: DE

(51) INT. CL.:

(71) SOLICITANTE: **GRÜNENTHAL GmbH**

(72) INVENTOR/ES: Dr. Johannes Bartholomäus y Dr. Jürgen Betzing

(74) APODERADO: JOSE ANTONIO LLOREDA

(54) TÍTULO:

"COMPOSICIÓN DE ADMINISTRACIÓN ORAL"

(57) RESUMEN:

Reivindicación número 1.-

Formulación medicamentosa retardada, CARACTERIZADA porque contiene una combinación de un opioide o una sal fisiológicamente tolerable del mismo, un α-agonista o una sal fisiológicamente tolerable del mismo, y lactosa o fosfato monoácido cálcico, con o sin otros excipientes farmacéuticos.

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

CERTIFICA

Que revisados los registros que se llevan en la oficina de Legalizaciones aparece la firma de la señora LUZ ARRIAGA DE HERRER 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] pedida en Bogotá.

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

CARLOS GUILLERMO DIAZ BUITRAGO
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 10 AGO. 1999
PABLO MENDEZ BARAJAS

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 34 del Circulo [illegible] BOTERO MEDINA
TESTIFICA: Que la presente copia es [illegible]
Colocada mecanicamente en el [illegible]
que hizo y a [illegible]
25 JUL 1997
NOTARIO

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 16 MAY 1998
PABLO MENDEZ BARAJAS

TRADUCCION OFICIAL NO. 7347

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 01 684.4, 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

"Formulaciones farmacéutica que contiene una combinación de un opioide y un α-agonista"

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

LUZ [illegible] RIAGA D[illegible]HERR[illegible]R
[illegible]OFICIA[illegible] INTE[illegible]ETE OF[illegible]AL
Resolución No.599 [illegible]

La solicitud recibió provisionalmente en la Oficina Alemana de Marcas y Patentes el símbolo A 61 J 31/485 de la Clasificación Internacional de Patentes.

Munich, 2 de noviembre de 1999

Oficina Alemana de Marcas y Patentes

El Presidente

(p.e.) Fdo.: firma ilegible

Sieck

(Cinta y sello de oblea)

Número de expediente: 199 01 684.4

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

Solicitud de patente de Grünenthal GmbH, D-52078 Aachen

(expediente propio: G 2808)

REIVINDICACIONES

1. Formulación retardada que contiene una combinación de un opioide o una de sus sales fisiológicamente compatibles, un α-agonista o una sal fisiológicamente compatible de éste y lactosa o bifosfato de calcio con o sin otras sustancias farmacéuticas auxiliares.

2. Formulación retardada según la reivindicación 1 caracterizada porque se emplean opioides del grupo de la morfina, hidromorfina, codeína, oxicodona, dihidrocodeína, dextropropoxifeno, buprenorfina, levometadona, fentanilo, sufentanilo, etorfina, pentazocina, tilidina, tramadol, levorfanol, metadona, dihidromorfina, petidina, piritramida, o una de sus sales fisiológicamente compatibles.

3. Formulación retardada según las reivindicaciones 1 y 2, caracterizada porque como opioide se emplea morfina,

LUZ ARRIAGA DE HUBER
TRADUCTORA INTERPRETE OFICIAL
Resolución No.599 Marzo 1993

tramadol o una de sus sales fisiológicamente compatibles.

4. Formulación retardada según las reivindicaciones 1 a 3, caracterizada porque se emplean α-agonistan del grupo de clonidina, guanfacina, guanabenz, lofexidina, adrenalina, metildopa, noradrenalina, metoxamina, oximetazolina, xilometazolina, terizolina, ST-91, medetomidina, dexmedetomidina, agamantina, UK14,304, para-amino-clonidina, U-47, 476A, DJ-741, ICI-106270, xilazina, talipexol (BHT-920), lofexidina, nafazolina, tizanidina o una de sus sales fisiológicamente compatibles.

5. Formulación retardada según las reivindicaciones 1 a 4, caracterizada porque como α-agonistas se emplea clonidina, guanfacina o una de sus sales fisiológicamente compatibles.

6. Formulación retardada según las reivindicaciones 1 a 5, caracterizada porque la formulación se administra por vía oral, parenteral o transdérmica.

LUZ ARANGA DE HERBER
TRADUCTORA INTERPRETE OFICIAL
Resolución No.599 Min. Justicia

7. Formulación retardada según las reivindicaciones 1 a 6, caracterizada porque la formulación se administra por vía oral.

8. Formulación retardada según las reivindicaciones 1 a 7, caracterizada porque uno de los dos ingredientes activos está presente en forma retardada.

9. Formulación retardada según las reivindicaciones 1 a 8, caracterizada porque el opioide está presente en forma retardada.

10. Formulación retardada según las reivindicaciones 1 a 7, caracterizada porque los dos ingredientes activos están presente en forma retardada.

11. Formulación retardada según las reivindicaciones 1 a 10, caracterizada porque la relación de peso del opioide con respecto a los α-antagonistas es de 200 a 1 hasta 10 a 1.

12. Formulación retardada según las reivindicaciones 1 a 11, caracterizada porque la relación de peso del opioide con

LUZ ARRIAGA DE [illegible]
TRADUCTORA INTÉRPRETE OFICIAL
Resolución No.599 Min.Justicia

respecto a los α-antagonistas es de 100 a 1 hasta 10 a 1.

13. Formulación retardada según las reivindicaciones 1 a 12, caracterizada porque se emplean sustancias farmacéuticas auxiliares del grupo de aglutinantes, excipientes, materiales de relleno, aceleradores de desintegración, lubricantes, diluyentes, colorantes y/o mezclas de éstos.

14. Empleo de formulaciones retardadas según una de las reivindicaciones 1 a 13 para utilización en estados medianamente graves hasta agudamente graves o crónicos de dolor.

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
Resolucion No.599 Minjusticia

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

44
42

Bescheinigung

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

"Retardierte Arzneiformulierungen enthaltend eine Kombination aus einem Opioid und einem α-Agonisten"

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

Das angeheftete Stück ist eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlage dieser Patentanmeldung.

Die Anmeldung hat im Deutschen Patent- und Markenamt vorläufig das Symbol A 61 K 31/485 der Internationalen Patentklassifikation erhalten.

München, den 2. November 1999
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

Sieck

Aktenzeichen: 199 01 684.4

Patentanmeldung der Grünenthal GmbH, D-52078 Aachen
(eigenes Zeichen: G 2808)

Retardierte Arzneiformulierungen enthaltend eine Kombination aus einem Opioid und einem α-Agonisten

Die Erfindung betrifft retardierte Arzneiformulierungen, die eine Kombination aus einem Opioid oder einem physiologisch verträglichen Salz davon und einem α-Agonisten oder einem physiologisch verträglichen Salz davon enthalten, und deren Verwendung als Schmerzmittel.

Opioide werden aufgrund ihrer starken analgetischen Wirkung zur Linderung mittelschwerer und starker akuter Schmerzen eingesetzt. Ein großer Nachteil bei der Verwendung von Opioiden liegt jedoch in den damit verbun-

denen starken Nebenwirkungen. So treten häufig Nebenwirkungen auf den Gastrointestinaltrakt, wie z.B. Obstipation, auf. Weiterhin stellen sich Atemdepression sowie bei wiederholter Gabe eine Abhängigkeit ein, die zu Mißbrauch führen kann. Ein weiterer Nachteil ist die schnell eintretende Toleranzentwicklung.

Die Gabe von Opioiden und α-Agonisten als Monopräparate unter Einsatz verschiedener Arzneiformulierungen ist bekannt. Es existieren neben bekannten nicht retardierten Systemen auch Retardsystemen mit Opioiden, wie in der WO 95/14460 oder EP-A-0 647 448 beschrieben, in denen unter anderen auch Butyrate, Ketobemidone, Codeine und ähnliche verwendet werden. Die EP-B-0 271 193 offenbart ein Retardsystem, daß ausschließlich Hydromorphon verwendet. Retardsysteme mit α-Agonisten sind in der EP-A-0 805 677 oder US 5,484,607 offenbart. In beiden Fällen wird als α-Agonist ausschließlich Clonidin verwendet.

Der vorliegenden Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, retardierte Arzneiformulierungen zu entwickeln, die eine Kombination aus einem Opioid, einem α-Agonisten und Lactose oder Calciumhydrogenphosphat enthalten und in niedrigen Dosen verabreicht werden, so daß die oben beschriebenen Nachteile von Opioiden nicht auftreten.

Es wurde gefunden, daß retardierte Arzneiformulierungen, die eine Kombination aus einem Opioid, einem α-Agonisten oder physiologisch verträgliche Salze der verwendeten aktiven Wirkstoffe und Lactose oder Calciumhydrogenphosphat enthält, die gestellte Aufgabe erfüllen.

Gegenstand der Erfindung ist dementsprechend eine retardierte Arzneiformulierung, enthaltend eine Kombination aus einem Opioid oder einem physiologisch ver-

träglichen Salz davon, einem α-Agonisten oder einem physiologisch verträglichen Salz davon und Lactose oder Calciumhydrogenphosphat mit oder ohne weitere pharmazeutische Hilfsstoffe, und deren Verwendung bei Schmerzzuständen.

Eine erfindungsgemäße retardierte Arzneiformulierung enthält ein Opioid aus der Gruppe von Morphin, Hydromorphon, Codein, Oxycodon, Dihydrocodein, Dextropropoxyphen, Buprenorphin, Levomethadon, Fentanyl, Sufentanil, Etorphin, Pentazocin, Tilidin, Tramadol, Levorphanol, Methadon, Dihydromorphin, Pethidin, Piritramid oder ein physiologisch verträgliches Salz der genannten Opioide.

Als Opioide werden bevorzugt Morphin, Tramadol oder ein physiologisch verträgliches Salz davon verwendet.

In einer erfindungsgemäßen retardierten Arzneiformulierung wird ein α-Agonist aus der Gruppe von Clonidin, Guanfacin, Guanabenz, Lofexidin, Adrenalin, Methyldopa, Noradrenalin, Methoxamin, Oxymetazolin, Xylometazolin, Teryzolin, ST-91, Medetomidin, Dexmedetomidin, Agmatin, UK14,304, Para-Amino-Clonidin, U-47,476A, DJ-741, ICI-106270, Xylazin, Talipexol (BHT-920), Lofexidin, Naphazolin, Tizanidin oder ein physiologisch verträgliches Salz der genannten α-Agonisten verwendet.

Als α-Agonisten werden Clonidin, Guanfacin oder ein physiologisch verträgliches Salz davon bevorzugt verwendet.

Zu den physiologisch verträglichen Salzen, die für beide Wirkstoffgruppen verwendet werden zählen Acetate, Tatrate, Sulfate, Hydrochloride, Phosphate sowie

zusätzlich Salicylate und Acetylsalicylate für die Gruppe der Opioide.

Das Gewichtsverhältnis des Opioids zu dem α-Agonisten beträgt in den erfindungsgemäßen retardierten Arzneiformulierungen 200 zu 1 bis 10 zu 1. In einer besonderen Ausführungsform beträgt das Gewichtsverhältnis des Opioids zu dem α-Agonisten 100 zu 1 bis 10 zu 1.

Opioid und α-Agonist werden insbesondere zusammen in einer Dosierungsform appliziert, die zur oralen Verabreichung bestimmt ist. Die zu verabreichende Wirkstoffmenge hängt von den zu verwendenden Wirkstoffen sowie von dem Applikationsweg ab. Für eine orale Applikation wird beispielsweise Clonidin vorzugsweise in einer Menge zwischen 1 µg und 500 µg, besonders bevorzugt zwischen 10 µg und 50 µg, jeweils bezogen auf die Base, und Guanfacin vorzugsweise in einer Menge zwischen 5 µg und 900 µg, besonders bevorzugt zwischen 100 µg und 500 µg, jeweils bezogen auf die Base, eingesetzt.

Für eine orale Verabreichung der zu verwendenden Kombination wird beispielsweise Morphin typischerweise in einer Menge zwischen 0,1 mg und 20 mg, vorzugsweise in einer Menge zwischen 0,5 mg und 5 mg, jeweils bezogen auf die Base, und Tramadol insbesondere in einer Menge zwischen 1 mg und 50 mg, vorzugsweise in einer Menge zwischen 1 mg und 20 mg, jeweils bezogen auf die Base, eingesetzt.

Die Retardierung der Wirksubstanzen wird so ausgelegt, daß einerseits die gleiche Retardierungsstärke, ausgedrückt als prozentuale Wirkstofffreisetzung pro Zeiteinheit bezogen auf die jeweilige Dosis, ermöglicht wird und andererseits zum Ausgleich der verschiedenen Halbwertszeiten der Wirksubstanzen unterschiedlich starke Retardierungen erfolgen. Die erfindungsgemäßen

retardierten Arzneiformulierungen zeigen eine Wirkstofffreisetzung über einen Zeitraum von 6 bis 12 Stunden.

Durch die erfindungsgemäße Kombination läßt sich die zur Unterdrückung von Schmerzen notwendige Menge an Opioid deutlich vermindern und führt überraschenderweise zu einer verringerten Einnahmefrequenz. Diese erfindungsgemäßen retardierten Arzneiformulierungen werden zur Behandlung mittelschwerer bis schwerer akuter oder chronischer Schmerzzustände eingesetzt.

Bei den erfindungsgemäßen retardierten Arzneiformulierungen können entweder beide Wirkstoffe in retardierter Form vorliegen oder nur einer der beiden. In einer besonderen Ausführungsform, in der nur ein Wirkstoff retardiert vorliegt, wird das Opioid als retardierter Wirkstoff bevorzugt. In einer weiteren Ausführungsform sind orale Formulierungen, die beide Wirkstoffe retardiert und pharmazeutische Träger enthalten, bevorzugt.

Erfindungsgemäße retardierte Arzneiformulierungen können neben der Kombination aus einem Opioid oder einem physiologisch verträglichen Salz, einem α-Agonisten oder einem physiologisch verträglichen Salz davon, Lactose oder Calciumhydrogenphosphat noch weitere pharmazeutische Hilfsstoffe enthalten. Hierbei handelt es sich um pharmazeutische Hilfsstoffe aus der Gruppe von Bindemitteln, Füllstoffen, Schmiermitteln, Trägermaterialien, Zerfallsförderern, Lösemitteln, Verdünnungsmitteln, Farbstoffen, retardierenden Hilfsstoffen und/oder Mischungen davon. Die Auswahl der Hilfsstoffe sowie die einzusetzenden Mengen hängen davon ab, ob die erfindungsgemäße retardierten Arzneiformen oral, parenteral oder transdermal eingesetzt werden kann.

In einer besonderen retardierten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung sind Kombinationen der aktiven Wirkstoffe, die in niedrigen Dosierungen ausreichende therapeutische Effekte erzielen, wie z. B. die Opioide Buprenorphin, Fentanyl oder physiologisch verwendbare Salze davon in Verbindung mit dem α-Agonist Clonidin oder einem physiologisch verwendbaren Salz davon in einer parenteralen oder transdermalen retadierten Arzneiformulierung verwendbar.

Eine parenterale retardierte Arzneiformulierung mit den oben genannten Opioiden in Verbindung mit einem α-Agonisten z. B. Clonidin kann unter Verwendung von Polymilchsäure, Polyglycolsäure oder Mischungen dieser Säuren hergestellt werden.

Transdermale Retardformulierungen können z. B. in Form von Pflastern mit einer oder mehreren Wirkstoffmatrices oder einem oder mehreren Wirkstoffdepots und einer Steuermembran hergestellt werden.

Die erfindungsgemäße retardierte Arzneiformulierung kann in Form von orale festen Arzneiformen wie Kapseln einschließlich Mikrokapseln, Tabletten, Dragees, Granulaten oder Pellets vorliegen. So werden Tabletten nach den üblichen pharmazeutischen Herstellungsverfahren wie z. B. Extrusion, Aufbauverfahren, Naßgranulation, Wirbelbettverfahren, Trockenmischungen oder Preßverfahren hergestellt und im Anschluß mit einem Überzug aus retardierenden Hilfsstoffen versehen. Die Retardierung kann sowohl durch eine Retardiermatrix als auch durch einen Retardüberzug erfolgen. Ebenso sind Kombinationen beider Retardverfahren möglich.

Zu den pharmazeutischen Hilfsstoffen zählen wie oben beretis aufgeführt Bindemitteln, Füllstoffen, Schmiermittel, Trägermaterialien, Zerfallsförderern, Löse-

mitteln, Verdünnungsmitteln, Farbstoffen, retardierenden Hilfsstoffen und/oder Mischungen davon.

Unter dem Ausdruck „Füllstoffe" werden unter anderem Stärke, mikrokristalline Cellulose, Dextrose, Mannitol oder Mischungen davon verstanden.

Als Bindemittel können Hydroxypropylmethylcellulosen, Polyvinylpyrrolidine, Hydroxypropylcellulosen, Stärkekleister oder Mischungen davon eingesetzt werden.

Zur Gruppe der Zerfallsförderer gehören im Rahmen der vorliegenden Erfindung niedrig substituierte Hydroxypropylcellulosen, Crosspovidone, Crosscarmellose, Stärken, Pektine, Alginate, Tenside oder Mischungen davon.

Zur Gruppe der Schmiermittel, die verwendet werden, seien beispielhaft Magnesiumstearat, Stearinsäure, Calciumstearat, Fettalkohole oder Mischungen davon aufgeführt.

Zur Gruppe der retardierenden Hilfsstoffe gehören im Rahmen der vorliegenden Erfindung Hydroxyethylcellulose, Ethylcellulose, Alginate, Polyacrylate (Eudragit RE 30D, Eudragit R RS), Fette, hydriertes Rizinusöl oder Mischungen davon.

Beispiele

Die Granulation erfolgte in einem Lödiger Schnellmischer FM 5 und die Tablettenherstellung mit einer Fette Exzenterpresse.

Unter dem Begriff „PVP" sind im Rahmen der vorliegenden Erfindung Polyvinylpyrrolidone zu verstehen.

Der Ausdruck „Morphin HCl" bedeutet im Rahmen der vorliegenden Erfindung Morphin HCl Trihydrat.

Der Ausdruck „Tramadol HCl" bedeutet im Rahmen der vorliegenden Erfindung Tramadol HCl Trihydrat.

Der Ausdruck „min." bedeutet Minute.

Der Ausdruck „UpM" bedeutet Umdrehungen pro Minute.

Beispiel 1

Herstellung von Zweischichttablette mit retardiertem Opioid und unretardiertem α-Agonisten

Bestandteil	Menge pro Tablette in mg
Morphin HCl	5,00
Clonidin HCl	0,30
Lactose	72,70
Hydroxyethylcellulose	11,00
Cetostearylalkohol	33,00
Talkum	1,00
Maisstärke	7,50
PVP 30	2,00
PVP CL	2,00
Magnesiumstearat	0,88
Total	135,88

Die hergestellten Zweischichttablette bestanden aus einer retardierten, den Wirkstoff Morphin HCl enthaltenden Schicht und einer unretardierten, den Wirkstoff Clonidin enthaltenden Schicht. Für das retardierte Granulat wurde Morphin HCl, ein Teil der Lactose, Hydroxyethylcellulose und Cetostearylalkohol in einem geeigneten Mischer verarbeitet. Die Mischung wurde auf 80° C erhitzt und granuliert. Das Granulat wurde nach dem Abkühlen gesiebt und mit Magnesiumstearat und Talkum vermischt.

Für das unretardierte Granulat wurde die restliche Lactose und Maisstärke mit einer Lösung aus Clonidin HCl, PVP 30 und gereinigtem Wasser in einem geeigneten Mischer granuliert. Dem getrockneten Granulat wurde Magnesiumstearat und PVP Cl hinzugemischt. Die beiden Granulate wurden zu Zweischicht-tabletten verpreßt.

Die in-vitro-Freisetzungsuntersuchung erfolgte in einer Blattrührerapparatur mit einem Volumen von 600 ml verdünnter Salzsäure, einem pH von 1,2 und einer Geschwindigkeit von 75 UpM. Die Untersuchung der Zweischichttablette lieferte über einen Zeitraum von 480 min. folgendes Freisetzungsprofil (Mittelwert n = 6).

- Freisetzung von Morphin HCl

Zeit in min.	Freigesetzte Menge in %
0	0
30	31,5
60	44,9
180	80,1
300	97,4
480	100

- Freisetzung von Clonidin HCl

Zeit in min.	Freigesetzte Menge in %
0	0
5	53,3
10	94,9
15	100
30	100
60	100

Beispiel 2

Herstellung von Zweischichttablette mit retardiertem Opioid und unretardiertem α-Agonisten

Bestandteil	Menge pro Tablette in mg
Morphin HCl	5,00
Clonidin HCl	0,10
Lactose	72,90
Hydroxyethylcellulose	11,00
Cetostearylalkohol	33,00
Talkum	1,00
Maisstärke	7,50
PVP 30	2,00
PVP CL	2,00
Magnesiumstearat	0,88
Total	135,88

Die hergestellten Zweischichttabletten bestanden aus einer retardierten, den Wirkstoff Morphin HCl enthaltenden Schicht und einer unretardierten, den Wirkstoff Clonidin enthaltenden Schicht.

Für das retardierte Granulat wurde Morphin HCl, ein Teil der Lactose, Hydroxethylcellulose und Cetostearyl-

alkohol in einem geeigneten Mischer verarbeitet. Die Mischung wurde auf 80° C erhitzt und granuliert. Das Granulat wurde nach dem Abkühlen gesiebt und mit Magnesiumstearat und Talkum vermischt.

Für das unretardierte Granulat wurde die restliche Lactose und Maisstärke mit einer Lösung aus Clonidin HCl, PVP 30 und gereinigtem Wasser in einem geeigneten Mischer granuliert. Dem getrockneten Granulat wurde Magnesiumstearat und PVP Cl hinzugemischt. Die beiden Granulate verpreßte man zu Zweischichttabletten.

Die in-vitro-Freisetzungsuntersuchung erfolgte in einer Blattrührerapparatur mit einem Volumen von 600 ml verdünnter Salzsäure, einem pH von 1,2 und einer Geschwindigkeit von 75 UpM. Die Untersuchung der Zweischichttablette lieferte über einen Zeitraum von 480 min. folgendes Freisetzungsprofil (Mittelwert n = 6).

- Freisetzung von Morphin HCl

Zeit in min.	Freigesetzte Menge in %
0	0
30	30,5
60	46,3
180	79,4
300	95,2
480	100

- Freisetzung von Clonidin HCl

Zeit in min.	Freigesetzte Menge in %
0	0
5	62,7
10	93,4
15	100
30	100
60	100

Beispiel 3

Herstellung von Zweischichttablette mit retardiertem Opioid und retardiertem α-Agonisten

Die hergestellten Zweischichttabletten bestanden aus einer retardierten Schicht mit dem Wirkstoff Tramadol HCl und einer weiteren retardierten Schicht die den Wirkstoff Clonidin HCL enthielt.

- Herstellung der ersten Schicht mit Tramadol HCl.

Bestandteil	Menge pro Tablette in mg
Tramadol HCl	50,00
Methylhydroxypropylcellulose 100000 mPa*s	80,00
Hochdisperses Siliciumdioxid	3,00
Mikrokristalline Cellulose	124,00
Magnesiumstearat	3,00
Total	260,00

Tramadol HCl wurde mit mikrokristalliner Cellulose, Methylhydroxypropylcellulose, einem Teil des hochdispersen Siliciumdioxids und Magnesiumstearat gemischt und zu Tabletten vorgepreßt. Hiernach wurden die Tab-

letten gebrochen gesiebt, mit dem restlichen Magnesiumstearat und hochdispersen Siliciumdioxid gemischt.

- Herstellung der zweiten Schicht mit Clonidin HCl.

Bestandteil	Menge pro Tablette in mg
Clonidin HCl	0,30
Lactose	20,00
Hydroxyethylcellulose	11,00
Cetostearylalkohol	33,00
Talkum	1,00
Magnesiumstearat	0,70
Total	71,00

Lactose und Hydroxyethylcellulose wurden in einem geeigneten Mischer vorgelegt und vermischt. Der Mischung wurde mit einer Lösung aus Clonidin HCl in Wasser durchfeuchtet. Nach der Trocknung vermischte man mit Cetostearylalkohol, erhitzte auf 80° C und granulierte anschließend. Das abgekühlte Granulat siebte man und versetzte mit Talkum und Magnesiumstearat und verpreßte die beiden Granulate zu Zweischichttabletten.

Die in-vitro-Freisetzungsuntersuchung erfolgte in einer Blattrührerapparatur mit einem Volumen von 600 ml verdünnter Salzsäure, einem pH von 1,2 und einer Geschwindigkeit von 75 UpM. Die Untersuchung der Zweischichttablette lieferte über einen Zeitraum von 600 min. folgendes Freisetzungsprofil (Mittelwert n = 6).

- Freisetzung von Tramadol HCl

Zeit in min.	Freigesetzte Menge in %
0	0
30	19,44
60	30,20
180	56,51
300	73,29
480	89,45
600	96,70

- Freisetzung von Clonidin HCl

Zeit in min.	Freigesetzte Menge in %
0	0
30	32,7
60	44,4
180	78,4
300	90,8
480	100
600	100

Beispiel 4

Herstellung einer Zweischichttablette mit retardiertem Opioid und α-Agonisten

Die hergestellten Zweischichttabletten bestanden aus einer retardierten Schicht mit dem Wirkstoff Tramadol HCl und einer weiteren retardierten Schicht die den Wirkstoff Clonidin HCL enthielt.

- Herstellung der ersten Schicht mit Tramadol HCl.

Bestandteil	Menge pro Tablette in mg
Tramadol HCl	50,00
Methylhydroxypropylcellulose 100000 mPa*s	80,00
Hochdisperses Siliciumdioxid	3,00
Mikrokristalline Cellulose	124,00
Magnesiumstearat	3,00
Total	260,00

Tramadol HCl wurde mit mikrokristalliner Cellulose, Methylhydroxypropylcellulose, einem Teil des hochdispersen Siliciumdioxids und Magnesiumstearat gemischt und zu Tabletten vorgepreßt. Hiernach wurden die Tabletten gebrochen gesiebt, mit dem restlichen Magnesiumstearat und dem hochdispersen Siliciumdioxid gemischt.

- Herstellung der zweiten Schicht mit Clonidin HCl.

Bestandteil	Menge pro Tablette in mg
Clonidin HCl	0,15
Lactose	20,15
Hydroxyethylcellulose	11,00
Cetostearylcellulose	33,00
Talkum	1,00
Magnesiumstearat	0,70
Total	71,00

Lactose und Hydroxyethylcellulose wurden in einem geeigneten Mischer vorgelegt und vermischt. Die Mischung durchfeuchtete man mit einer wässrigen Lösung aus Clonidin HCl. Nach der Trocknung wurde mit Cetostearylcellulose vermischt, auf 80° C erhitzt und anschließend granuliert. Das abgekühlte Granulat wurde gesiebt und mit Talkum und Magnesiumstearat vermischt und die beiden Granulate zu Zweischichttabletten verpreßt.

Die in-vitro-Freisetzungsuntersuchung wurde in einer Blattrührerapparatur mit einem Volumen von 600 ml verdünnter Salzsäure, einem pH von 1,2 und einer Geschwindigkeit von 75 UpM durchgeführt. Die Untersuchung der Zweischichttablette lieferte über einen Zeitraum von 600 min. folgendes Freisetzungsprofil (Mittelwert n = 6).

- Freisetzung von Tramadol HCl

Zeit in min.	Freigesetzte Menge in %
0	0
30	20,3
60	30,8
180	57,3
300	74,7
480	90,2
600	98,1

- Freisetzung von Clonidin HCl

Zeit in min.	Freigesetzte Menge in %
0	0
30	33,4
60	46,1
180	80,2
300	92,7
480	100
600	100

Beispiel 5

Herstellung von unterschiedlichen Pellet Arzneiformulierungen

5.1 Schnellfreisetzender Wirkstoff, der auf ein retardiertes Pellet aufgezogen wird

Auf retardierte Morphin-Pellets wurde als α-Agonist der Wirkstoff Clonidin mit Hilfe einer geeigneten Lackieranlage aufgetragen. Die hergestellten Pellets wurden in Kapseln gefüllt oder zu Tabletten verpreßt.

Die Bestandteile der retardierten Pellets enthielten:

Bestandteil	Menge pro Kapsel in mg
Morphinsulfat	10,00
Lactose	2,00
Saccharose und Maisstärke Mikrogranules USP 23-NF18	10,00
Polyethylenglykol 4000	2,50
Ethylcellulose	3,00
Talkum	0,15
Dibutylsebacat	0,70
Total	26,35

Neutrale Starterkerne wurden in einer Lackieranlage gegeben und mit einer ethanolischen Polyethylenglykol 4000 Lösung befeuchtet. Auf die feuchten Kerne wurde mehrfach ein Gemisch aus Morphinsulfat und Lactose aufgetragen und die Kerne getrocknet. Dieser Vorgang wurde solange wiederholt bis das Morphinsulfat/Lactose-Gemisch vollständig aufgetragen war.

Auf die so hergestellten Morphinpellets wurde in einer Lackieranlage eine Suspension aus Clonidin HCl, Hy-

droxypropylmethylcellulose, Polyethylenglykol 4000 und Propylenglykol aufgetragen. Der Auftrag hatte folgende Zusammensetzung:

Bestandteil	Menge pro Kapsel in mg
Clonidin HCl	0,30
Hydroxypropylmethylcellulose	4,000
Polyethylenglykol 4000	1,00
Propylenglykol	0,33
Total	26,35

Die Gesamtmenge pro Kapsel betrug 31,98 mg.

Die in-vitro-Freisetzungsuntersuchung wurden in einer Drehkörbchenapparatur mit einem Volumen von 600 ml verdünnter Salzsäure und einem pH von 1,2 und einer Geschwindigkeit von 100 UpM durchgeführt. Die Untersuchung der Formulierung lieferte über den Zeitraum folgendes Freisetzungsprofil(Mittelwert n = 6).

- Freisetzung von Morphinsulfat

Zeit in min.	Freigesetzte Menge in %
0	0
60	28,5
180	34,3
240	46,2
480	64,4
600	81,1
720	98,5

- Freisetzung von Clonidin Hcl

Zeit in min.	Freigesetzte Menge in %
0	0
5	50,3
10	93,9
15	100
30	100
60	100

5.2 Gemischte Pellets in Kapseln

- Herstellung der Tramadol Pellets

Bestandteil	Menge pro Kapsel in mg
Tramadol HCl	50,00
Niedrig substituierte Hydroxypropylcellulose	20,00
Mikrokristalline Cellulose	106,00
Calciumhydrogenphosphat	20,00
Hydroxypropylmethylcellulose	4,00
Aquacoat(Ethylcellulose)	20,00
Dibutylsebacat	5,00
Total	225,00

Tramadolhydrochlorid, mikrokristalline Cellulose, Calciumhydrogenphosphat und die niedrig substituierte Hydroxypropylcellulose wurden mit einer wässrigen Lösung aus Hydroypropylmethylcellulose durchfeuchtet und in einem Pharmatex 35 T Extruder durch eine 0,5 mm Lochscheibe extrudiert. Das Extrudat wurde in einem Spheromat gerundet, in der Wirbelschicht getrocknet und daran anschließend mit einer wässrigen Dispersion von Ethylcellulose und Dibutylsebacat retardiert überzogen.

- Herstellung von Clonidin Pellets

Bestandteil	Menge pro Kapsel in mg
Clonidin HCl	0,30
Mikrokristalline Cellulose	120,00
Niedrig substituierte Hydroypropylcellulose	20,00
Hydroxypropylmethylcellulose	4,00
Total	144,30

Mikrokristalline Cellulose und niedrig substituierte Hydroxypropylcellulose wurden mit einer wässrigen Lösung von Hydroxypropylmethylcellulose und Clonidin HCl durchfeuchtet. Die Mischung wurde mit einem Pharmatex 35 T Extruder durch eine 0,5 mm Lochscheibe extrudiert, in einem Spheromat gerundet und in der Wirbelschicht getrocknet. Die überzogenen Tramadol und Clonidin Pellets wurden in Kapseln gefüllt und zu Tabletten verpreßt.

Die in-vitro-Freisetzungsuntersuchung wurden in einer Drehkörbchenapparatur mit einem Volumen von 600 ml verdünnter Salzsäure, einem pH von 1,2 und einer Geschwindigkeit von 100 UpM durchgeführt. Die Untersuchung der Kapseln lieferte über den Zeitraum folgendes Freisetzungsprofil (Mittelwert n = 6).

- Freisetzung von Tramadol HCl

Zeit in min.	Freigesetzte Menge in %
0	0
120	13,0
240	31,0
480	57,0
600	71,0
720	100

- Freisetzung von Clonidin HCl

Zeit in min.	Freigesetzte Menge in %
0	0
5	75,1
10	96,3
15	96,8
30	96,9
60	97,0

Beispiel 6

Die Matrixtablette enthielt folgende Zusammensetzung

Bestandteil	Menge pro Tablette in mg
Morphin HCl	5,00
Clonidin HCl	0,30
Lactose	20,00
Hydroxyethylcellulose	11,00
Cetostearylalkohol	33,00
Talkum	1,00
Magnesiumstearat	0,70
Total	71,00

Morphin HCl, Lactose, Hydroxyethylcellulose und Cetostearylalkohol wurden vermischt. Die Mischung durchfeuchtete man mit wässriger Clonidin HCl. Die entstandene Mischung wurde getrocknet, hiernach auf 80° C erhitzt und granuliert. Nach dem Abkühlen wurde das Granulat gesiebt mit Magnesiumstearat gemischt und tablettiert.

Die in-vitro-Freisetzungsuntersuchung wurde in einer Blattrührerapparatur mit einem Volumen von 600 ml verdünnter Salzsäure, einem pH von 1,2 und einer Geschwin-

digkeit von 75 UpM durchgeführt. Die Untersuchung der Matrixtablette lieferte über einen Zeitraum von 480min. folgendes Freisetzungsprofil (Mittelwert n = 6).

- Freisetzung von Morphin HCl

Zeit in min.	Freigesetzte Menge in %
0	0
30	31,5
60	44,9
180	80,1
300	97,4
480	100

- Freisetzung von Clonidin HCl

Zeit in min.	Freigesetzte Menge in %
0	0
30	32,7
60	44,4
180	78,4
300	90,8
480	100

Beispiel 7

Herstellung einer Matrixtablette mit folgender Zusammensetzung:

Bestandteil	Menge pro Tablette in mg
Tramadol HCl	50,00
Clonidin HCl	0,20
Methylhydroxypropylcellulose Type 2208, 100000 mPa*s	85,00
Hochdisperses Siliciumdioxid	5,00
Calciumhydrogenphosphat	155,80
Magnesiumstearat	4,00
Total	300,00

Die Gesamtmenge an Ausgangsstoffen betrug 200 g. Die Bestandteile wurden gesiebt (0,63 mm), hiernach in einem kleinen Kubusmischer 10 Minuten gemischt und auf einer Korsch EK 0 Excentertablettenpresse zu Tabletten von 10 mm Durchmes-ser mit einem Wölbungsradius von 8,5 mm und einem mittleren Gewicht von 300 mg verpreßt.

Die in-vitro-Freisetzungsuntersuchung wurde in einer Blattrührerapparatur mit einem Volumen von 600 ml verdünnter Salzsäure, einem pH von 1,2 und einer Geschwindigkeit von 75 UpM durchgeführt. Die Untersuchung der Matrixtablette lieferte über einen Zeitraum von 480min. folgendes Freisetzungsprofil (Mittelwert n = 6).

-Freisetzung von Tramadol HCl

Zeit in min.	Freigesetzte Menge in %
0	0
30	22,6
60	35,2
180	52,4
300	78,2
480	86,3

- Freisetzung von Clonidin HCl

Zeit in min.	Freigesetzte Menge in %
0	0
30	23,2
60	36,8
180	51,3
300	79,2
480	87,7

Patentansprüche

1. Retardierte Arzneiformulierung, enthaltend eine Kombination aus einem Opioid oder einem physiologisch verträglichen Salz davon, einem α-Agonisten oder einem physiologisch verträglichen Salz davon und Lactose oder Calciumhydrogenphosphat mit oder ohne weitere pharmazeutische Hilfsstoffe.

2. Retardierte Arzneiformulierung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß Opioide aus der Gruppe von Morphin, Hydromorphon, Codein, Oxycodon, Dihydrocodein, Dextropropoxyphen, Buprenorphin, Levomethadon, Fentanyl, Sufentanil, Etorphin, Pentazocin, Tilidin, Tramadol, Levorphanol, Methadon, Dihydromorphin, Pethidin, Piritramid oder ein physiologisch verträgliches Salz davon verwendet wird.

3. Retardierte Arzneiformulierung nach Anspruch 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß als Opioid Morphin, Tramadol oder ein physiologisch verträgliches Salz davon verwendet wird.

4. Retardierte Arzneiformulierung gemäß den Ansprüchen 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß α-Agonisten aus der Gruppe von Clonidin, Guanfacin, Guanabenz, Lofexidin, Adrenalin, Methyldopa, Noradrenalin, Methoxamin, Oxymetazolin, Xylometazolin, Teryzolin, ST-91, Medetomidin, Dexmedetomidin, Agmatin, UK14,304, Para-Amino-Clonidin, U-47, 476A, DJ-741, ICI-106270, Xylazin, Talipexol (BHT-920), Lofexidin, Naphazolin, Tizanidin oder ein physiologisch verträgliches Salz davon verwendet wird.

5. Retardierte Arzneiformulierung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß als α-Agonisten Clonidin, Guanfacin oder ein physiologisch verträgliches Salz davon verwendet wird.

6. Retardierte Arzneiformulierung nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß die Formulierung oral, parenteral oder transdermal verabreicht wird.

7. Retardierte Arzneiformulierung nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß die Formulierung oral verabreicht wird.

8. Retardierte Arzneiformulierung nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß einer der beiden Wirkstoffe in retardierter Form vorliegt.

9. Retardierte Arzneiformulierung nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß das Opioid in retardierter Form vorliegt.

10. Retardierte Arzneiformulierung nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß beide Wirkstoffe in retardierter Form vorliegen.

11. Retardierte Arzneiformulierung nach einem der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß das Gewichtsverhältnis des Opioids bezogen auf den α-Agonisten 200 zu 1 bis 10 zu 1 beträgt.

12. Retardierte Arzneiformulierung nach einem der Ansprüche 1 bis 11, dadurch gekennzeichnet, daß das Gewichtsverhältnis des Opioids bezogen auf den α-Agonisten 100 zu 1 bis 10 zu 1 beträgt.

13. Retardierte Arzneiformulierung nach einem der Ansprüche 1 bis 12, dadurch gekennzeichnet, daß pharmazeutische Hilfsstoffe aus der Gruppe von Bindemitteln, Trägermaterialien, Füllstoffen, Zerfallsförderern, Schmiermitteln, Verdünnungsmitteln, Farbstoffen und/oder Mischungen davon verwendet werden.

14. Verwendung der retardierten Arzneiformulierung nach einem der Ansprüche 1 bis 13 zur Anwendung bei mittelschweren bis schweren akuten oder chronischen Schmerzzuständen.

Zusammenfassung

Retardierte Arzneiformulierungen, die eine Kombination aus einem Opioid oder einem physiologisch verträglichen Salz davon, einem α-Agonisten oder einem physiologisch verträglichen Salz davon und Lactose oder Calciumhydrogenphosphat mit oder ohne weitere pharmazeutische Hilfsstoffe enthalten, sowie deren Verwendung bei mittelschweren bis schweren akuten oder chronischen Schmerzzuständen.

71

REQUISITOS MÍNIMOS PARA ADMISIÓN/TRÁMITE

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 00002026 00000000 Folios: 72
Fecha (AMD): 2000-01-17 16:30:15
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 001 SOLICITUD
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

73

Patente de Invención ☐ **Modelo de Ut**

- ☐ 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

~~74~~ 72

INFORME DE PROTOCOLO

Expediente 0-2026

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

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

PRIMER EXAMEN DE FORMA

~~76~~ 73

430.
2000-01-18

EXPEDIENTE 0-2026

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

formade.344

Folio ~~76~~ 24

430
2000-02-24

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

PRIMER EXAMEN DE FORMA

CONCEPTO TECNICO 350
EXPEDIENTE 00 002.026
IPC A61K 31/485

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 [X] NO [ ] Contiene la identificación correcta del inventor (Art.8, Art.13-a).
SI [X] NO [ ] Contiene la identificación correcta del solicitante (Artículo 13-a).
SI [X] NO [ ] Contiene el resumen con el objeto o finalidad de la invención en forma correcta (Art.13-e).
SI [ ] NO [X] Contiene el título o nombre de la invención en forma correcta (Art.13-b).

SI [X] 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 /94).
SI [X] 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 [X] 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 [X] Contiene el extracto y cumple con los requisitos para publicación (Art.14-c junto con el literal c) del artículo 4 del Dto. 117 /94).
SI [-] NO [-] Contiene el arte final del dibujo característico y cumple con los requisitos (Art.14-c junto con el literal c) del artículo 4 del Dto. 117 /94).
SI [ ] NO [X] 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 [X] 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 [X] CUMPLE LOS REQUISITOS TÉCNICOS

OBSERVACIONES Y OTROS: SI [X] NO [ ] ver hoja(s) anexa(s)

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

EXAMINADOR TECNICO DE PATENTES
202007

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Folio 77 75

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

PRIMER EXAMEN DE FORMA

CONCEPTO TECNICO 350
EXPEDIENTE 00 002.026
IPC A 61 K 31/485

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

1. El título debe mencionar el tipo químico que caracteriza a los compuestos que contienen las composiciones inventadas. Hacer la aclaración necesaria.

2. No se pueden reivindicar un alfa-agonista y un opioide sino que se deben mencionar concretamente cuáles son los compuestos que se quieren proteger, mediante su nombre químico porque en la forma en que está escrita la reivindicación cubre un grupo muy amplio de compuestos sin relación química entre sí. Hacer las precisiones necesarias.

3. De a cuerdo con las modificaciones en el título y el capítulo reivindicatoriuo, adjuntar nuevo extracto para publicación, tarjeta del archivo temático y tarjeta de propietarios.

EXAMINADOR TECNICO DE PATENTES
202007

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

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

~~78~~ 21

430
200-302

EXPEDIENTE 0-2026

AUTO 0076

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 2 0 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