Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

INVENTA...
Organización CSA Ltda

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

21. **EXPEDIENTE No.** 0-2028

54. **TITULO** "PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE GLOBULOS CON UN CONTENIDO >=50% EN PESO DE SUSTANCIA ACTIVA FARMACEUTICA"

51. **CLASIFICACION INTERNACIONAL** A61K 9/22
11 9/24

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

(FORMA P 10)

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD DE

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
VTE Radicacion : 00002028 00000000 Folios: 47
VCI Fecha (AMD): 2000-01-17 16:31:56
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 001 SOLICITUD
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

00 2028

DATOS DEL SOLICITANTE

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

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. Iris Ziegler

Identificación:

Dirección: In den Atzenbenden 54, D-52080 Aachen y Im Dickenbrunch 6, D-52159 Rott-Roetgen, Alemania

Ciudad: Aachen y Rott-Roetgen Teléfono 59 82 4024002

DATOS DE LA PATENTE DE INVENCION

(54) Título de la Invención: **"PROCEDIMIENTO DE PREPARACIÓN DE GLOBULOS CON UN CONTENIDO >=50% EN PESO DE SUSTANCIA ACTIVA FARMACÉUTICA"**

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

(33) País	(32) Fecha	(31) No. Solicitud
DE	18-01-99	19901692.5

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 de preparación de glóbulos que contienen 50% en peso o más de una sustancia farmacéutica de hidrosolubilidad ≥ 0,5 g/ml por granulación en fase acuosa de la mezcla que contiene la sustancia activa, extrusión, redondeado y secado de los granulados húmedos, utilizando unaa mezcla de sustancia activa que está compuesta por:

A) al menos 50% en peso de al menos una sustancia activa con hidrosolubilidad ≥ 0,5 g/ml

B) como máximo 50% en peso de una combinación de:

a) una celulosa microcristalina con una granulometría granulometría promedio de 10-25 μm.

siendo la relación ponderal de a):b) de 4:6 a 6:4.

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 19901692.5 de fecha 18-01-99	☒
Nota: Debe presentarse dentro de los tres (3) meses, contados a partir de la fecha de radicación de la solicitud posterior	
Traducción Simple No. 7348 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 según formatc	☒
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

2.

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 00002028 00000000 Folios: 47
Fecha (AMD): 2000-01-17 16:31:56
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 001 SOLICITUD
NIT : 800178 Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 99 - 68,629
FECHA : DICIEMBRE 14 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	957840	14/12/1999	2,269,200.00

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

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	553,000.00
		TOTAL :	553,000.00

SON: QUINIENTOS CINCUENTA Y TRES MIL PESOS

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

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

NIT : 899178059-2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 00002028 00000000 Folios: 47
Fecha (AMD): 2000-01-17 16:31:56
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 001 SOLICITUD
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 00 - 922
FECHA : ENERO 6 DE 2000

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

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00324-9	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
PAGADURIA

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

Procedimiento de preparación de glóbulos que contienen 50% en peso o más de una sustancia farmacéutica de hidrosolubilidad ≥ 0,5 g/ml por granulación en fase acuosa de la mezcla que contiene la sustancia activa, extrusión, redondeado y secado de los granulados húmedos, utilizando unaa mezcla de sustancia activa que está compuesta por:

A) al menos 50% en peso de al menos una sustancia activa con hidrosolubilidad ≥ 0,5 g/ml

B) como máximo 50% en peso de una combinación de:

a) una celulosa microcristalina con una granulometría promedio de 15-25 μm,

y

b) una hidroxipropilcelulosa de baja sustitución con una granulometría promedio de 10-25 μm.

siendo la relación ponderal de a):b) de 4:6 a 6:4.

La invención se refiere a un procedimiento para la preparación de glóbulos con una concentración de hasta 90% en peso de una sustancia activa farmacéutica de solubilidad en agua extremadamente alta, por extrusión por vía húmeda y esferonización subsiguiente.

La extrusión seguida por esferonización es un método conocido desde hace mucho tiempo para la preparación de granulados de forma y granulometría definidas, que también ha adquirido gran importancia para la preparación de glóbulos farmacéuticos (J.W.Conine y colaboradores Drug & Cosmetic ind. 106, 38-41 (1970). Aquí también se ha descrito el procesamiento de numerosas sustancias activas farmacéuticas dado que esta forma de administración multiparticulada frecuentemente se prefiere a la forma medicamentosa monolítica debido a su mejor biodisponibilidad, seguridad medicamentosa y confiabilidad de su eficacia. Además existe una amplia bibliografía que se ocupa de la optimización de los parámetros de fabricación, la influencia de la composición de la formulación y las diferencias entre los diferentes tipos de extrusor, así como los fundamentos de la extrusión y esferonización (L.Hellen y colaboradores, Int. J. Pharm, 95, 197-204 y 205-216 (1993); L. Baert y colaboradores, Int. J. Pharm, 96, 225-229 (1993) y Int. J. Pharm., 81, 225-233 (1992) y Int. J. Pharm. 97, 79-92 (1993), K. Thoma y colaboradores, Drug Dev. Ind. Pharm., 24(5), 401-411 (1998)).

ticas de alta solubilidad en agua, es decir aquellas que tienen hidrosolubilidad ≥ 0,5 g/ml, preferiblemente ≥ 1 g/ml, que pueden prepararse mediante el procedimiento de extrusión por vía húmeda en fase acuosa y que convenientemente no solo presenten una granulometría muy definida y muy buen redondeado, sino que también tengan una distribución granulométrica relativamente estrecha.

Este problema se resuelve mediante el procedimiento de la presente invención para la preparación de glóbulos que contienen 50% en peso o más de una sustancia activa farmacéutica con una hidrosolubilidad ≥ 0,5 g/ml por granulación de la mezcla que contiene la sustancia activa con agua, extrusión, redondeado y secado de los glóbulos húmedos y que se caracteriza porque la mezcla conteniendo la sustancia activa está compuesta por

A) al menos 50% en peso, y preferiblemente al menos 65% en peso de al menos una sustancia activa con una hidrosolubilidad > 0,5 g/ml, preferiblemente > 1 g/ml, y

B) como máximo 50% en peso, y preferiblemente como máximo 35% en peso de una combinación de

   a) celulosa microcristalina con una granulometría promedio de 15 - 25 μm determinada por rfracción láser (Malvern Master Sizer)

y

   b) hidroxipropilcelulosa de baja sustitución con una granulometría promedio en el orden de 10 a 25 μm

medida con ayuda de refracción láser,

siendo la relación ponderal de a) : b) de 4:6 hasta 6:4, incorporándose la mezcla solamente la cantidad indispensable de agua para conferirle plasticidad suficiente para la extrusión y esferonización.

Con el procedimiento de la presente invención pueden prepararse glóbulos que contienen hasta 90% en peso de una sustancia activa de hidrosolubilidad extremadamente elevada, por ejemplo una hidrosolubilidad de al menos 0,5 g/ml, por ejemplo clorhidrato de tramadol (>3,0 g/ml), clorhidrato de cloropromacina (2,5 g/ml), metamizol Na (>1 g/ml), clorhidrato de difenhidramina (860 mg/ml).

Para la preparación según la presente invención es esencial que los excipientes utilizados, a saber, celulosa microcristalina e hidroxipropilcelulosa de baja sustitución tengan una granulometría promedio determinada y se encuentren en una relación ponderal relativa determinada. Así, por ejemplo, se utilizará una celulosa microcristalina con una granulometría promedio de 15 - 20 μm, como por ejemplo, los productos de las demonimaciones comerciales Avicel™PH105 o Emcocel SP.15™, o hidroxipropilcelulosa de baja sustitución con una granulometría promedio de 10-25 μm, como por ejemplo los productos conocidos bajo las denominaciones comerciales I-HPC LH 31™, I-HPC LH 32™ o I-HPC LH 41™, preferiblemente con una granulometría promedio ≤ de μm (por ejemplo I-HPC LH 32™, I-HPC

LH 30™ o I-HPC LH 41™) y una concentración de hidroxipropilo de 10 a 13%, (producto conocido bajo la denominación comercial de I-HPC LH 31).

Los ensayos comparativos demuestran que al utilizar la celulosa microcristalina que hasta ahora era preferentemente usada, con una granulometría de aproximadamente 50 µm, en la preparación de glóbulos con sustancia activa de alta hidrosolubilidad, tal como clorhidrato de tramadol, y mediante extrusión por vía húmeda, solamente pueden prepararse con rendimiento adecuado glóbulos con una concentración máxima de sustancia activa de 40-45% en peso. Con mayores concentraciones de sustancia activa el resultado era aglomeración o varillas extruídas, apenas redondeables con alta proporción de polvo, de acuerdo a la cantidad de agua. Imprevisiblemente, fue posible obviar este inconveniente mediante los excipientes que se utilizan según la presente invención.

La proporción de estos excipientes en la mezcla de sustancia activa debe ser de 10 a 50% en peso, preferiblemente 20 a 30% en peso, prefiriéndose una relación de celulosa microcristalina a hidroxipropilcelulosa de baja sustitución de 4:6 hasta 6:4, preferiblemente 1:1 y con particular preferencia 5,1:4,9.

Los demás parámetros del proceso son conocidos para peritos en estas artes, tales como regulación de la duración, velocidad y carga durante la esferonización en función de la

concentración y humedad de los productos extruidos, la selección del tipo de extrusor y los parámetros de esferonización.

Los glóbulos preparados por el procedimiento según la presente invención en principio no tienen retardo de liberación para las sustancias activas de alta hidrosolubilidad incorporadas. Sin embargo, a pesar de la elevada fuerza de expansión de la hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, incluso después de la liberación de sustancia activa y una permanencia de varias horas en medios fisiológicos de liberación no evidencian disgregación. Por lo tanto son sustratos ideales para el recubrimiento con revestimientos funcionales, por ejemplo revestimientos retardantes o resistentes a jugos gástricos. También es posible la compresión de los glóbulos revestidos para obtener tabletas de glóbulos de rápida disgregación, eventualmente en combinación con glóbulos no revestidos como dosis inicial. La ventaja de la formulación reside en la incorporación de elevadas cantidades de sustancia activa a pesar de su elevada hidrosolubilidad. Esto permite administrar altas dosificaciones de la sustancia activa en forma de pequeñas cápsulas o tabletas que generalmente son de más fácil ingestión para los pacientes.

Por lo tanto otro objeto de la presente invención es un procedimiento para la preparación de glóbulos con revestimientos retardantes y/o resistentes a jugos gástricos, eventualmente comprimidos en forma de tabletas o cargadas en cápsulas,

siendo aplicados los correspondientes revestimientos sobre los glóbulos según la presente invención, después de su preparación.

Como materiales de revestimiento son adecuados todos los materiales de revestimiento farmacéuticamente inocuos conocidos para peritos en estas artes. Preferiblemente, se utilizan como material de revestimiento polímeros naturales, eventualmente modificados, o sintéticos. Estos polímeros son por ejemplo éteres de celulosa o resinas acrílicas. Con particular preferencia se utilizan derivados de celulosa insolubles o hinchables en agua tales como alquilcelulosa, preferiblemente etilcelulosa o resinas acrílicas insolubles en agua, tales como ácido poliacrílico o polimetacrílico y/o sus derivados, así como sus sales, amidas o ésteres. También pueden usarse como material de revestimiento ceras insolubles en agua.

Estos materiales son conocidos en el arte, por ejemplo, Bauer, Lehmann, Osterwald, Rothgang "Formas medicamentosas revestidas", Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart, 1998, página 69 ff., y se incorporan a la presente a título de referencia.

Además de las ceras y polímeros insolubles en agua también pueden utilizarse preferiblemente para la regulación del régimen de liberación de sustancia activa hasta 30% en peso de polímeros no retardantes, preferiblemente hidrosolubles como por ejemplo polivinilpirrolidona o derivados de celulosa

hidrosolubles, tales como hidroxietilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, o hidroxipropilcelulosa, eventualmente en combinación con plastificantes convencionales.

Además del revestimiento retardante las composiciones de sustancia activa también pueden tener otros revestimientos.

Uno de estos revestimientos puede estar constituido por ejemplo, por un material diferente del material que constituye el revestimiento retardante, como capa separadora no retardante sobre la superficie del sustrato.

Como materiales de revestimiento para esta capa separadora se utilizan preferiblemente éteres de celulosa, polividona, poliacrilatos o también sustancias naturales poliméricas.

También es posible constituir el revestimiento adicional, preferiblemente encima del revestimiento retardante, a base de la sustancia activa de los sustratos o una sustancia activa distinta, de la cual se libera esta sustancia activa sin retardo, después de la administración por vía oral. Mediante este revestimiento de múltiples capas puede obtenerse después de la administración de la composición muy rápidamente una dosis inicial para la terapéutica de ataque, manteniéndose el nivel de resistencia activa por la liberación retardada subsiguiente de la sustancia activa. Como material de revestimiento pueden utilizarse materiales farmacéuticamente inocuos en combinación con la sustancia activa inicial, por ejemplo éteres de celulosa, polividona o poliacrilato.

Además los glóbulos pueden presentar además del revestimiento retardante otros revestimientos que se disuelven en función del pH. Así puede lograrse, por ejemplo, que al menos una parte de los glóbulos de una composición pasen por el tracto gástrico sin liberación y que la sustancia activa recién sea liberada en el tracto intestinal.

Ejemplos

Ejemplo 1:

Preparación de glóbulos de clorhidrato de tramadol con una concentración de sustancia activa de 55% en peso.

Celulosa microcristalina con granulometría promedio de 20 μm (Avicel PH 105)	1150 g
Hidroxipropilcelulosa de baja sustitución (1-HPC LH 31) de granulometría promedio 20 μm	1100 g
Tramadol-HCl	2750 g

La sustancia activa y los excipientes se mezclan primeramente durante 10 minutos en un granulador Diosna P25 y luego se granulan durante 10 minutos con 2100 g de agua purificada. El granulado húmedo se extruye en un extrusor del tipo NICA E140 con una matriz perforada de 1 x 2 mm y luego se redondea a 900 min^{-1} y una carga de 3 kg durante 10 minutos en un esferonizador del tipo NICA S450. Los glóbulos húmedos se secan en estufa durante la noche a 45°C y luego se envasan.

El análisis granulométrico se llevó a cabo con 100 g de

glóbulos en una torre vibratoria de tamices de la empresa Fritsch (10 min) y tamices de análisis con abertura de malla de 630 µm hasta 2000 µm. Los residuos sobre los diferentes tamices se determinaron por pesada y los pesos obtenidos de las distintas fracciones tamizadas se acotan en % en peso con relación a la muestra total. Las proporciones de fracciones indicadas resultan de n = 3 análisis granulométricos.

Fracción tamizada en µm	Peso %
< 800	3
800 - 1250	94
1250 - 1400	3

El rendimiento en glóbulos redondos con una granulometría de 800 a 1250 µm es de 94%

Ejemplo 2:

Preparación de glóbulos de clorhidrato de tramadol con 70% en peso de sustancia activa.

Celulosa microcristalina Granulometría promedio 20 µm (Avicel PH 105)	77,5 g
Hidroxipropilcelulosa de baja sustitución granulometría promedio 20 µm (I-HPC LH 31)	72,5 g
Tramadol HCl	350,0 g

La preparación de los glóbulos se llevó a cabo análogamente a lo indicado en el Ejemplo 1. El mezclado de los polvos y la granulación se llevó a cabo con 108 g de agua purificada en un mezclador Kenwood Chef. Se extruyó con una matriz perforada de 1,2 x 2,4 mm y se esferonizó con una carga del esferonizador de aproximadamente 600 g. El análisis granulométrico de los glóbulos se llevó a cabo en la forma indicada en el Ejemplo 1.

Fracción tamizada en μm	% en peso
< 1000	1
1000 - 1600	98
1600 - 2000	1

El rendimiento en glóbulos redondos de una granulometría de 1000 - 1600 μm era de 98%.

Ejemplo 3:

Preparación de glóbulos de clorhidrato de tramadol con 90% en peso de sustancia activa.

Celulosa microcristalina (Emcocel SP 15) granulometría promedio 15 μm	27,5 g
Hidroxipropilcelulosa de baja sustitución granulometría promedio 20 μm (I-HPC LH 31)	22,5 g
Tramadol HCl	450,0 g

La granulación se llevó a cabo con 70 g de agua purificada y por lo demás la preparación y análisis de los glóbulos se

realizó análogamente a lo indicado en el Ejemplo 2.

Fracción granulométrica en µm	% en peso
< 1000	2
1000 - 1600	90
1600 - 2000	8

El rendimiento en glóbulos redondos de una granulometría de 1000 - 1600 µm era de 90%.

Ejemplo 4:

Preparación de glóbulos de metamizol sódico con 80% en peso de sustancia activa.

Celulosa microcristalina (Avicel PH 105) granulometría promedio 20 µm	100,0 g
Hidroxipropilcelulosa de baja sustitución granulometría promedio 10 µm (I-HPC LH 41)	100,0 g
Metamizol-Na	800,0 g

La granulación se llevó a cabo en 200 g de agua purificada, para la extrusión se utilizó una matriz perforada de 1 x 2 mm y la carga del esferonizador era de 1200 g. Por lo demás la preparación y ensayo de los glóbulos se llevó a cabo análogamente a lo indicado en el Ejemplo 2.

Fracción granulométrica en µm	% en peso
< 800	2
800 - 1250	95
1200 - 2000	3

El rendimiento en glóbulos redondos de una granulometría de 800 - 1250 μm era de 95%.

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:

R E I V I N D I C A C I O N E S

1.- Procedimiento de preparación de glóbulos con un contenido ≥ 50% en peso de sustancia activa farmacéutica de hidrosolubilidad ≥ 0,5 g/ml por granulación en fase acuosa de la mezcla que contiene la sustancia activa, extrusión, redondeado y secado de los granulados húmedos, CARACTERIZADO porque la mezcla que contiene la sustancia activa está compuesta por:

A) al menos 50% en peso de al menos una sustancia activa con una hidrosolubilidad > 0,5 g/ml

B) como máximo 50% en peso de una combinación de

a) una celulosa microcristalina con una granulometría promedio de 15 - 20 μm,

y

b) hidroxipropilcelulosa de baja sustitución con una granulometría promedio de 10 - 25 μm,

siendo la relación ponderal de a):b) de 4:6 hasta 6:4, e incorporándose a la mezcla solamente la cantidad de agua indispensable para obtener una plasticidad suficiente para la extrusión y esferonización.

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, CARACTERIZADO porque la relación ponderal de a) a b) es 1:1.

3.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 ó 2, CARACTERIZADO porque la sustancia activa es clorhidrato de tramadol con una hidrosolubilidad > 3,0 g/ml, metamizol-Na o clorhidrato de difenhidramina, cada una de éstas con una

hidrosolubilidad de 1 g/ml.

4.- Procedimiento según una o varias de las reivindicaciones 1 a 3, CARACTERIZADO porque se preparan glóbulos con una proporción de sustancia activa hasta 90% en peso.

5.- Procedimiento según una o varias de las reivindicaciones 1 a 4, CARACTERIZADO porque los glóbulos son provistos de un revestimiento retardante y/o un revestimiento resistente a jugos gástricos.

6.- Procedimiento según una o varias de las reivindicaciones 1 a 5, CARACTERIZADO porque los glóbulos son envasados en cápsulas o comprimidos en forma de tabletas.

7.- Procedimiento según la reivindicación 1, CARACTERIZADO porque la mezcla contiene al menos 65% en peso de la componente A) y como máximo 35% en peso de la combinación B).

26
23

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 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.

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
Colocada exactamente con el original
25 JUL 1997

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. 7348

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 01 692.5, 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

"Procedimiento para la preparación de glóbulos con un contenido de hasta 90% en peso de un ingrediente farmacéuticamente activo"

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

LUZ [illegible] GA DE [illegible]
[illegible] INTER[illegible] OFICIAL
Resolución [illegible]

28
25

La solicitud recibió provisionalmente en la Oficina Alemana de Marcas y Patentes provisionalmente el símbolo A 61 J 3/06 de la Clasificación Internacional de Patentes.

Munich, 26 de octubre de 1999

Oficina Alemana de Marcas y Patentes

El Presidente

(p.e.) Fdo.: firma ilegible

Nietied

(Cinta y sello de oblea)

Número de expediente: 199 01 692.5

LUZ [illegible]AGA DE [illegible]ERBER
JEFA DIVISIÓN [illegible]TE OFICIAL
Resolución No.599 [illegible]

Solicitud de patente de Grünenthal GmbH, D-52078 Aachen

(expediente propio: G 2805)

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento de preparación de glóbulos con un contenido de ≥ 0,5 g/ml de un ingrediente farmacéuticamente activo de una hidrosulubilidad ≥ 0,5 g/ml mediante granulación acuosa de la mezcla que contiene el ingrediente activo, extrusión, redondeado y secado del granulado húmedo, caracterizado porque la mezcla que contiene el ingrediente activo está compuesta

A) al menos 50% en peso de un ingrediente activo con una hidrosulubilidad ≥ 0,5 g/ml

B) máximo 50% en peso de una combinación de

a) una celulosa microcristalina con una granulometría promedio de 15 - 20 µm,

y

b) hidroxipropilcelulosa de baja sustitución con una granulometría promedio de 10 - 25 µm,

...UA ARMACA DE H...RBH
...DUC... E INTER... OFICIAL
Resolucion No.5...

encontrándose la relación de peso de a):b) en un rango de 4:6 hasta 6:4, e incorporándose a la mezcla solamente la cantidad de agua indispensable para obtener una plasticidad suficiente para la extrusión y la esferonización.

2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la relación de peso de a) a b) es 1:1.

3. Procedimiento según las reivindicaciones 1 o 2, caracterizado porque como ingrediente activo se emplea clorhidrato de tramadol con una hidrosolubilidad > 3,0 g/ml, metamizol-Na o clorhidrato de difenhidramina, cada una de éstos con una hidrosolubilidad de 1 g/ml.

4. Procedimiento según una o varias de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque los glóbulos se preparan con una proporción de ingrediente activo hasta 90% en peso.

5. Procedimiento según según una o varias de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque los glóbulos rojos están provistos de un revestimiento

...RIAGA DE ...R.E.F.
...E INTEGRO ...O OFICIAL
Resolución No 590 ...

retardante y/o un revestimiento resistente a los jugos gástricos.

6. Procedimiento según según una o varias de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque los glóbulos se envasan en cápsulas o se prensan en forma de tabletas.

7. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la mezcla contiene al menos 65% en peso del componente A) y máximo 35% en peso de la combinación B).

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 HERBERT
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
Resolucion No.599

LUZ ARRIAGA DE HERBERT
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
Resolucion No.599

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

32

29

Bescheinigung

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

"Verfahren zur Herstellung von Pellets mit einem Gehalt von bis zu 90 Gew.% eines pharmazeutischen Wirkstoffes"

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 J 3/06 der Internationalen Patentklassifikation erhalten.

München, den 26. Oktober 1999

Deutsches Patent- und Markenamt

Der Präsident

Im Auftrag

Aktenzeichen: 199 01 692.5

Nietied

A 9161
06.90
11/98

Patentanmeldung der Grünenthal GmbH, D-52078 Aachen
Eigenes Zeichen: G 2805

Verfahren zur Herstellung von Pellets mit einem Gehalt von bis zu 90 Gew.% eines pharmazeutischen Wirkstoffes

Die vorliegende Erfindung betrifft Verfahren zur Herstellung von Pellets mit einem Gehalt von bis zu 90 Gew.% eines pharmazeutischen Wirkstoffes mit extrem hoher Wasserlöslichkeit durch wässrige Feuchtextrusion und anschließende Spheronisation.

Die Extrusion und anschließende Spheronisation ist eine seit langem bekannte Methode zur Herstellung von Granulaten mit definierter Form und Korngröße, die auch große Bedeutung für die Herstellung pharmazeutischer Pellets gewonnen hat (J.W. Conine et al., Drug & Cosmetic ind. 106, 38-41 (1970)). Dabei ist auch die Verarbeitung zahlreicher pharmazeutischer Wirkstoffe beschrieben worden, da solche multipartikulären Darreichungsform wegen einer besseren Bioverfügbarkeit, Arzneimittelsicherheit

und Zuverlässigkeit der Wirkung oft der monolithischen Arzneiform vorgezogen werden. Darüber hinaus existiert umfassende Literatur, die sich mit der Optimierung der Herstellungsparameter, dem Einfluß der Rezepturzusammensetzung und den Unterschieden zwischen verschiedenen Extrudertypen, sowie mit den Grundlagen der Extrusion/Spheronisation beschäftigt (L. Hellen et al., Int. J. Pharm, 95, 197-204 und 205-216 (1993); L. Baert et al. Int. J. Pharm, 96, 225-229 (1993) and Int. J. Pharm., 81, 225-233 (1992) and Int. J. Pharm., 97, 79-92 (1993); K. Thoma et al. Drug Dev. Ind. Pharm., 24 (5), 401-411 (1998)).

Der Vorteil der Extrusion/Spheronisation zur Herstellung von Pellets gegenüber der Aufbaupelletisierung besteht u. a. in einer höheren Verdichtung der Pellets. Deshalb lassen sich mit der genannten Methode homogene Pellets mit hoher Wirkstoffbeladung, d. h. einer Wirkstoffbeladung bis zu 90 Gew.% erzielen. Zudem sind die durch Extrusion/Spheronisation hergestellten Pellets nicht nur dichter, sondern weisen auch eine geringere Porösität der Pelletoberfläche auf, so daß die Auftragsmenge für funktionelle Filme deutlich reduziert werden kann und gleichmäßigere Freisetzungsprofile erzielt werden können (G. Zhang et al., Drug Dev. Ind. Pharm., 16 (7), 1171-1184 (1990)). Daher ist die Herstellung von Pellets, insbesondere für die Herstellung von hochdosierten Pellets, die mit Retardüberzügen versehen werden, durch Extrusion/Spheronisation, bevorzugt.

Neben der sogenannten Schmelzextrusion ist die Extrusion mit Wasser angefeuchteter Granulate eine der häufigsten Extrusionsmethode. Die Wirkstoffe werden dabei gemeinsam mit den Hilfsstoffen unter Zusatz von Wasser granuliert und anschließend extrudiert, bevor die Extrudate in einem Spheroniser gerundet und getrocknet werden. Diese Methode hat gegenüber der Schmelzextrusion den Vorteil, daß unerwünschte Wärmebelastung der Wirkstoff-haltigen Mischungen vermieden wird.

Während durch die Schmelzextrusion Pellets mit einer bis zu 90 Gew.% hohen Wirkstoffbeladung auch für gut bis sehr gut wasserlösliche Wirkstoffe (WO96/14059) hergestellt werden können, hängt die Grenze der Wirkstoffbeladung von Pellets, hergestellt nach der wässrigen Extrusionsmethode ganz entscheidend vom Ausmaß der Wasserlöslichkeit des Wirkstoffes ab. So werden z. B. für wenig bis schlecht wasserlösliche Wirkstoffe Pellets mit Wirkstoffgehalten über 80 Gew.% beschrieben, wobei die Pellets trotz des geringen Hilfsstoffanteils noch ausreichend rund sind und eine enge Korngrößenverteilung aufweisen können (G.A. Hileman et al., Drug Dev. Ind. Pharm., 19(4), 483-491 (1993)). Anerkanntes Fachwissen ist jedoch, daß je besser die Wasserlöslichkeit der Wirkstoffe ist, desto weniger Wirkstoff kann in die Pellets eingebaut werden (J.M Newton et al., Pharm. Research, 509-514 (1998); P.H. Harrison , J. Pharm. Pharmacol., 37, 686-691 (1985)). Dementsprechend sind für gut wasserlösliche Wirkstoffe mit einer Wasserlöslichkeit bis 0,3 g/ml in der Regel nur Pellets mit einem Wirkstoffgehalt von maximal 60 Gew.% mit Hilfe der wässrigen Feuchtextrusion gut herstellbar.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung war es daher, Pellets von sehr gut wasserlöslichen, pharmazeutischen Wirkstoffen, d. h. solchen mit einer Wasserlöslichkeit $\geq$ 0,5 g/ml, vorzugsweise $\geq$ 1 g/ml, zur Verfügung zu stellen, die mit Hilfe des wässrigen Feuchtextrusionsverfahrens hergestellt werden und vorteilhafterweise nicht nur eine definierte Korngröße und sehr gute Rundung, sondern auch ein relativ enges Kornspektrum aufweisen.

Diese Aufgabe wird durch die erfindungsgemäßen Verfahren zur Herstellung von Pellets enthaltend $\geq$ 50 Gew.% eines pharmazeutischen Wirkstoffs mit einer Wasserlöslichkeit $\geq$ 0,5 g/ml durch Granulation der wirkstoffhaltigen Mischung mit Wasser, Extrusion, Rundung und Trocknung der feuchten Pellets gelöst, die dadurch gekennzeichnet sind, daß die wirkstoffhaltige Mischung aus

A) wenigstens 50 Gew.%, vorzugsweise wenigstens 65 Gew.%, wenigstens eines Wirkstoffs mit einer Wasserlöslichkeit > 0,5 g/ml, vorzugsweise > 1 g/ml, und

B) höchstens 50 Gew.%, vorzugsweise höchstens 35 Gew.% der Kombination aus

a) mikrokristalliner Cellulose mit einer mittleren Teilchengröße von 15 – 25 µm bestimmt durch Laserbeugung (Malvern Master Sizer)
und

b) niedrig substituierter Hydroxypropylcellulose mit einer mittleren Teilchengröße im Bereich von 10 – 25 µm, gemessen mit Hilfe der Laserbeugung, besteht,

wobei das Gewichtsverhältnis von a) : b) im Bereich von 4:6 bis 6:4 liegt, und in die Mischung nur soviel Wasser eingearbeitet wird, daß diese ausreichende Plastizität zur Extrusion und Sphäronisation hat.

Mit dem erfindungsgemäßen Verfahren können Pellets hergestellt werden, die bis zu 90 Gew.% eines Wirkstoffes mit extrem hoher Wasserlöslichkeit, d. h. einer Wasserlöslichkeit von wenigstens 0,5 g/ml, wie z. B. Tramadolhydrochlorid (> 3,0 g/ml), Chlorpromazinhydrochlorid (2,5 g/ml), Metamizol-Na (>1 g/ml), Diphenhydraminhydrochlorid (860 mg/ml) hergestellt werden.

Für die erfindungsgemäße Herstellung ist wesentlich, daß die zum Einsatz kommenden Hilfsstoffe, nämlich mikrokristalline Cellulose und niedrig substituierte Hydroxypropylcellulose, eine bestimmte mittlere Teilchengröße haben und in einem bestimmten Gewichtsverhältnis zueinander eingesetzt werden. So ist eine mikrokristalline Cellulose mit einer mittleren Teilchengröße von 15 – 20 µm, wie z. B. Avicel^{TM}PH105 oder Emcocel SP 15^{TM}, oder niedrig substituierte Hydroxypropylcellulose mit einer mittleren Teilchengröße im Bereich von 10 – 25 µm, wie z. B. l-HPC

setzungsmedien keinen Zerfall. Sie sind daher ideale Substrate für das Überziehen mit funktionellen Überzügen, wie z. B. Retardüberzügen oder magensaftresistenten Überzügen. Eine Verpressung der überzogenen Pellets zu schnell zerfallenden Pellettabletten, eventuell in Kombination mit nicht überzogenen Pellets als Initialdosis, ist ebenfalls möglich. Der Vorteil der Formulierung liegt dabei in dem Einbau hoher Wirkstoffmengen trotz deren hoher Wasserlöslichkeit. Dadurch lassen sich hohe Dosierungen des eingearbeiteten Wirkstoffes in Form von kleinen Kapseln oder Tabletten verabreichen, die für den Patienten in aller Regel angenehmer einzunehmen sind.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind daher auch Verfahren zur Herstellung von Pellets mit retardierten und/oder magensaftresistenten Überzügen, gegebenenfalls zu Tabletten verpreßt oder in Kapseln abgefüllt, indem die erfindungsgemäß hergestellten Pellets nach ihrer Herstellung mit entsprechenden Überzügen versehen werden.

Als Überzugsmaterialien sind alle pharmazeutisch unbedenklichen Überzugsmaterialien geeignet, die dem Fachmann bekannt sind. Vorzugsweise werden natürliche, gegebenenfalls modifizierte oder synthetische Polymere als Überzugsmaterialien verwendet. Es sind dies Polymere, wie z. B. Celluloseether oder Acrylharze. Ganz besonders bevorzugt sind wasserunlösliche oder wasserquellbare Cellulosederivate, wie Alkylcellulose, vorzugsweise Ethylcellulose, oder wasserunlösliche Acrylharze, wie Poly(meth)acrylsäure und/oder deren Derivate, wie deren Salze, Amide oder Ester. Es können auch wasserunlösliche Wachse als Überzugsmaterial verwendet werden.

Diese Materialien sind aus dem Stande der Technik, z. B. Bauer, Lehmann, Osterwald, Rothgang „Überzogene Arzneiformen", Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart, 1998, Seite 69 ff., bekannt und werden hiermit als Referenz eingeführt.

Neben den wasserunlöslichen Polymeren und Wachsen können gegebenenfalls zur Einstellung der Freisetzungsrate des Wirkstoffes auch vorzugsweise bis zu 30 Gew.% an nicht retardierenden, vorzugsweise wasserlöslichen Polymeren, wie beispielsweise Polyvinylpyrrolidon oder wasserlösliche Cellulosederivate, wie Hydroxyethylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose oder Hydroxypropylcellulose, und gegebenenfalls in Kombination mit bekannten Weichmachern mitverwendet werden.

Neben dem retardierten Überzug können die Wirkstoff-Zubereitungen noch mit weiteren Überzügen ausgerüstet werden.

Dabei kann beispielsweise ein solcher Überzug aus einem vom Material des retardierenden Überzuges unterschiedlichen Material als nichtretardierende Trennschicht auf der Substratoberfläche aufgebracht sein.

Als Überzugsmaterialien kommen für diese Trennschicht bevorzugt Celluloseether, Polyvidone, Polyacrylate oder auch polymere Naturstoffe in Frage.

Es ist auch möglich, den weiteren Überzug, vorzugsweise über den retardierenden Überzug, aus dem Wirkstoff der Substrate oder aus einem von diesen unterschiedlichen Wirkstoff zu machen, aus dem dieser Wirkstoff unretardiert nach der oralen Verabreichung freigesetzt wird. Durch diesen Mehrschichtenüberzug kann nach der Verabreichung des Präparates sehr rasch eine Initialdosis zur anfänglichen Therapierung zur Verfügung gestellt werden, wobei das Niveau des Wirkstoffes durch die anschließende retardierte Abgabe des Wirkstoffes gehalten werden kann. Als Überzugsmaterialien kommen dafür pharmazeutisch unbedenkliche Materialien in Kombination mit dem Initialwirkstoff, wie beispielsweise Celluloseether, Polyvidone oder Polyacrylate in Frage. Es ist aber auch möglich, in dem unretardierenden Überzug zu oder anstelle des Substrat-Wirkstoffes oder

40
37

des von diesem unterschiedlichen, pharmazeutischen Wirkstoff vorzusehen.

Desweiteren können die Pellets neben dem retardierenden Überzug auch noch Überzüge aufweisen, die sich pH-abhängig auflösen. So kann z. B. erreicht werden, daß zumindest ein Teil der Pellets eines Präparates den Magentrakt ohne Freisetzung passiert und die Wirkstoffe erst im Darmtrakt freigesetzt werden.

44
38

Beispiele

Beispiel 1

Herstellung von Tramadolhydrochloridpellets mit 55 Gew.% Wirkstoffgehalt

mikrokristalline Cellulose mit einer mittleren Teilchengröße von 20 µm (Avicel PH 105)	1150 g
niedrig substituierte Hydroxypropylcellulose (1-HPC LH 31) mittlere Teilchengröße 20 µm	1100 g
Tramadol-HCl	2750 g

Der Wirkstoff und die Hilfsstoffe wurden in einem Diosna P25 Granulator zuerst 10 min lang gemischt und anschließend 10 min lang mit 2100 g gereinigtem Wasser granuliert. Das feuchte Granulat wurde in einem Extruder vom Typ NICA E140 mit einer 1 x 2 mm Lochmatritze extrudiert und anschließend bei 900 min^{-1} und einer Beladung von jeweils 3 kg 10 min lang in einem Spheroniser vom Typ NICA S450 gerundet. Die feuchten Pellets wurden über Nacht im Trockenschrank bei 45°C getrocknet und anschließend abgefüllt.

Die Siebanalyse wurde mit 100 g Pellets in einem Vibrationssiebturm der Firma Fritsch (10 min) und Analysenssieben mit Maschenweiten von 630 µm bis 2000 µm durchgeführt. Die Rückstände auf den einzelnen Siebböden wurden durch Auswiegen bestimmt und die Gewichte der einzelnen Siebfraktionen in Gew.% der Gesamtprobe dargestellt. Die dargestellten Fraktionsanteile ergaben sich jeweils aus n = 3 Siebanalysen.

Die Ausbeute an runden Pellets mit einer Korngröße von 1000 - 1600 µm beträgt 98 %.

Beispiel 3:

Herstellung von Tramadolhydrochloridpellets mit 90 Gew.% Wirkstoffgehalt

mikrokristalline Cellulose (Emcocel SP 15) mittlere Teilchengröße 15 µm	27,5 g
niedrig substituierte Hydroxypropylcellulose mittlere Teilchengröße 20 µm (l-HPC LH 31)	22,5 g
Tramadol-HCl	450,0 g

Die Granulation erfolgte mit 70 g gereinigtem Wasser, ansonsten wurden Herstellung und Testung der Pellets analog Beispiel 2 durchgeführt.

Siebfraktion in µm	Gew.%
< 1000	2
1000 – 1600	90
1600 – 2000	8

Die Ausbeute an runden Pellets mit einer Korngröße von 1000 - 1600Mm beträgt 90 %.

Beispiel 4:

Herstellung von Metamizolnatriumpellets mit 80 Gew.% Wirkstoffgehalt

mikrokristalline Cellulose (Avicel PH 105) mittlere Teilchengröße 20 µm	100,0 g
niedrig substituierte Hydroxypropylcellulose mittlere Teilchengröße 10 µm (l-HPC LH 41)	100,0 g
Metamizol-Na	800,0 g

Die Granulation erfolgte mit 200 g gereinigtem Wasser, für die Extrusion wurde eine 1 x 2 mm Lochmatritze verwendet und die Beladung des Spheronisers betrug 1200 g. Ansonsten wurden Herstellung und Testung der Pellets analog Beispiel 2 durchgeführt.

Siebfraktion in µm	Gew.%
< 800	2
800 – 1250	95
1200 – 2000	3

Die Ausbeute an runden Pellets mit einer Korngröße von 800 - 1250 µm beträgt 95 %.

45
42

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von Pellets enthaltend ≥ 50 Gew.% eines pharmazeutischen Wirkstoffs mit einer Wasserlöslichkeit ≥ 0,5 g/ml durch wässrige Granulation der wirkstoffhaltigen Mischung, Extrusion, Rundung und Trocknung der feuchten Granulate, dadurch gekennzeichnet, daß die wirkstoffhaltige Mischung aus

   A) wenigstens 50 Gew.% wenigstens eines Wirkstoffes und mit einer Wasserlöslichkeit von > 0,5 g/ml

   B) höchstens 50 Gew.% der Kombination aus

      a) einer mikrokristallinen Cellulose mit einer mittleren Teilchengröße von 15 – 20 µm
      und

      b) einer niedrig substituierten Hydropropylcellulose mit einer mittleren Teilchengröße im Bereich von 10 – 25 µm
      besteht,

   wobei das Gewichtsverhältnis von a) : b) im Bereich von 4:6 bis 6:4 liegt und in die Mischung nur soviel Wasser eingearbeitet wird, daß diese eine ausreichende Plastizität zur Extrusion und Sphäronisation hat.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Gewichtsverhältnis von a) zu b) 1:1 beträgt.

3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß als Wirkstoff Tramadolhydrochlorid mit einer Wasserlöslichkeit von > 3,0 g/ml, Metamizol-Na bzw. Diphenhydraminhydrochlorid jeweils mit einer Wasserlöslichkeit von 1 g/ml verwendet wird.

4. Verfahren nach einem oder mehreren Ansprüchen 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß Pellets mit einem Wirkstoffanteil bis zu 90 Gew.% hergestellt werden.

5. Verfahren nach einem oder mehreren Ansprüchen 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß die Pellets mit einem Retardüberzug und/oder magensaftresistenten Überzug versehen werden.

6. Verfahren nach einem oder mehreren Ansprüchen 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß die Pellets in Kapseln abgefüllt oder zu Tabletten verpreßt werden.

7. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Mischung wenigstens 65 Gew.% der Komponente A) und höchstens 35 Gew.% der Kombination B) enthält.

47
44

Zusammenfassung

Die vorliegende Erfindung betrifft Verfahren zur Herstellung von Pellets enthaltend ≥ 50 Gew.% eines pharmazeutischen Wirkstoffs mit einer Wasserlöslichkeit ≥ 0,5 g/ml durch wässrige Granulation der wirkstoffhaltigen Mischung, Extrusion, Rundung und Trocknung der feuchten Granulate, indem eine wirkstoffhaltige Mischung eingesetzt wird, die aus

A) wenigstens 50 Gew.% wenigstens eines Wirkstoffes mit einer Wasserlöslichkeit von ≥ 0,5 g/ml

B) höchstens 50 Gew.% der Kombination aus

a) einer mikrokristallinen Cellulose mit einer mittleren Teilchengröße im Bereich von 15 – 20 µm

und

b) einer niedrig substituierten Hydropropylcellulose mit einer mittleren Teilchengröße im Bereich von 10 – 25 µm

besteht,

wobei das Gewichtsverhältnis von a) : b) im Bereich von 4:6 bis 6:4 liegt.

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 00002028 00000000 Folios: 47
Fecha (AMD): 2000-01-17 16:31:56
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 001 SOLICITUD
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

REQUISITOS MÍNIMOS PARA ADMISIÓN/TRÁMITE

~~40~~ 45

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

~~49~~ 46

INFORME DE PROTOCOLO

Expediente 0-2028

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

47

430
2000-01-18

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

PRIMER EXAMEN DE FORMA

EXPEDIENTE 0-2028

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 ~~51~~ 48

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

430
2000-02-24

PRIMER EXAMEN DE FORMA

CONCEPTO TECNICO 351
EXPEDIENTE 00 002.028
IPC 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 [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 [X] NO [ ] 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 [X] 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 [X] NO [ ] 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 [X] 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 [X] 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 [X] NO [ ] CUMPLE LOS REQUISITOS TÉCNICOS

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

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

EXAMINADOR TECNICO DE PATENTES
202007

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

52

49

430
2000-04-24

EXPEDIENTE 00-002028

AUTO 0625

LA JEFE DE LA DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

TENIENDO EN CUENTA:

Que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en los artículos 13 y 14 de la Decisión 344 de la Comisión del Acuerdo de Cartagena y los artículos 3 y 4 del Decreto 117 de 1994.

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: Enviar el extracto de publicación a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial, conforme lo establece el artículo 23 de la Decisión 344 de la Comisión del Acuerdo de Cartagena.

CUMPLASE.

Dado en Santafé de Bogotá D.C., a los _____.

LA JEFE DE LA DIVISION DE NUEVAS CREACIONES,

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL

Santafé de Bogotá D.C., 08-09-04 el extracto de esta solicitud fue publicado en el Nº491 (de fecha 24-04-00) de la Gaceta de la Propiedad Industrial. El término hábil señalado por la ley expiró el 07-06-00 y SI____ NO X se presentaron observaciones por parte de terceros.

Carrera 13 Nº 27-00 Pisos 5º y 10º
Conmutador 334 1221-2-3-4
Fax 281 3125
Santafé de Bogotá, D.C. - Colombia