



**Industria y Comercio**

**SUPERINTENDENCIA**

SE  
INVEN

Organizacion CSA Ltda

SOLICITUD

**PATENTE DE INVENCION**

EXPEDIENTE No.

**00-2029**

**TITULO**

COMPOSICION DE ADMINISTRACION ORAL

51. **CLASIFICACION INTERNACIONAL**

**A61K 9/52 // 31/485**

71. **SOLICITANTE**

GRUNENTHAL GmbH

**DOMICILIO**

Aachen, ALEMANIA

74. **APODERADO**

JOSE ANTONIO LLOREDA

T.P.#10.784

codigo 231

22. **SANTAFE DE BOGOTA, D.C.**

17 ENE. 2000



**Industria y Comercio**

**SUPERINTENDENCIA**

SE  
INVEN

Organizacion CSA Ltda

SOLICITUD

**PATENTE DE INVENCION**

EXPEDIENTE No.

**00-2029**

**TITULO**

COMPOSICION DE ADMINISTRACION ORAL

51. **CLASIFICACION INTERNACIONAL**

**A61K 9/52 // 31/485**

71. **SOLICITANTE**

GRUNENTHAL GmbH

**DOMICILIO**

Aachen, ALEMANIA

74. **APODERADO**

JOSE ANTONIO LLOREDA

T.P.#10.784

codigo 231

22. **SANTAFE DE BOGOTA, D.C.**

17 ENE. 2000



00 2029

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO  
Radicación : 00002029 00000000  
Fecha (AMD): 2000-01-17 16:33:18  
Trámite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 001 SOLICITUD  
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES  
Folios: 46

**DATOS DEL SOLICITANTE**

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

Nº. de Identificación \_\_\_\_\_

Representante Legal (Persona Jurídica) JOSE ANTONIO LLOREDA

País de Domicilio ALEMANIA

Departamento o Estado \_\_\_\_\_

Dirección Zieglerstrasse 6 D-52078, Aachen, Alemania

Ciudad Aachen Teléfono 009 598 2 402 4002

**(74) DATOS DEL APODERADO**

Nombre JOSE ANTONIO LLOREDA

Dirección y Domicilio Calle 72 No. 5-83 Piso 6º |

Ciudad Santafé de Bogotá Teléfono 326 42 70

**DATOS DEL INVENTOR**

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

Identificación In den Atzenbenden 54 D-52080 Aachen ; y Karl-Legien-Strasse 147

Dirección D-53117 Bonn, Ambos residentes en Alemania

Ciudad Aachen y Bonn Teléfono 009 598 2 402 4002

**DATOS DE LA PATENTE DE INVENCION**

(54) Título de la Invención " COMPOSICION DE ADMINISTRACION ORAL "

PRIORIDAD REIVINDICADA SI ☒ NO ☐ TIPO DE PRIORIDAD ANDINA ☐ UNIONISTA ☒

(33) País DE (32) Fecha 18-01-99 (31)No. Solicitud 19901687.9

Para Publicar a los ☐ 6 meses ☐ 12 meses ☐ 18 meses a partir de la fecha de la presente Solicitud

CLASIFICACION INTERNACIONAL

A. 61 K 9 / 52 // 31 / 485..

## RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCION

Composición de administración oral con liberación controlada de un analgésico opioide en forma de cristales con una granulometría de 10  $\mu$ m hasta 3 mm, preferiblemente 50  $\mu$ m hasta 3mm, que presentan al menos un revestimiento retardante.

### ANEXOS DE LA SOLICITUD

|                                                                                                                            |                                     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|
| Certificado de Existencia y Representación Legal cuando el solicitante sea Persona Jurídica                                | <input type="checkbox"/>            |
| Los poderes debidamente otorgados, o mención de su protocolización ante la S.I.C. 18.684                                   | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Recibo de la tasa respectiva \$ 608.000.00                                                                                 | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Recibo de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación                                                  | <input type="checkbox"/>            |
| Si se reivindica prioridad Andina:                                                                                         |                                     |
| Copia dela primera solicitud                                                                                               | <input type="checkbox"/>            |
| Traducción oficial                                                                                                         | <input type="checkbox"/>            |
| Si se reivindica prioridad Unionista: <u>si</u>                                                                            |                                     |
| Copia certificada de la primera solicitud: <b>DE 19901687.9 DE FECHA 18-01-99</b>                                          | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Nota: Debe presentarse dentro de los tres (3) meses, contados a partir de la fecha de radicación de la solicitud posterior |                                     |
| Traducción Simple <b>NO.7346 DE 30-12-99 DE LUZ ARRIAGA DE HERBER.</b>                                                     | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Capítulo descriptivo                                                                                                       | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Dibujos, planos necesarios                                                                                                 | <input type="checkbox"/>            |
| Capítulo reivindicatorio                                                                                                   | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Tarjeta archivo propietarios según formato                                                                                 | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Tarjeta archivo temático según formato                                                                                     | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Extracto para publicación según formato                                                                                    | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Arte final 12 x 12 cms. Y 6x6 cms                                                                                          | <input type="checkbox"/>            |
| Otros Documentos                                                                                                           | <input type="checkbox"/>            |
| Nota: Anexo información sobre la fuente normativa de reciprocidad y petición Reconocimiento Personería                     | <input checked="" type="checkbox"/> |

**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

Radicación : 00000029 00000000

Folios: 46

Fecha (AMD): 2000-01-17 16:33:18

Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 001 SOLICITUD

NIT : 800178 Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 99 - 68,628  
FECHA : DICIEMBRE 14 DE 1999

\*\*\*\*\* CONSIGNACION \*\*\*\*\*

| DEPOSITANTE               | TIPO PAGO    | BANCO         | CUENTA      | Nº. PAGO | FECHA PGO  | Vr. PAGO     |
|---------------------------|--------------|---------------|-------------|----------|------------|--------------|
| JOSE LLOREDA CANACHO & CO | CONSIGNACION | BANCO POPULAR | 050-00024-9 | 957840   | 14/12/1999 | 2,269,200.00 |

\*\*\*\*\* CONCEPTO \*\*\*\*\*

| 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  |

CON: 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 : 800173089-2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 00 - 916  
FECHA : ENERO 6 DE 2000

Indicacion : 00002029 00002000 Folios: 46  
Fecha (AMD): 2000-01-17 16:33:18  
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 001 SOLICITUD  
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

## \*\*\*\*\* CONSIGNACION \*\*\*\*\*

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

## \*\*\*\*\* CONCEPTO \*\*\*\*\*

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

SOM: CINCUENTA Y CINCO MIL PESOS

RESPONSABLE :



RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE NO.

ANEXO

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

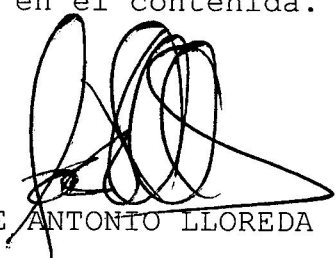
- a) En el Artículo 2 del Anexo 1C, Aspectos de los Derechos de Propiedad Intelectual relacionados con el Comercio, del Acuerdo por el cual se establece la "Organización Mundial de Comercio (OMC)" suscrito en Marruecos el 15 de abril de 1994. Este acuerdo fue aprobado por el Congreso de Colombia mediante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

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

- b) En el Artículo 4 del mencionado Anexo 1C, Aspectos de los Derechos de Propiedad Intelectual relacionados con el Comercio, del Acuerdo por el cual se establece la Organización Mundial de Comercio (OMC), el cual consagra el "Trato de la nación más favorecida" para los países Miembros del mismo.
- c) En el Artículo 4 del Convenio de París, del cual ya era parte Colombia en el momento en que se presentó la solicitud cuya prioridad ahora reivindico, con lo cual se cumple la reciprocidad exigida en el Artículo 12 de la Decisión 344 del Acuerdo de Cartagena para con solicitudes provenientes de los Países Miembros del Acuerdo de Cartagena.

ANEXO

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



JOSE ANTONIO LLOREDA

T.P. No. 10.784

CODIGO 231

RESUMEN OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

Composición de administración oral con liberación controlada de un analgésico opioide en forma de cristales con una granulometría de 10  $\mu\text{m}$  hasta 3 mm, preferiblemente 50  $\mu\text{m}$  hasta 3mm, que presentan al menos un revestimiento retardante.

La invención se refiere a una formulación medicamentosa de administración oral a partir de la cual se libera una sustancia activa opioide analgésica en forma controlada.

Se conocen en el arte previo una pluralidad de formulaciones de medicamentos analgésicos que aseguran una liberación controlada de la sustancia activa.

Así, por ejemplo, en EP-A-0647448 ya se describe una composición de efecto analgésico con liberación retardada de sustancia activa que consiste en una pluralidad de sustratos que contienen opioides y que se encuentra en una forma retardada con un diámetro de 0,1 a 3 mm, en forma de dosis diaria única. Los sustratos pueden hallarse en forma de esferoides, microesferas, glóbulos o granulados. Para preparar este tipo de sustratos, generalmente se necesitan técnicas de formulación relativamente complejas, como por ejemplo el procedimiento de estructuración por capas para glóbulos y el procedimiento de extrusión y esferanoización para esferoides.

Por otra parte, durante su preparación muchas sustancias activas opioides se obtienen en forma cristalina de manera que existe la necesidad de utilizar éstas en forma directa, es decir sin las técnicas de formulación complejas mencionadas, en la preparación de los medicamentos.

En consecuencia, la finalidad de la presente invención es la de proponer una composición de administración oral con liberación controlada de al menos una sustancia activa opioide

en que los cristales obtenidos durante la preparación de la sustancia activa puedan ser utilizados en forma directa, es decir sin etapas complejas de formulación.

Este problema se resuelve conforme a la presente invención mediante una composición de administración oral con liberación retardada de un analgésico opioide en forma de cristales con una granulometría de 10  $\mu$ m hasta 3 mm que presentan al menos un revestimiento retardante.

Preferiblemente los cristales tienen una granulometría de 50  $\mu$ m hasta 1 mm.

En calidad de sustancia activa analgésica las composiciones de la presente invención contienen al menos un opioide en forma cristalina. Como opioides pueden utilizarse hidromorfona, oxicodón, morfina, levorfanol, metadona, dihidrocodeína, codeína, dihidromorfina, petidina, fentanil, piritramida, buprenorfina, tilidina, tramadol, sus sales o sus mezclas.

Se prefiere particularmente como analgésico el tramadol, clorhidrato de tramadol, morfina, clorhidrato de morfina y/o sulfato de morfina.

Los cristales de sustancia activa de las composiciones según la presente invención pueden ser monocristales o tener una estructura policristalina.

Además de los analgésicos opioides arriba citados, la composición de la presente invención puede contener analgésicos no opioides que eventualmente tienen efecto sinérgico conjunta-

mente con el analgésico opioide. Entre estos analgésicos no opioides pueden citarse ibuprofen, cetoprofen, flurbiprofen, propifenazona, paracetamol, naproxen, acetaminofén, ácido acetilsalicílico, metamizol y sus sales, preferentemente en forma cristalina.

Las composiciones que se utilizan conforme a la presente invención se distinguen por una liberación controlada, preferiblemente retardada, del analgésico.

Esto se logra proveyendo los cristales de sustancia activa con al menos un revestimiento retardante. Con este revestimiento se logra una liberación controlada y retardada de la sustancia activa en un período de tiempo determinado, con lo cual puede controlarse su efecto en relación a las formas de administración convencionales, es decir sin revestimiento retardante. Preferiblemente se trata de regular la liberación de la sustancia activa de manera que la composición debe administrarse como máximo dos veces por día y preferiblemente una sola vez por día.

Como materiales de revestimiento son adecuados todos los materiales de revestimiento farmacéuticamente inocuos conocidos a peritos en estas artes. Preferiblemente se utilizan polímeros naturales, eventualmente modificados, o polímeros sintéticos en calidad de materiales de revestimiento. Estos polímeros son, por ejemplo, éteres de celulosa o resinas acrílicas. Se prefieren particularmente 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 utilizarse como materiales de revestimiento ceras insolubles en agua.

Estos materiales son conocidos en estas artes (ver por ejemplo B. Bauer, Lehmann, Osterwald, Rothgang "Überzogene Arzneiformen", Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart, 1998, Página 69 ff., que se incorpora a título de referencia).

Además de las ceras y polímeros insolubles en agua, eventualmente pueden utilizarse también para la regulación del régimen de liberación de la sustancia activa preferiblemente hasta 30% en peso de polímeros no retardantes, preferiblemente hidrosolubles, como por ejemplo polivinilpirrolidona o derivados de celulosa hidrosoluble tales como hidroxietilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa o hidroxipropilcelulosa, y/o plastificantes convencionales.

Además del revestimiento retardante los cristales de sustancia activa también pueden tener otros revestimientos. Uno de estos revestimientos puede estar aplicado sobre la superficie de los cristales en calidad de capa separadora no retardante mediante un material distinto del material del revestimiento retardante.

Como materiales de revestimiento para esta capa separadora

pueden citarse éteres de celulosa, polividona, poliacrilato o también sustancias naturales poliméricas.

También es posible proveer otro revestimiento, preferiblemente encima del revestimiento retardante, constituido por la sustancia activa de los cristales o un analgésico preferiblemente opioide distinto de la sustancia activa y a partir del cual esta sustancia activa es liberada en forma no retardada después de la administración por vía oral. Mediante este revestimiento de múltiples capas puede obtenerse rápidamente después de la administración de la composición una dosis inicial del analgésico para una analgesia inicial, manteniéndose el nivel del analgésico mediante la liberación retardada subsiguiente de la sustancia activa. Como materiales de revestimiento pueden utilizarse materiales farmacéuticamente inocuas en combinación con la sustancia activa inicial, por ejemplo éteres de celulosa, polividona o poliacrilatos. También es posible prever en el revestimiento no retardado conjuntamente o en lugar de la sustancia activa de los cristales del analgésico opioide o de otro analgésico, preferiblemente opioide, distinto de aquél, otra sustancia activa farmacéutica.

Además los cristales pueden tener además del revestimiento retardante otros revestimientos que, por ejemplo, se disuelven en forma dependiente del pH. Así puede lograrse, por ejemplo, que al menos una parte de los cristales pase sin disolución por el tracto gástrico y recién quede liberada en el tracto

intestinal.

Otra modalidad de realización preferida de las composiciones de la presente invención consiste en que además de los cristales de sustancia activa provistas de un revestimiento retardante y eventualmente otros revestimientos que aseguran una liberación controlada de la sustancia activa, también tenga otros cristales de sustancia activa no retardada pero con uno o varios de los revestimientos no retardantes arriba citados.

La preparación de los cristales de sustancia activa opioide es conocida. Los cristales se obtienen directamente durante la necesaria purificación de la sustancia activa.

Los cristales obtenidos directamente en su preparación, preferiblemente después de su recristalización, son provistos con los revestimientos mediante procedimientos convencionales conocidos tales como, por ejemplo, rociado de soluciones, dispersiones y/o emulsiones o por aplicación de polvo. También la coacervación es un procedimiento adecuado.

A tal efecto, preferiblemente se aplica primeramente una capa separadora sobre los cristales individuales, revistiéndose los cristales de sustancia activa después de la última etapa de purificación, cristalización y secado con una dispersión acuosa de revestimiento o con una solución de laca aplicada por rociado. Sobre ésta se aplica el revestimiento retardante nuevamente por rociado de una dispersión de revestimiento y secado subsiguiente. El espesor de este revestimiento puede

- 1' capa separadora aplicada x rociado - P H laca o EC (Hidrox)
- 2' capa retardante " " "

variar de acuerdo con el perfil de liberación deseado.

Si es necesario aplicar otros revestimientos, éstos se preparan preferiblemente por el mismo método.

Otro objeto de la presente invención es proponer composiciones según la presente invención de administración oral en forma de cápsulas, en las cuales los cristales de sustancia activa se encuentran con una liberación controlada del analgésico opioide correspondiente a la duración de liberación que puede lograrse individualmente y la cantidad de analgésico a liberar. Preferiblemente la cantidad de cristales de sustancia activa en una cápsula se elige de manera que la dosis es suficiente para dos aplicaciones por día y preferiblemente una única aplicación diaria. Esta formulación retardada en cápsulas también se realiza sin una tecnología de formulación compleja dado que los cristales de sustancia activa revestidos solamente deben ser envasados en cápsulas. Los cristales de sustancia activa conforme a la presente invención también pueden estar reunidos en dosis unitarias en un frasco o un sachet o ser dosificados volumétricamente mediante un dispensador. Es posible el agregado de excipientes convencionales tales como cargas, lubricantes o promotores de disgregación.

Además, las composiciones de la presente invención de administración oral también pueden hallarse en forma de tabletas, para lo cual los cristales de sustancia activa revestidos son comprimidos en tabletas en forma correspondiente

a la duración de liberación que se desea obtener individualmente y la cantidad de analgésico opioide a liberar con o sin agregado de los excipientes y aditivos de tabletas convencionales. También aquí es conveniente si la cantidad de cristales de sustancia activa que componen la tableta se elige de manera que la duración de liberación a lograr y la cantidad de analgésico a liberar sea suficiente para dos aplicaciones y preferiblemente una sola aplicación por día.

Preferiblemente se preparan tabletas con una elevada proporción de excipientes para mantener en forma individual los cristales de sustancia activa revestidos. Durante la rápida disgregación de las tabletas se liberan así los cristales, a partir de los cuales se produce la liberación retardada. Incluso, al fraccionar una tableta se conserva el perfil de liberación de los cristales retardados de sustancia activa.

También es posible preparar tabletas con una baja proporción de excipientes. En este caso los cristales revestidos de sustancia activa pueden aglomerarse entre sí durante el prensado, formando así una matriz de retardo adicional. Estas tabletas no se descomponen espontáneamente, de manera que el retardo es más pronunciado con relación a los cristales revestidos individualmente.

Preferiblemente las composiciones de la presente invención tienen una concentración total de tramadol, calculada como clorhidrato, de 10 a 1000 mg, preferiblemente 50 a 800 mg.

## Ejemplos

## Ejemplo 1

Se han utilizados cristales de clorhidrato de tramadol de estructura policristalina y una granulometría de 250 a 500  $\mu\text{m}$  directamente después de su preparación y purificación sin otra etapa de formulación. Las indicaciones referidas a cantidad de etilcelulosa comprenden la masa seca después de la aplicación de la dispersión acuosa.

## Composición:

|                  |                             |          |
|------------------|-----------------------------|----------|
|                  |                             |          |
| Cristales de     | Tramadol HCl                | 1,000 kg |
|                  |                             |          |
| Revestimiento de | Etilcelulosa (Aquacoat (R)) | 0,200 kg |
|                  | Dibutilsebacato             | 0,050 kg |
|                  |                             |          |
| Total            |                             | 1,250 kg |

Estos cristales de clorhidrato de tramadol se desplazan mediante aire calentado en un aparato de lecho fluidizado y la suspensión acuosa de etilcelulosa, en la cual previamente se incorporó sebacato de dibutilo, fue rociada lentamente sobre los cristales mediante una tobera bicomponente. Después de aplicar la suspensión se secaron los cristales.

## Ejemplo 2

Los cristales revestidos según el ejemplo 1 fueron envasados en cápsulas.

A tal efecto, los cristales revestidos fueron mezclados en un mezclador cúbico con los excipientes abajo indicados, y envasados en una máquina capsuladora en cápsulas de gelatina dura de tamaño No. 2.

Composición:

| Relleno de las cápsulas                            | Por cápsula | Por preparación |
|----------------------------------------------------|-------------|-----------------|
| Cristales Tramadol HCl, revestidos según ejemplo 1 | 125 mg      | 1,25 kg         |
| Celulosa microcristalina                           | 75 mg       | 0,75 kg         |
| Carboximetil almidón sódico Tipo A                 | 45 mg       | 0,45 kg         |
| Estearato de magnesio                              | 5 mg        | 0,05 kg         |
|                                                    |             |                 |
| Total                                              | 250 mg      | 2,50 kg         |

#### Ejemplo 3

250 g de los cristales revestidos según el ejemplo 1 fueron mezclados con 344 g de celulosa microcristalina y 6 g de estearato de magnesio y prensados para preparar tabletas de rápida disgregación de 10 mm de diámetro y 300 mg de peso.

#### Ejemplo 4

Se utilizaron cristales de clorhidrato de tramadol de estructura policristalina de granulometría 250 a 500  $\mu\text{m}$  después de su preparación y purificación. Las indicaciones referentes a la capa intermedia así como a la capa de retardo están relacionadas con la masa seca después de la aplicación de la dispersión acuosa.

Los cristales de clorhidrato de tramadol fueron desplazados mediante aire calentado en un aparato de lecho fluidizado y primeramente se aplicó por rociado la dispersión acuosa para la preparación de la capa intermedia y se secaron. Luego se aplicó lentamente por rociado la suspensión acuosa de etilcelulosa, en la cual previamente se había incorporado el sebacato dibutílico, utilizando una tobera bicomponente. Después de la aplicación de la suspensión, se secaron los cristales.

Composición

|                  |                                                |          |
|------------------|------------------------------------------------|----------|
|                  |                                                |          |
| Cristales de     | Tramadol HCl                                   | 1,000 kg |
|                  |                                                |          |
| Capa intermedia  | Macrogol 6000                                  | 0,025 kg |
|                  | Talco                                          | 0,040 kg |
|                  | Hidroxipropilmetilcelulosa<br>Tipo 2910, 6mPas | 0,100 kg |
|                  |                                                |          |
| Revestimiento de | Etilcelulosa<br>(Aquacoat (R))                 | 0,200 kg |
|                  | Sebacato de dibutilo                           | 0,050 kg |

HPMC

EC

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:



121 10125 62 a45

REIVINDICACIONES

1.- Composición de administración oral, con liberación controlada, de un analgésico opioide, CARACTERIZADA porque se presenta en forma de cristales con una granulometría de 10  $\mu$ m hasta 3 mm, preferiblemente 50  $\mu$ m hasta 1 mm, que tienen al menos un revestimiento retardante.

2.- Composición según la reivindicación 1, CARACTERIZADA porque los cristales son monocristales o tienen estructura policristalina.

3.- Composición según las reivindicaciones 1 ó 2, CARACTERIZADA porque el revestimiento retardante está basado en un polímero.

4.- Composición según la reivindicación 3, CARACTERIZADA porque el revestimiento retardante contiene hasta 30% en peso de un polímero no retardante.

5.- Composición según las reivindicaciones 3 ó 4, CARACTERIZADA porque los polímeros comprenden resinas acrílicas y/o derivados de celulosa, preferiblemente alquilcelulosa.

6.- Composición según una de las reivindicaciones 3 a 5, CARACTERIZADA porque los polímeros comprenden etilcelulosa y/o ácido acrílico y/o ácido polimetacrílico y/o sus derivados y eventualmente hasta 30% en peso de hidroxipropilcelulosa, hidroximetilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa o polividona.

7.- Composición según una de las reivindicaciones 1 a 6, CARACTERIZADA porque el analgésico opioide está elegido del

## 13.

grupo que comprende hidromorfona, oxycodón, morfina, levorfanol, metadona, dihidrocodeína, codeína, dihidromorfina, petidina, piritramida, fentanil, tilidina, buprenorfina, tramadol, sus sales o mezclas.

8.- Composición según la reivindicación 7, CARACTERIZADA porque el opioide analgésico comprende tramadol, clorhidrato de tramadol y/o morfina, clorhidrato de morfina y/o sulfato de morfina.

9.- Composición según una de las reivindicaciones 1 a 8, CARACTERIZADA porque los cristales presentan además del revestimiento retardante al menos otro revestimiento.

10.- Composición según la reivindicación 9, CARACTERIZADA porque dicho otro revestimiento está constituido por un material distinto del revestimiento retardante que está aplicado en forma de capa separadora no retardante directamente sobre la superficie de los cristales.

11.- Composición según la reivindicación 9 ó 10, CARACTERIZADA porque dicho otro revestimiento es un revestimiento resistente al jugo gástrico.

12.- Composición según una de las reivindicaciones 9 a 11, CARACTERIZADA porque dicho otro revestimiento contiene el mismo analgésico u otro analgésico opioide distinto del analgésico de los cristales, u otra sustancia activa farmacéutica.

13.- Composición según las reivindicaciones 1 a 12, CARACTERIZADA porque los cristales se encuentran envasados en

una cápsula, un sachet, un frasco, un dispensador, preferiblemente un dispensador dosificador.

14.- Composición según las reivindicaciones 1 a 12, CARACTERIZADA porque los cristales están comprimidos en forma de tabletas con auxiliares y aditivos convencionales.

15.- Composición según las reivindicaciones 1 a 12, CARACTERIZADA porque los cristales están comprimidos en forma de tabletas eventualmente con sustancias activas farmacéuticas no retardadas con o sin auxiliares y aditivos.

16.- Composición según una de las reivindicaciones 1 a 15, CARACTERIZADA porque la concentración total de tramadol calculada como clorhidrato de tramadol, es de 10 a 1000 mg.

**EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN**  
**SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION**

(21) No. SOLICITUD: 00-2029

(51) INT. CL.: A61K 9/52 // 31/485

(22) FECHA DE  
PRESENTACIÓN: 17-01-00

(71) SOLICITANTE: GRUNENTHAL GmbH.

(30) PRIORIDAD: si

(31) No. DE SOLICITUD: 19901687.9

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

(32) FECHA DE  
PRESENTACIÓN: 18-01-99

(33) PAÍS: DE

(74) APODERADO: JOSE ANTONIO LLOREDA

(54) TÍTULO: " COMPOSICION DE ADMINISTRACION ORAL ".

**(57) RESUMEN:**

**Reivindicación número 1.-**

Composición de administración oral, con liberación controlada, de un analgésico opioide, CARACTERIZADA por que se presenta en forma de cristales con una granulometría de 10  $\mu$ m hasta 3 mm, preferiblemente 50  $\mu$ m hasta 1 mm, que tienen al menos un revestimiento retardante.

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

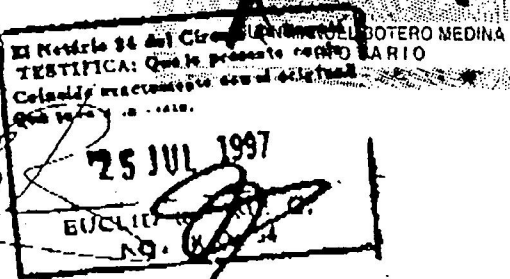
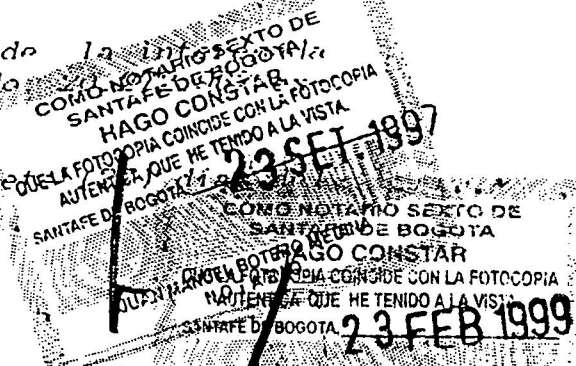
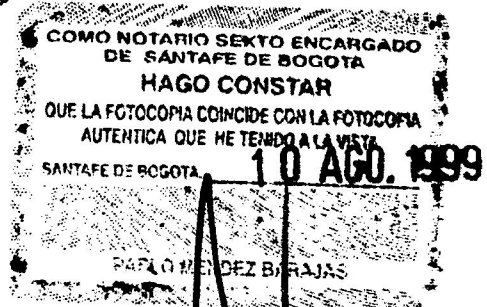
**CERTIFICA**

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 ESPANOL, ESPANOL ALEMAN según resolución No. 599 del 6 de marzo de 1978.

La anterior certificación se expide a solicitud de la ~~señora~~ <sup>señor</sup> ~~LUZ ARRIAGA DE HERRER~~ <sup>LUZ ARRIAGA DE</sup> quien se identificó con cédula de extranjería No. ~~10000000000000000000~~ <sup>10000000000000000000</sup> expedida en Bogotá.

Dada en Santafé de Bogotá, D.C., a los veintiseis ~~meses~~ <sup>meses</sup> de febrero de 1997.

*[Signature]*  
CARLOS GUILLERMO DIAZ BATRAGO  
Jefe Area de Legalizaciones



Se recibieron los folios 22 y 23  
correspondientes a la tarjeta  
para el archivo temático y a la  
tarjeta para el archivo de propietarios.  
Cod 202010  
Marzo 9/00

TRADUCCION OFICIAL NO. 7346

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 01 687.9, escrita en alemán)

REPUBLICA FEDERAL DE ALEMANIA

Certificación

La firma 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

"Analgésicos opioides con liberación controladas de  
ingrediente activo"

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

JUEZ JAGGA DE HERBER  
JAGGA/TCM/E INTERPRETE OFICIAL  
*[Firma]*  
Resolución No.599 M. J. 1999

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, 3 de noviembre de 1999

Oficina Alemana de Marcas y Patentes

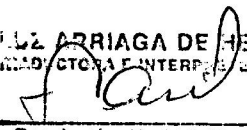
El Presidente

(p.e.) Fdo.: firma ilegible

Hoiß

(Cinta y sello de oblea)

Número de expediente: 199 01 687.9

LUZ ARRIAGA DE HERBER  
DIRECTORA INTERPRETE OFICIAL  
  
Resolución No.599 Mir, Justicia



Solicitud de patente de Grünenthal GmbH, D-52078 Aachen

(expediente propio: G 2801)

REIVINDICACIONES

1. Preparado para administración oral con liberación controlada de un analgésico opioide en forma de cristales con un tamaño de partícula de 10  $\mu\text{m}$  a 3 mm, preferiblemente, 50  $\mu\text{m}$  a 1 mm, los cuales tienen al menos un revestimiento retardante.
2. Preparado según la reivindicación 1, caracterizado porque los cristales son monocristales o presentan una formación policristalina.
3. Preparado según las reivindicaciones 1 o 2, caracterizado porque el revestimiento retardante se basa en un polímero.
4. Preparado según la reivindicación 3, caracterizado porque el revestimiento retardante contiene hasta 30% en peso de un polímero no retardante.

5. Preparado según las reivindicaciones 3 o 4, caracterizado porque como polímero se emplea resina acrílica y/o derivados de celulosa, preferiblemente, alquilcelulosa.
6. Preparado según las reivindicaciones 3 a 5, caracterizado porque como polímero se emplea etilcelulosa y/o ácido poli(meta)acrílico y/o sus derivados y, eventualmente, hasta 30% en peso de hidroxipropilcelulosa, hidroximetilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa o polividona.
7. Preparado según las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado porque como analgésico opioide se emplea hidromorfona, oxicodona, morfina, levorfanol, metadona, dihidrocodeína, codeína, dihidromorfina, petidina, piritramida, fentanilo, tilidina, buprenorfin, tramadol o sus respectivas sales o mezclas.
8. Preparado según la reivindicación 7, caracterizado porque el analgésico opioide es tramadol, clorhidrato de tramadol y/o morfina, clorhidrato de morfina y/o sulfato de morfina.

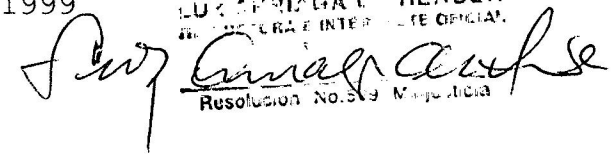
9. Preparado según las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado porque los cristales junto con el revestimiento retardante presentan además otro revestimiento.
10. Preparado según la reivindicación 9, caracterizado porque el otro revestimiento se aplica directamente sobre la superficie de cristales, como capa separadora no retardante, un revestimiento de un material diferente al material del revestimiento retardante.
11. Preparado según las reivindicaciones 9 o 10, caracterizado porque el otro revestimiento es un revestimiento resistente a los jugos gástricos.
12. Preparado según las reivindicaciones 9 a 11, caracterizado porque el otro revestimiento es un revestimiento que contiene el mismo analgésico opioide o un analgésico opioide diferente al analgésico de los cristales u otro ingrediente farmacéuticamente activo.

- 13. Preparado según las reivindicaciones 1 a 11,  
caracterizado porque los cristales se encuentran en una  
cápsula, un sobre, un frasco, un distribuidor,  
preferiblemente, en un distribuidor-dosificador.
  
- 14. Preparado según las reivindicaciones 1 a 12,  
caracterizado porque los cristales se han prensado en  
forma de tabletas, con las sustancias auxiliares y  
aditivos usuales.
  
- 15. Preparado según las reivindicaciones 1 a 12,  
caracterizado porque los cristales, eventualmente, se  
han prensado en forma de tabletas, con ingredientes  
farmacéuticamente activos no retardantes sin sustancias  
auxiliares ni aditivos.
  
- 16. Preparado según las reivindicaciones 1 a 15,  
caracterizado porque la concentración total del  
tramadol, calculada como clorhidrato, es de 10 a 1000  
mg.

-----

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 APRIADA D. HERBES  
FELICITACIONES E INTERPRETACIONES OFICIALES  
Resolución No. 319 M. 1999

31

VORRECHTIGUNG PATENT GERICHT  
**BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND**

---



## Bescheinigung

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

"Opioide Analgetika mit kontrollierter Wirkstofffreisetzung"

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 3. November 1999

**Deutsches Patent- und Markenamt**

**Der Präsident**

Im Auftrag

Aktenzeichen: 199 01 687.9

*Holb*



So wird u. a. in der EP-A-0647448 bereits ein analgetisch wirksames Präparat mit einer verzögerten Wirkstoffabgabe beschrieben, das aus einer Vielzahl, in retardierter Form vorliegender, opioidhaltiger Substrate mit einem Durchmesser von 0,1 bis 3 mm als eine Eintagesdosis besteht. Dafür geeignete Substrate können in Form von Sphäroiden, Mikrokugeln, Pellets oder Granulate vorliegen. Um diese Art von Substraten herzustellen, sind in der Regel relativ aufwendige Formulierungstechniken, wie z. B. das Schichtaufbauverfahren für Pellets oder das Extrusions-, Sphäronisationsverfahren für Sphäroide notwendig.

Andererseits fallen viele opioide Wirkstoffe bei ihrer Herstellung in kristalliner Form an, so daß ein Bedarf entsteht, diese unmittelbar, d. h. ohne die genannten, aufwendigen Formulierungstechniken bei der Arzneimittelherstellung einzusetzen.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung war es daher, ein oral zu verabreichendes Präparat mit einer kontrollierten Freisetzung wenigstens eines opioiden Wirkstoffes zur Verfügung zu stellen, bei dem die bei der Wirkstoffherstellung erhaltenen Kristalle unmittelbar, d. h. ohne aufwendige Formulierungsschritte eingesetzt werden können.

Erfindungsgemäß wird diese Aufgabe gelöst durch Bereitstellung eines oral zu verabreichenden Präparates mit einer kontrollierten Freisetzung eines opioiden Analgetikums in Form von Kristallen mit einer Partikelgröße von 10  $\mu\text{m}$  bis 3 mm, die wenigstens einen retardierenden Überzug aufweisen.

Vorzugsweise haben die Kristalle eine Partikelgröße von 50  $\mu\text{m}$  bis 1 mm.

Als analgetischen Wirkstoff enthalten die erfindungsgemäßen Präparate wenigstens ein Opioid in kristalliner Form. Als Opioide können Hydromorphon, Oxycodon, Morphin, Levorphanol, Methadon, Dihydrocodein, Codein, Dihydromorphin, Pethidin, Fentanyl, Piritramid, Buprenorphin, Tilidin, Tramadol, deren jeweilige Salze oder deren Mischungen eingesetzt werden.

Ganz besonders bevorzugt wird als Analgetikum Tramadol, Tramadol-Hydrochlorid, Morphin, Morphin-Hydrochlorid und/oder Morphin-Sulfat verwendet.

Die Wirkstoff-Kristalle der erfindungsgemäßen Präparate können Einkristalle sein oder einen polykristallinen Aufbau aufweisen.

Neben den genannten opioiden Analgetika können nicht opioide Analgetika in dem erfindungsgemäßen Präparat vorhanden sein, die mit den opioiden Analgetika gegebenenfalls eine synergistische Wirkung zeigen. Zu diesen nicht opioiden Analgetika gehören Ibuprofen, Ketoprofen, Flurbiprofen, Propyphenazon, Paracetamol, Naproxen, Acemetacin, Acetylsalicylsäure, Metamizol und deren Salze, vorzugsweise in Form von Kristallen.

Die erfindungsgemäß zum Einsatz kommenden Präparate zeichnen sich durch eine kontrollierte, vorzugsweise verzögerte Freisetzung des Analgetikums aus.

Dies wird erreicht, indem die Wirkstoffkristalle mit zumindest einem retardierenden Überzug versehen werden. Durch diesen Überzug wird erreicht, daß eine kontrolliert verzögerte Freisetzung des Wirkstoffes über den gewünschten Zeitraum bewirkt wird. Dadurch gelingt es, die Wirkungsdauer gegenüber herkömmlichen Darreichungsformen, d. h. solchen ohne retardierenden Überzug, gezielt zu steuern. Vorzugsweise wird dabei angestrebt,



die Freigabe des Wirkstoffes so einzustellen, daß das Präparat höchstens zweimal, vorzugsweise nur einmal täglich verabreicht werden muß.

- 5 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.

- 20 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.

- 25 Neben den wasserunlöslichen Polymeren und Wachsen können gegebenenfalls zur Einstellung der Freisetzungsrates 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/oder bekannte Weichmacher mitverwendet werden.

- 35 Neben dem retardierten Überzug können die Wirkstoffkristalle noch mit weiteren Überzügen ausgerüstet werden.

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

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

10

Es ist auch möglich, den weiteren Überzug, vorzugsweise über den retardierenden Überzug, aus dem Wirkstoff der Kristalle oder aus einem von diesen unterschiedlichen vorzugsweise opioden Analgetikum 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 des Analgetikums zur anfänglichen Schmerzlinderung zur Verfügung gestellt werden, wobei das Niveau des Analgetikums 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 Wirkstoffes der Kristalle oder des von diesem unterschiedlichen, weiteren vorzugsweise opioden Analgetikums einen anderen pharmazeutischen Wirkstoff vorzusehen.

30

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

35

- Eine weitere bevorzugte Ausführungsform der erfindungsgemäßen Präparate besteht darin, daß sie neben den mit einem retardierenden und gegebenenfalls weiteren Überzügen ausgerüsteten Wirkstoffkristalle, die eine kontrollierte Freisetzung des Wirkstoffes garantieren, auch unretardierte, aber mit einem oder mehreren der genannten Nichtretard-Überzüge aufweisende Wirkstoffkristalle enthalten.
- Die Herstellung der opioden Wirkstoffkristalle ist bekannt. Dabei fallen die Kristalle unmittelbar bei der notwendigen Reinigung des Wirkstoffes an.
- Die unmittelbar bei der Herstellung, vorzugsweise nach dem Umkristallisieren erhaltenen Wirkstoffkristalle werden mit Überzügen nach üblichen, bekannten Verfahren, wie durch z. B. Aufsprühen von Lösungen, Dispersionen und/oder Emulsionen oder durch Pulverauftragverfahren versehen. Auch die Koazervation stellt ein geeignetes Verfahren dar.
- Vorzugsweise wird hierzu zunächst eine Trennschicht über die einzelnen Kristalle aufgebracht, indem die Wirkstoffkristalle nach dem letzten Reinigungsschritt, der Kristallisation und Trocknung, durch Aufsprühen einer Lacklösung oder vorzugsweise einer wässrigen Überzugsdispersion überzogen werden. Darüber wird der retardierende Überzug wieder durch Aufsprühen einer Überzugsdispersion und anschließendem Trocknen aufgebracht. Die Dicke dieses Überzugs kann gemäß dem zu erzielenden Freisetzungsprofil variiert werden.
- Sofern noch weitere Überzüge aufgebracht werden, werden diese vorzugsweise nach derselben Methode hergestellt.

- Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist die Bereitstellung der erfindungsgemäßen, oral zu verabreichenden Präparate in Form von Kapseln, in denen die Wirkstoffkristalle mit einer kontrollierten Freisetzung des
- 5 opioiden Analgetikums entsprechend der individuell zu erreichenden Freisetzungsdauer und freizusetzenden Menge an Analgetikum vorhanden sind. Vorzugsweise wird die Menge an Wirkstoffkristallen in einer Kapsel so gewählt, daß die Dosis für eine zweimalige, vorzugsweise
- 10 einmalige Applikation pro Tag ausreicht. Diese Retardformulierung in Kapseln erfolgt ebenso ohne aufwendige Formulierungstechnologie, da die überzogenen Wirkstoffkristalle nur in Kapseln abzufüllen sind. Die Wirkstoffkristalle können erfindungsgemäß auch in einer
- 15 Flasche oder einem Sachet zu den Dosiseinheiten zusammengefaßt sein oder mittels eines Spenders volumetrisch dosiert werden. Ein Zusatz üblicher Hilfsstoffe wie Füllmittel, Gleitmittel oder Zerfallsförderer ist möglich.
- 20
- Darüber hinaus können die erfindungsgemäßen, oral zu verabreichenden Präparate auch in Form einer Tablette vorliegen, zu der die überzogenen Wirkstoffkristalle entsprechend der individuell zu erreichenden Freiset-
- 25 zungsdauer und freizusetzenden Menge an opioidem Analgetikum mit oder ohne Zugabe von übliche Tabletten-Hilfs- und Zusatzstoffen zu einer Tablette verpreßt werden. Auch hier ist es vorteilhaft, wenn die Menge der Wirkstoffkristalle, aus der sich die Tablette zu-
- 30 sammensetzt, so gewählt wird, daß die zu erreichende Freisetzungsdauer und freizusetzende Menge an Analgetikum für eine zweimalige, vorzugsweise einmalige Applikation pro Tag ausreicht.
- 35
- Vorzugsweise werden Tabletten mit hohem Anteil an Hilfsstoffen hergestellt, damit in die überzogenen Wirkstoff-Kristalle individuell erhalten bleiben. Beim

schnellen Zerfall der Tabletten werden dann die Kristalle, aus denen die retardierte Freisetzung erfolgt, freigegeben. Auch beim Teilen einer Tablette bleibt das Freisetzungsprofil der retardierten Wirkstoffkristalle erhalten.

Es ist auch möglich, Tabletten mit niedrigem Anteil an Hilfsstoffen herzustellen. Dabei können die überzogenen Wirkstoff-Kristalle beim Verpressen miteinander aggregieren und so eine zusätzliche Retardmatrix bilden. Solche Tabletten zerfallen nicht mehr spontan, so daß die Retardierung gegenüber individuell überzogenen Kristalle ausgeprägter ist.

Vorzugsweise weisen die erfindungsgemäßen Präparate eine Gesamtkonzentration an Tramadol, als Hydrochlorid-Salz berechnet, von 10 bis 1000 mg, vorzugsweise 50 bis 800 mg, auf.

Dihydrocodein, Codein, Dihydromorphin, Pethidin, Piritramid, Fentanyl, Tilidin, Buprenorphin, Tramadol, deren jeweilige Salze oder deren Mischungen eingesetzt werden.

5

8. Präparat nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß das opioide Analgetikum Tramadol, Tramadol-Hydrochlorid und/oder Morphin, Morphin-Hydrochlorid und/oder Morphin-Sulfat ist.

10

9. Präparat nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß die Kristalle neben dem retardierenden Überzug mindestens noch einen weiteren Überzug aufweisen.

15

10. Präparat nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß als weiterer Überzug ein Überzug aus einem vom retardierenden Überzug unterschiedlichen Material als nichtretardierende Trennschicht direkt auf der Kristalloberfläche aufgebracht ist.

20

11. Präparat nach Anspruch 9 oder 10, dadurch gekennzeichnet, daß als weiterer Überzug ein Magensaft resistenter Überzug vorliegt.

25

12. Präparat nach einem der Ansprüche 9 bis 11, dadurch gekennzeichnet, daß als weiterer Überzug ein Überzug enthaltend denselben oder ein vom Analgetikum der Kristalle unterschiedliches, opioides Analgetikum oder einen anderen pharmazeutischen Wirkstoff vorliegt.

30

35

13. Präparat nach den Ansprüchen 1 bis 12, dadurch gekennzeichnet, daß die Kristalle in einer Kapsel, einem Sachet, einer Flasche, einem Spender, vorzugsweise einem Dosierspender, vorliegen.

### Zusammenfassung

Die vorliegende Erfindung betrifft ein oral zu verabreichendes Präparat mit einer kontrollierten Freisetzung eines opioiden Analgetikums in Form von Kristallen mit einer Partikelgröße von 10  $\mu\text{m}$  bis 3 mm, vorzugsweise 50  $\mu\text{m}$  bis 1 mm, die wenigstens einen retardierenden Überzug aufweisen.

REQUISITOS MÍNIMOS PARA ADMISIÓN/TRÁMITE

47

Patente de Invención ☐

Modelo de Utilidad ☐

- ☐ Nombre e Identificación del solicitante
- ☐ Nombre e Identificación del inventor
- ☐ Título o nombre de la invención
- ☐ Descripción
- ☐ Relvindicaciones
- ☐ 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 \_\_\_\_\_



## INFORME DE PROTOCOLO

Expediente 0-2029

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 \_\_\_\_\_.



**DIVISION DE NUEVAS CREACIONES**  
**PRIMER EXAMEN DE FORMA**

430  
2000-01-18

**EXPEDIENTE 0-2029**

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 [ ] | <b>NO APLICABLE [ ]</b> Presentó los poderes necesarios en forma correcta (Decisión 344, art. 14-a).                                                                                                 |
| SI [ x ] | NO [ ] | <b>NO APLICABLE [ ]</b> 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 [ ] | <b>NO APLICABLE [ ]</b> 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 [ ] | <b>EXTEMPORANEAMENTE [ ]</b> Reivindicó prioridad, dentro del plazo y de acuerdo con lo previsto en el Artículo 4 del Convenio de Paris.                                                             |
| SI [ x ] | NO [ ] | <b>NO APLICABLE [ ]</b> 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 [ ] | <b>NO APLICABLE [ ]</b> 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 [ ] | <b>CUMPLE LOS REQUISITOS JURIDICOS</b>                                                                                                                                                               |

**OBSERVACIONES JURIDICAS CONVENIO DE PARIS:**

En consecuencia, se conceptúa que esta solicitud:

- |          |        |                                                                                    |
|----------|--------|------------------------------------------------------------------------------------|
| SI [ x ] | NO [ ] | Se ajusta a los aspectos <b>FORMALES</b> indicados en la Decisión 344 y por tanto, |
| SI [ x ] | NO [ ] | Se recomienda <b>PUBLICAR</b> el extracto correspondiente.                         |

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

**EXAMINADOR JURIDICO: Código 202002**

**DIVISIÓN NUEVAS CREACIONES**  
1° **EXAMEN DE FORMA**

430  
2000-03-09

RADICACIÓN N° 00-2029CONCEPTO TÉCNICO N° 424 CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL DE PATENTES A61K 9/52 // 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 <input checked="" type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>   | Contiene la identificación correcta del inventor (Art.8, Art.13-a).                                                                                    |
| SI <input checked="" type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>   | Contiene la identificación correcta del solicitante (Artículo 13-a).                                                                                   |
| SI <input type="checkbox"/> NO <input checked="" type="checkbox"/>   | Contiene el resumen con el objeto y finalidad de la invención en forma correcta (Art.13-e).                                                            |
| * SI <input type="checkbox"/> NO <input checked="" type="checkbox"/> | Contiene el título o nombre de la invención en forma correcta (Art.13-b).                                                                              |
| SI <input type="checkbox"/> NO <input checked="" type="checkbox"/>   | Contiene la descripción clara y completa de la invención (Art.13-c).                                                                                   |
| SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>              | Contiene los dibujos correctos (Art.14-c junto con el literal d) del Art. 4 del Dto. 117 del 94).                                                      |
| SI <input checked="" type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>   | Contiene las unidades de medida en el sistema exigido (Art.14-c junto con el Decreto 3464 del 26 de diciembre de 1980).                                |
| SI <input type="checkbox"/> NO <input checked="" type="checkbox"/>   | 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 <input type="checkbox"/> NO <input checked="" type="checkbox"/> | Contiene el extracto de acuerdo con el literal c) del artículo 4 del Dto. 117 /94.                                                                     |
| SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>              | Contiene el arte final del dibujo característico de acuerdo con el literal c) del artículo 4 y el artículo 27 del Dto. 117 /94.                        |
| * SI <input type="checkbox"/> NO <input checked="" type="checkbox"/> | 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 <input checked="" type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> | Contiene la tarjeta del Archivo de Propietarios [formato P-105] en forma correcta (Art.14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto. 117 /94).  |

SI ☐ NO ☒ **CUMPLE LOS REQUISITOS TÉCNICOS**

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

Santa Fe de Bogotá, D.C., Marzo 9/00

-----cód 202010-----  
EXAMINADOR TÉCNICO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES  
1º EXAMEN DE FORMA

CONCEPTO TÉCNICO N° 424

EXPEDIENTE N° 0-2029

IPC A61K 9/52 // 31/485

- \* El título de la solicitud debe definir en forma breve y precisa el objeto de la invención. Por este motivo, el título de la solicitud debe corregirse ya que resulta muy general y no cumple con su objeto de ubicar al lector en el campo tecnológico de la invención.

Se debe revisar, aclarar y corregir el término "sachet" que aparece en el capítulo descriptivo y en la reivindicación 13. Debe tenerse en cuenta que todo el texto de la solicitud debe encontrarse en español.

Debe tenerse en cuenta que en la reivindicación 1 no se está definiendo realmente una composición, sino un preparado de liberación controlada o una forma farmacéutica. Por lo tanto, debe revisarse y corregirse dicha reivindicación, al igual que sus reivindicaciones dependientes. Esto teniendo en cuenta que una composición debe definirse por cada uno de sus componentes y la concentración a la cual se encuentran.

Debe tenerse en cuenta que cuando en el capítulo reivindicatorio se establece los términos "analgésico opioide distinto del analgésico de los cristales", "sustancia activa" y "sustancias activas farmacéuticas no retardadas", debe especificarse claramente los compuestos que se desean indicar; ya que dichos términos resultan ambiguos y por lo tanto no permiten precisar el alcance de la invención.

Debe tenerse en cuenta que una forma farmacéutica, un preparado o una composición no pueden caracterizarse por su envase; ya que este no hace parte de la composición o del preparado. Por lo este motivo, se debe revisar y corregir la reivindicación 13.

Al corregir las reivindicaciones, debe anexarse nuevo capítulo reivindicatorio.

Al corregir la reivindicación 1, debe corregirse el resumen que aparece en el extracto para publicación y en la tarjeta para el archivo temático; al igual que el resumen con el objeto y finalidad de la invención. Por este motivo, debe anexarse nuevo extracto para publicación y nueva tarjeta para el archivo de propietario.

- \*Al corregir el título debe anexarse nuevo extracto para publicación, nueva tarjeta para el archivo temático y nueva tarjeta para el archivo de propietario.

Santa Fe de Bogotá D.C., 9 de marzo de 2000

Examinador Técnico de Patentes  
Q.F. Cód. 202010

EXPEDIENTE 0-2029

AUTO 0078

430  
2000-03-16

**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, requiérrese 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 14 MAR 2000

**LA JEFE DE LA DIVISION DE NUEVAS CREACIONES,**

  
**ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL**

**NOTIFICADO POR ESTADO**

Santafé de Bogotá D.C., 18 MAR 2000 notificado por anotación en estado de esta misma fecha.

**VENCIMIENTO NOTIFICACION ESTADO**

**SOLICITO PRORROGA TERMINO SI\_\_\_ NO\_\_\_**

**VENCIMIENTO TERMINO PRORROGA**