

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

174

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Rad: 00-002029- -00014-0000

Fec: 2006-10-02 16:37:36 Dep. 2020 NUECREACIONES

Tra. 2 PATENTES

Evo: 1 REGDEPOSITO

Act 412 REPOSPRESRECU

Folios: 39

Re: P1.-GRÜNENTHAL GmbH.-Solicitud de Patente de Invención para
"PREPARADO DE ADMINISTRACIÓN ORAL CON LIBERACIÓN
CONTROLADA DE SUSTANCIA ACTIVA".-Clase A.61.-Expediente
número 00-002.029.-

1. **ALICIA LLOREDA RICAURTE**, mayor de edad, vecina de esta ciudad, identificada con la cédula de ciudadanía número 39.690.713 de Usaquén, abogada titulada e inscrita, Representante Legal en Bogotá, para todos los asuntos relativos a la Propiedad Industrial de la sociedad **GRÜNENTHAL GmbH**, organizada y existente de conformidad con las leyes de Alemania, domiciliada en Aachen, Alemania, atentamente manifiesto a usted que interpongo **Recurso de Reposición** contra la Resolución número **23154**, dictada por el señor Superintendente de Industria y Comercio el 30 de Agosto de 2006, notificada por Edicto fijado el 13 de Septiembre del mismo año, mediante la cual se niega la patente solicitada para el invento de la referencia.

2. Fundamento mi recurso en los siguientes hechos:

- (a) De la simple lectura de la Resolución número **23154**, mediante la cual se niega el privilegio de patente solicitado para el capítulo reivindicatorio de la presente invención, se puede establecer que dicha Resolución de ninguna manera considera la importancia y el alcance del objeto de la solicitud radicada bajo número **00-020.029** ya que si se compara ésta, con los documentos citados por el señor Examinador como referencias para desvirtuar el Nivel Inventivo de la presente solicitud, es claro que en dicha Resolución no se consideró la importancia de la presente invención consistente en una composición de administración oral de liberación controlada de al menos un analgésico opioide, la cual se encuentra en forma de cristales con un diámetro entre 0.01 y 3 mm y que además posee un revestimiento retardante que ha sido aplicado directamente sobre los cristales, tal como se demostró en el memorial de 5 de Julio de 2005. En efecto, la Resolución no considero de ninguna manera el problema técnico solucionado por la presente invención, el cual fue claramente definido en los antecedentes, en donde se señaló la necesidad existente en el

estado de la técnica de proporcionar composiciones de administración oral de analgésicos, en las cuales no se requieran complejas etapas de formulación, como en efecto **ocurre** con las composiciones ya conocidas en el estado del arte, que es **resuelto al proporcionar la composición de administración oral de la presente invención**, mediante el empleo directo de los cristales del principio activo sin necesidad de utilizar ninguno de los pasos de formulación comunes.

Adicionalmente, al rechazo de la solicitud por una alegada falta de Nivel Inventivo, basándose en combinaciones teóricas de los antecedentes citados, se encuentra en abierta y total contradicción con lo que el mismo Despacho señala que es exigido en el Artículo 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, que comprende que la invención no debe resultar obvia "para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente", pero a partir de los argumentos presentados en la Resolución número **23154** resulta evidente que no se aplica esta disposición legal conforme a la práctica habitual en el campo de la Propiedad Industrial ya que de ninguna manera la invención resultaría de manera obvia o evidente a partir de lo conocido en el estado de la técnica.

Aunque el solicitante reconoce que la evaluación del Nivel Inventivo puede resultar subjetiva y depende de gran manera de los conocimientos técnicos de quien realice dicha evaluación, con el fin de reducir al mínimo la subjetividad, se cuenta con el **Manual Andino de Patentes**, publicación preparada por la Secretaría General de la Comunidad Andina, que aunque el solicitante reconoce que no constituye una norma obligatoria a seguir para la evaluación de los requisitos de patentabilidad; debe reconocerse que tal como se establece en el prólogo: "constituye un importante elemento de trabajo en la labor de **normalización en materia de procedimientos** y de entrenamiento de sus nuevos examinadores (haciendo referencia a los examinadores de las Oficinas Andinas de Propiedad Industrial). Este **Manual** es considerado una fuente útil de información y guía para los usuarios del sistema de patentes en la región andina..." (el resaltado y el texto entre paréntesis es mío). Por lo cual sus enseñanzas sí constituyen una **guía** para la evaluación de

dichos requisitos; el cual establece **claramente** en su punto 10.2* cuál es el "Método para la Evaluación del Nivel Inventivo", proporcionando unos parámetros entre los que se pueden encontrar los siguientes:

- "El examinador debe realizar el esfuerzo intelectual de colocarse en la situación que ha tenido que afrontar el técnico con conocimientos medios en la materia en un momento en que la invención no era conocida, es decir antes de la invención";
- "La invención debe considerarse en su conjunto. Si consiste en una combinación de elementos, no es válido argumentar que cada uno por separado es obvio pues la invención puede estar en la relación (carácter técnico) entre ellos".

A lo largo del proceso de estudio de la solicitud, ese Despacho ha centrado la argumentación dirigida a desvirtuar el nivel Inventivo de la presente solicitud al hecho de que los productos o preparados farmacéuticos de liberación controlada (o sostenida) ya se conocían. De hecho en el primer Concepto Técnico emitido por ese Despacho de número **252**, los antecedentes citados corresponden a los mismos que cita la Resolución que nos ocupa, y toda la argumentación contra el Nivel Inventivo de la presente invención establecía que en dichos antecedentes se enseñaban los preparados con liberación controlada del principio activo. Adicionalmente, en el numeral 2 de dicho Concepto Técnico número **252**, ese Despacho, al definir su interpretación del objeto de la invención, dice que "El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de proporcionar un medicamento que contiene un analgésico que permite liberación controlada. Para resolver este problema técnico, la solicitud en estudio proporciona una composición oral de un analgésico consistente en una tableta o cápsula donde el compuesto activo está en forma de cristales y tiene un recubrimiento retardante y opcionalmente un recubrimiento no retardante resistente a jugo gástrico".

En mi respuesta a dicho Concepto Técnico número **252**, resalté que era necesario considerar que el objeto de la presente invención es una **solución efectiva a la necesidad** existente en el estado de la técnica

* COMUNIDAD ANDINA, Secretaría General, "Manual Andino de Patentes", Junio, 2004, 2ª edición, Lima, Perú página 77.

de proporcionar composiciones de administración oral de analgésicos en las cuales **no se requieran complejas etapas de formulación**, tal como sí ocurre con las composiciones conocidas en el estado de la técnica. Lo anterior permite verificar que el solicitante sí aclaró que el problema-solución, cuyo análisis es esencial para la evaluación del Nivel Inventivo, no era el que de manera errónea había expresado ese Despacho.

Al seguir las enseñanzas del **Manual Andino** anteriormente mencionadas, se si plantea el "Análisis Problema - Solución", es claro que conforme se establece en la primera parte de la descripción de la solicitud presentada, el problema a resolver con la invención, consiste en obtener un preparado de administración oral y liberación retardada en la cual los cristales obtenidos durante la preparación de la sustancia activa puedan usarse de manera **directa**, esto es, **sin etapas complejas de formulación**. } P ?

De acuerdo con lo anterior, me permito llamar la atención de ese Despacho al hecho de que una persona **medianamente** versada en la materia sabe que dicha etapa compleja, son hasta el momento necesarias. De hecho, el documento **D1 (EP 0 548 448)** discute el problema de la falta de estabilidad de los revestimientos retardantes y la necesidad de tratamientos complejos para lograr dicha estabilización, mucho más cuando los revestimientos retardantes se aplican a partir de un medio acuoso y no de solvente (por razones ecológicas). En la primera página de la descripción del documento **D1**, en el cuarto párrafo, dice, entre otros: "...es sabido que grasas y ceras usadas en estado purificado cristalizan en formas inestables, causando variaciones no pronosticables en tasas de disponibilidad durante el ensayo de estabilidad en el momento de su fabricación y en el almacenamiento posterior...", luego establece que "hasta el momento las tentativas de preparar formulaciones farmacéuticas de liberación controlada usando dispersiones acuosas de polímeros hidrófobos han resultado infructuosas debido a problemas de estabilidad.... (porque) es conocido en el arte que el perfil de liberación por disolución cambia por envejecimiento...". } P de D1!
100: S/

Lo anterior permite afirmar que aún cuando para ese Despacho, al momento de emitir el Concepto Técnico número **252**, no fuese claro la

existencia de la necesidad de aquellas "etapas complejas de formulación" en la preparación de las composiciones farmacéuticas, la lectura del documento citado **D1** le habría permitido comprender que en efecto hasta el momento dichas etapas habían sido necesarias y además empleadas permanentemente.

Ahora, para la resolución del problema de estabilidad, el documento **D1** propone que tras el revestimiento de la formulación farmacéutica **con el líquido** de revestimiento, este revestimiento sea curado por horneado a 60°C, pero no bajo las condiciones hasta entonces conocidas, pues tal como fue verificado por el autor de dicho documento **D1**, "el curado convencional **no** estabiliza el perfil de disolución", entonces las condiciones propuestas son aquellas de tensión "stress", es decir, a alta temperatura y humedad, durante cierto período de tiempo, combinando valores óptimos de temperatura, tiempo y humedad hasta obtener experimentalmente los valores requeridos para una formulación dada, "siendo la temperatura mayor que el punto de transición de vidrio de la dispersión acuosa de etilcelulosa".

En la presente invención no se usa ninguna de estas condiciones severas de tratamiento posterior de estabilización, ya que se resuelve el problema mediante **el uso de un sustrato cristalino** de ciertas dimensiones **perfectamente caracterizadas** en las reivindicaciones y no por el tratamiento posterior de revestimiento.

De la lectura de la Resolución número **23154** puede inferirse que ese Despacho no advirtió ese hecho al juzgar que el complejo tratamiento posterior enseñado por el documento **D1** podía obviarse combinando lo revelado por dicho documento de patente con cualquiera de las otras referencias citadas. Además, es posible establecer que para la evaluación del nivel inventivo se descompuso el "antecedente" en los elementos que forman la combinación, sin considerar el conjunto, como lo instruye expresamente el **Manual Andino**.

En conclusión, todos los argumentos anteriormente expuestos permiten establecer que en efecto ese Despacho no ha reconocido cuál es el problema técnico resuelto por la presente invención, lo que no

Nota como esto kei
Págs 1-13 fol 62-63
no mencionan
"curado".

metodo
sin cit

no
mtdo

permite una correcta evaluación del Nivel Inventivo de la solicitud denegada.

- (b) Adicionalmente, en la Resolución número **23154**, ese Despacho argumenta que "la invención en estudio no cumple con el requisito de nivel inventivo, toda vez que para un experto medio en la materia se deriva de manera evidente del estado de la técnica, pues los conocimientos integrantes del estado del arte, anteriores a la fecha de solicitud de patente, conducen de manera obvia a la invención propuesta", y enumera las características técnicas de cada uno de los documentos citados que **llevan a ese Despacho a considerar** que la solicitud presentada carece de Nivel Inventivo, argumentos frente a los que me permito exponer las razones básicas que **demuestran** que de ninguna manera le resulta obvio ni evidente y mucho menos se guía o induce a una persona versada en la materia, al desarrollo de la presente invención a partir de las enseñanzas de **D1, D2, D3, D4 y D5**.

Como primera medida, ese Despacho afirma que el documento **D1 (EP 0 548 448)** "anticipa formas de dosis de liberación controlada como cápsulas, tabletas, donde el sustrato es un compuesto activo que se recubre con polímeros como derivados de celulosa, resinas acrílicas, ceras, alcoholes alifáticos superiores y ácidos poliláctico y poliglicólico. Sugiere que el compuesto activo puede ser analgésico como aspirina, **codeína, morfina, dihidromorfona, oxicodona**, etc. Los microgránulos recubiertos se colocan dentro de una cápsula o tableta (ver pág 21). Aclara que el sustrato recubierto puede ser sobrecubierta con un agente de barrera, por ejemplo la hidromorfona recubierta con *HPMC* puede ser recubierta con *EC* para obtener una formulación de liberación controlada".

Con respecto a lo anterior, aunque ya en el numeral anterior se expone la diferencia fundamental entre los problemas técnicos resueltos por el documento **D1** y la presente invención, con el fin de enumerar diferencias **adicionales**, me permito dirigir la atención de ese Despacho al hecho de que aún cuando el documento **D1** enseñaba el recubrimiento de un sustrato, además de que su objetivo principal era la necesidad de estabilidad tanto del producto recubierto como también del sustrato, en **ningún momento** hacía referencia o

planteaba la posibilidad y mucho menos inducía a la persona versada en la materia a la obtención de una composición en la cual se pueda encontrar el principio activo en forma de **cristales**, los cuales tienen **un tamaño específico** (a saber, un diámetro entre 0.01 y 3 mm) y que el recubrimiento con la película retardante **se hace directamente sobre los cristales**. Adicionalmente, si se estudia el ejemplo 1 del documento **D1**, puede verificarse que se realiza una disolución del principio activo en agua, agregándole ciertos excipientes, tras lo cual se usa esa **solución** sobre perlas inertes, cada una de las cuales contenía **menos de 5%** de agente activo cuando eran de hidromorfona o 8.5% si se trataba de morfina. Sin embargo, en ningún momento en dicho documento se hace referencia ni se sugiere **el empleo de cristales puros de la sustancia activa con un diámetro de 0.01 a 3 mm, que se encuentren recubiertos directamente con una película retardante**.

particular
de la
de us. d.
folio 55

Por otro lado, acerca del documento **D2**, ese Despacho afirma lo siguiente: "anticipa formas de **dosis de liberación controlada** como **cápsulas, tabletas**, supositorios, esferoides, microesferas recubiertas con polímeros como derivados de celulosa, resinas acrílicas, ceras, alcoholes alifáticos superiores y ácidos poliláctico y poliglicólico, *HPMC, PVP, PEO* (ver folio 94). El principio activo puede ser analgésico como aspirina, **codeína, morfina, dihidromorfona, oxicodona, hidromorfona, levorfanol, metadona, merperidina, dihidrocodeína, heroína, burprenofina, tramadol**, etc. (ver folios 95,98). Los microgránulos recubiertos se colocan dentro de una cápsula o una tableta (ver folio 100).

Con respecto a lo anterior, me permito dirigir la atención de ese Despacho al hecho de que el tema abordado por dicho documento es bastante similar al del documento **D1**, contemplando además los aspectos técnicos relacionados con la película polimérica de revestimiento como son la composición y el curado sin contemplar que el sustrato de dicho recubrimiento sean **cristales de principio activo**, con un tamaño igual al reclamado por la presente invención (diámetro entre 0.01 a 3 mm), de hecho, respecto al sustrato solo establece que pueden ser microesferas, tabletas, pellets, etc., (nunca **cristales**). Más aún, aunque al igual que en el documento **D1**, se mencionen entre los posibles principios activos, compuestos opioides

como los reclamados por la presente solicitud, éstos se emplean en forma de una solución, la cual es rociada sobre perlas inertes. Por ende, el documento **D2** tampoco contiene indicaciones o pautas que puedan conducir a la persona versada en la materia, a aplicar el revestimiento retardante **directamente** sobre cristales puros de la sustancia activa, en donde los cristales tienen un diámetro de 0.1 a 3 mm. Considero pertinente resaltar que en ningún momento puede compararse una solución del principio activo con los cristales del mismo en vista de que sus propiedades fisicoquímicas varían. Mucho menos, cuando en dicha **solución**, el principio activo va **acompañado de sustancias adicionales** y en la presente invención se tiene el compuesto sólido, **puro y sin sustancias adicionales** que posteriormente es recubierto.

Ahora bien, teniendo en cuenta que tanto en el documento **D1** como en el documento **D2** se aborda un problema técnico **totalmente diferente** al planteado en la presente solicitud, a saber, **proporcionar una composición más estable a las condiciones de almacenamiento**, tal y como se puede apreciar en la página 3, líneas 29 a 31 del documento **D1**, y en la página 3, líneas 18-19 y 29-34 de **D2**, es **evidente** que la persona medianamente versada en la materia, no tendría ninguna motivación para emplear las enseñanzas reveladas en dichos documentos y por lo tanto tales publicaciones no pueden desvirtuar el nivel Inventivo de la presente solicitud.

En cuanto al documento **D3 (US 5,645,858)**, ese Despacho establece que éste "anticipa una **forma de dosificación de liberación controlada**. Las partículas están recubiertas con películas de *HPMC* y plastificante *PEG*. Agrega (columna 5) que los pellets de liberación controlada preferiblemente se proveen en una **cápsula de gelatina dura o cualquier otra forma de dosis oral apropiada tal como una matriz** que comprende los pellets aglomerados con un aglutinante apropiado y compatible para formar una forma de dosis sólida unitaria.

A este respecto, me permito llamar la atención de ese Despacho al hecho de que tal como manifesté en mi memorial anterior, el documento **D3** describe formas de dosificación oral formadas por

múltiples capas, cuya fabricación se realiza a través de un procedimiento sumamente complejo, el cual implica 7 diferentes etapas de recubrimiento del núcleo inerte, con diferentes polímeros y plastificantes (columna 2, líneas 12 a 32 del documento **D3**). Sin embargo, dicho documento no contiene ninguna indicación que motive a la persona medianamente versada en la materia, a emplear sus enseñanzas para llegar a obtener una composición en la que el principio activo se encuentra en forma de cristales de diámetro de 0.01 a 3 mm, recubiertos directamente por una película retardante, como sucede con la composición de la presente invención.

sugiere.

Ese Despacho, frente a las enseñanzas de **D4 (US 5,502,078)** establece que "anticipa composiciones para terapia simultánea o secuencial de dos o más ingredientes activos como agentes hipoglucémicos tales como sulfonilúreas, biguanidinas y tiazolidindionas. Pueden ser formuladas para administración oral en una composición **de liberación sostenida (o retardada)**, por ej. Una formulación en **tableta de matriz** que contiene un relleno polimérico insoluble o hinchable o una **formulación esferoide recubierta** (ver columna 3)".

A este respecto, me permito resaltar que el documento **D4** se refiere a sustancias activas para tratamiento de obesidad, diabetes, etc., lo cual **constituye un grupo de enseñanzas relacionadas con un tema totalmente distinto al de la presente invención**. En vista de lo anterior, la persona medianamente versada en la materia no sería capaz de encontrar la motivación suficiente para emplear lo revelado en **D4** para solucionar un problema específico como el de la presente invención, partiendo de enseñanzas que nada tienen que ver con dicho problema técnico planteado

ver
182
182 y 183

Por último, respecto al documento **D5**, ese Despacho establece que "enseña que los productos se pueden recubrir con una película para modificar la liberación de la droga. Aclara que los productos de liberación prolongada tienen por objeto **extender la liberación de la droga** durante un periodo, resultado que se puede alcanzar al **aplicar una cubierta con película de liberación sostenida o controlada**. Las ventajas son **alcanzar pronto el efecto deseado y mantenerlo por un tiempo prolongado, disminución de efectos colaterales y**

minimizar la acumulación del agente en tejidos durante el tratamiento y reducir las fluctuaciones de los niveles sanguíneos".

Sobre este particular, me permito manifestar que el conocido tratado de **Remington Farmacia (D5) tampoco menciona en ninguno de los apartes citados el tratamiento retardante de cristales puros de un tamaño de 0.1 a 3 mm de diámetro**, lo cual demuestra en forma contundente que de ninguna manera es obvio el preparado de la presente invención ni la elección de un sustrato formado por los cristales mismos de la sustancia activa de tamaño determinado (diámetro de 0.1 a 3 mm).

} ?
ver
los
19 y 121

Para finalizar esta sección en la cual se exponen algunas razones por las cuales la presente invención **no resulta evidente** ni fácilmente derivable del estado de la técnica, ya que todas y cada una de las diferencias técnicas mencionadas anteriormente, entre los documentos citados **D1 a D5** y la presente invención, permiten establecer en forma más clara que la combinación de las características técnicas reivindicadas es crítica, a la hora de evaluar el nivel inventivo de la presente solicitud, debido a que ninguna de las técnicas anteriores permiten ofrecer una composición de preparación tan económica, con la posibilidad de dosificación exacta que en las técnicas anteriores requería complejas etapas de disolución de la sustancia activa, su rociado sobre núcleos inertes para formar perlas, etc., como se ha indicado anteriormente.

- (c) Ahora, en cuanto a las respuestas dadas por ese Despacho a los argumentos del solicitante respecto al problema tratado por los documentos **D1** y **D2** referentes a la estabilidad de las composiciones en almacenamiento, ese Despacho afirma que "tales problemas se han trabajado controlando el método del proceso y mediante **empaquete apropiado** del producto" (el resaltado es mío), frente a lo cual, el solicitante aclara que no encuentra apartes en **D1** que en efecto se refieran a la mejora de la estabilidad por "empaquete del producto".

Adicionalmente, en dos apartes diferentes de sus respuestas ese Despacho establece "Es de esperarse que si se utiliza en forma sustancialmente pura esta expresión abarca tanto la forma cristalina o

amorfa, con tal que su pureza sea grado farmacéutico, como lo entiende toda persona normalmente conocedora de la materia". En cuanto a esto, me permito llamar la atención de ese Despacho al hecho de que una persona versada en la materia tendría perfectamente claro que las propiedades de una sustancia en estado cristalino difieren de aquellas de las de un sólido amorfo, de tal manera que para el caso que nos ocupa, es evidente que en una preparación farmacéutica, **no se obtiene el mismo resultado** al usar **cualquiera** de las dos formas. Para que sea más fácil de entender, se sabe que tanto el diamante como el grafito están formados exclusivamente por el elemento químico carbono, y en ambos éste se encuentra puro. Sin embargo, la comparación de las propiedades de ambos lleva a que el diamante es tan duro que puede rayar el vidrio, mientras que el grafito es tan blando que ni siquiera raya el papel, por lo cual es usado para escribir sobre éste. Adicionalmente, entre estos dos extremos existen carbones, negro de humo, hollín, todos éstos con pureza variable que puede incluso ser grado farmacéutico, como es el caso de las pastillas de carbón para trastornos estomacales, que contiene el elemento en forma amorfa. De esta manera, reitero, que para una persona versada en la materia es claro que no deben mezclarse los conceptos de pureza y forma cristalina amorfa como si fuera lo mismo tener un sólido cristalino con pureza grado farmacéutico que tener el mismo sólido en estado amorfo con pureza también de grado farmacéutico, por lo cual no se considera que el hecho de que en el documento **D3** se establezca que el principio activo se encuentra en forma sustancialmente pura permita establecer directamente que se está haciendo referencia a la forma cristalina del mismo, como así pretende presentarlo ese Despacho, y por ende tampoco constituye un argumento suficientemente sólido para desvirtuar el Nivel Inventivo de la invención.

no $\exists$ forma

También con respecto a la respuesta de ese Despacho frente a los argumentos presentados por el solicitante al referirse al documento **D3**, dirigidos a que dicho documento enseña partículas de compuesto activo con cubierta de liberación controlada, con un recubrimiento retardante de un polímero como *HPMC*, que es uno de los polímeros conocidos que normalmente se usan para este efecto, al igual que *EC*, *HPC* y *HMC* que son compuestos empleados por la solicitud presentada, además de que el principio activo es tramadol o

185

pseudoefedrina y por último, que las drogas activas están sustancialmente puras; me permito señalar que allí no se enseña otra cosa que una forma particular de aplicar varias capas de revestimiento retardante, pero nunca se refiere a un sustrato en forma de cristales. En ese documento **D3** ya se tuvo en cuenta la necesidad de estabilizar el preparado, por calentamiento durante 24 horas en estufa a 45-55°C (ver ejemplo 1) sin divulgar **ninguna tentativa** de obviar esta etapa final por cambio del sustrato, como propone la solicitud presentada. Es de resaltar, que esta diferencia técnica **considerable**, aparentemente no fue considerada por ese Despacho al momento de la evaluación del Nivel Inventivo de la solicitud presentada y además, que aunque ese Despacho afirma que el documento contempla "drogas activas en forma sustancialmente pura", se está desconociendo que el documento **D3** declara que la sustancia activa está mezclada con Opadrug® y azúcar.

de g
u
...

La respuesta a los argumentos presentados por el solicitante frente a las enseñanzas de **D4** que según ese Despacho desvirtúan el Nivel Inventivo de la solicitud presentada, establece que **D4** enseña composiciones de liberación retardada en forma de matriz o de esferoide recubierta. Sin embargo, ese Despacho no tiene en cuenta que en la columna 3 del documento dice que se hace con excipientes y procedimientos conocidos en el arte, sin indicar cómo se pasaría de una tableta de matriz o de formulación esferoide a las composiciones reivindicadas por la invención, que presentan el principio activo en forma de cristales (con unas dimensiones claramente definidas), sin usar excipientes ni "rellenos poliméricos" (como se refiere ese Despacho a la tableta de matriz).

Por último, frente a los argumentos presentados por el solicitante para demostrar el Nivel Inventivo de la solicitud presentada frente a las enseñanzas del documento **D5**, ese Despacho reconoce que "no enseña los mismos principios activos ni especifica en las citas mencionadas que el compuesto activo debe estar en forma pura", adicionalmente establece que la persona versada en la materia sabe que en formulaciones farmacéuticas se requiere el empleo de la sustancia activa pura, tras lo cual incurre nuevamente en la aseveración de que se comprende tanto la forma amorfa como la cristalina, lo cual es confuso pues podría llevar a pensar que ese

o
...

Despacho considera que es lo mismo usar una forma cristalina que una amorfa en una formulación farmacéutica cualquiera, y además continúa señalando conceptos generales sobre los preparados de liberación retardada tales como "alcanzar pronto el efecto deseado y mantenerlo por un tiempo prolongado, etc." sin ofrecer al menos un argumento coherente que permita demostrar que en efecto las enseñanzas de **D5** podrían guiar a una persona versada en la materia a **desarrollar la presente invención para dar solución al problema técnico planteado, evitando el uso de las varias veces mencionadas complejas etapas de formulación** así como tampoco, la particularidad de un **preparado formado por cristales recubiertos directamente**, conforme a la presente invención.

Para concluir, es claro que así como ninguno de los documentos citados por ese Despacho solucionaba el problema técnico solucionado por la presente invención ni permitían desarrollarla a partir de sus enseñanzas individuales o en combinación, tampoco las respuestas dadas por ese Despacho a los argumentos presentados por el solicitante permiten (de hecho, ni siquiera contribuyen para) desvirtuar el Nivel Inventivo de la solicitud presentada.

- (d) Por último, me permito llamar la atención de ese Despacho al hecho de que la Resolución número **23154** al referirse a la composición de la invención que contiene el compuesto activo en forma de cristales, dice "de manera similar a como se resolvía en las anterioridades", sin que se haya señalado ninguna anterioridad que hubiese propuesto el compuesto activo en forma de cristales con recubrimiento retardante, lo cual evidencia el total desconocimiento del problema técnico de la presente invención (debe recordarse que todos y cada uno de los cinco documentos citados se encuentran dirigidos a solucionar problemas diferentes al que nos ocupa) así como de las **considerables diferencias técnicas** existentes entre la presente invención y el estado de la técnica citado por ese Despacho, teniendo en cuenta que los cinco antecedentes citados, reconocidamente tan distintos entre sí, puedan ser combinados en alguna forma para sugerir la invención, la cual se ha demostrado es **sumamente precisa y exacta** en su definición, cuando lo único que tienen en común los documentos citados con la invención es que proponen preparados de liberación controlada o retardada, pero éste no es el problema planteado ni se ha

pedido nunca privilegio alguno por esta característica. Es por esto, que me permito reiterar que el problema principal planteado en la solicitud presentada es proporcionar preparados de liberación controlada o retardada en forma que permita **obviar las etapas complejas del tratamiento posterior de estabilización** que proponen los antecedentes, el cual hasta la fecha no ha sido reconocido ni analizado por ese Despacho en ninguna de las respuesta emitidas(Concepto Técnico número **252** y Resolución número **23154**).

Adicionalmente considero pertinente resaltar, que para la solicitud presentada, el beneficio de patente ha sido concedido por la Oficina Europea de Patentes, la cual es ampliamente reconocida por la rigurosidad a la hora de realizar su examen de patentabilidad, bajo el número **EP 1 020 185 A2**. Además también ha sido reconocido por la oficina Estadounidense bajo el número **US 6,685,964 B1**, y por la oficina Australiana bajo el número **AU 200010113 B2** (Patente número **771064**) de las cuales anexo copia.

3. CONCLUSIÓN

En conclusión, es claro que el preparado que es objeto de la presente solicitud, sí cumple con el requisito de **NIVEL INVENTIVO** requerido por la legislación Andina, sobre las enseñanzas del estado de la técnica constituido por cada una de las referencias **D1** a **D5**, toda vez que las enseñanzas reveladas en el estado del arte anterior, bien sea tomando los documentos solos o en la combinación sugerida por el señor Examinador, no afectan de ninguna manera el nivel inventivo de la presente solicitud, así como tampoco logran desvirtuarlo con base en las respuestas dadas a los argumentos que previamente había presentado el solicitante y mucho menos están dirigidas a resolver el mismo problema que el de la presente invención (es claro que tampoco exponen la existencia de tal problema, es decir la necesidad de evitar las etapas complejas de formulación empleadas hasta entonces). Por el contrario, la cuidadosa revisión de **las enseñanzas de cada uno de los documentos citados (D1 a D5) resalta aún más los beneficios de la composición (preparado) reivindicada en la presente invención**, mostrando que no es posible desarrollar la presente invención partiendo de documentos que se alejan por completo del objetivo perseguido por el solicitante.

De hecho, tal como previamente se estableció, **la capacidad inventiva que involucra la presente invención gira en torno al hecho de suministrar un nuevo preparado en el cual se emplean los cristales de la sustancia activa, los cuales deben tener un tamaño de 0.1 a 3 mm de diámetro, y en donde adicionalmente dichos cristales son recubiertos directamente con una película retardante, sin necesidad de dispendiosos y costosos pasos de formulación.** Precisamente, la manipulación de materiales comunes para obtener el efecto técnico deseado y de esta manera llegar al preparado de administración oral reivindicado, es la manera como el solicitante logra superar los problemas técnicos existentes con composiciones similares conocidas en el estado del arte.

De esta manera, si en la evaluación de los requisitos de patentabilidad se hubiera **considerado tanto el problema técnico propuesto, como la solución específica que provee la presente invención** a dicho problema, se hubiera reconocido **sin lugar a dudas, el Nivel Inventivo** de la solicitud presentada en vista de que de **ninguna manera** las enseñanzas de los documentos citados guían o motivan a la persona versada en la materia al desarrollo de la invención así como tampoco revelan **las características técnicas fundamentales de la presente invención.**

4. Anexo copia de los documentos de patente **EP 1 020 185, US 6,685,964 y AU 200010113.**

5. En vista de lo anteriormente expuesto, reitero a usted, muy comedidamente, mi petición de que se revoque la Resolución número **23154** impugnada de 30 de Agosto de 2006, y en su lugar, se ordene continuar con el trámite de la solicitud de la referencia, y se proceda a conceder el privilegio de patente solicitado.

6. El documento que acredita la SUSTITUCIÓN del poder para asuntos relativos a la Propiedad Industrial de la sociedad peticionaria, fue presentado con mi memorial de 27 de Agosto de 2004.

JOSE LLORED A CAMACHO & CO.

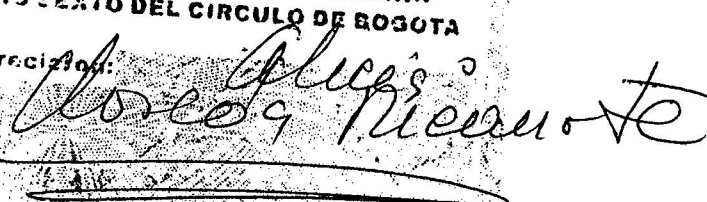
189

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

7. Mi dirección es Calle 72 No. 5-83, Piso 6º., Bogotá D.C., Colombia.

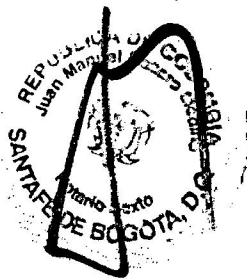
Del Señor Superintendente,


ALICIA LLORED A RICAURTE
T.P. 53.215

NOTARIA SEXTA DEL
CIRCULO DE BOGOTÁ
COMPARACION Y PRESENTACION PERSONAL
29 SEP 2006
NOTARIO SAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTÁ
Comparación:

quien (os) exhibió(eron) la(s) C.C.
39'690.713
y declaro(aron) que la(s) C.C.
en el presente documento es
que el contenido del mismo es
cío se firma esta diligencia.

NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTÁ


ALICIA LLORED A RICAURTE
C.C. No. 39'690.713 de Usaquén



(19)  **Europäisches Patentamt**
European Patent Office
Office européen des brevets



(11) **EP 1 020 185 A2**

190

(12) **EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG**

(43) Veröffentlichungstag: **19.07.2000 Patentblatt 2000/29** (51) Int Cl.7: **A61K 31/135, A61P 25/04, A61K 9/52**

(21) Anmeldenummer: **99125470.7**

(22) Anmeldetag: **21.12.1999**

(84) Benannte Vertragsstaaten: AT BE CH CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LU MC NL PT SE Benannte Erstreckungsstaaten: AL LT LV MK RO SI	(71) Anmelder: Grünenthal GmbH 52078 Aachen (DE) (72) Erfinder: • Betzing, Jürgen, Dr. 79539 Lörrach-Tumringen (DE) • Bartholomäus, Johannes, Dr. 52080 Aachen (DE)
(30) Priorität: 18.01.1999 DE 19901687	

(54) **Opioide Analgetika mit kontrollierter Wirkstofffreisetzung**

(57) 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 µm bis 3 mm, vorzugsweise 50 µm bis 1 mm, die wenigstens einen retardierenden Überzug aufweisen.

EP 1 020 185 A2

Beschreibung

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft eine oral zu verabreichende Arzneimittelformulierung, aus der der opioide, analgetische Wirkstoff kontrolliert freigesetzt wird.

5 [0002] Aus dem Stande der Technik sind eine Vielzahl von Formulierungen analgetischer Schmerzmittel bekannt, die eine kontrollierte Freisetzung des Wirkstoffes gewährleisten.

[0003] 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

10 relativ aufwendige Formulierungstechniken, wie z. B. das Schichtaufbauverfahren für Pellets oder das Extrusions-, Sphäronisationsverfahren für Sphäroide notwendig.

[0004] 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.

15

[0005] 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.

[0006] 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 µm bis 3 mm, die wenigstens einen retardierenden Überzug aufweisen.

20

[0007] Vorzugsweise haben die Kristalle eine Partikelgröße von 50 µm bis 1 mm.

[0008] 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.

25

[0009] Ganz besonders bevorzugt wird als Analgetikum Tramadol, Tramadol-Hydrochlorid, Morphin, Morphin-Hydrochlorid und/oder Morphin-Sulfat verwendet.

[0010] Die Wirkstoff-Kristalle der erfindungsgemäßen Präparate können Einkristalle sein oder einen polykristallinen Aufbau aufweisen.

30

[0011] 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.

[0012] Die erfindungsgemäße zum Einsatz kommenden Präparate zeichnen sich durch eine kontrollierte, vorzugsweise verzögerte Freisetzung des Analgetikums aus.

35

[0013] 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.

40

[0014] 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.

45

[0015] 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.

50

[0016] 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.

55

[0017] Neben dem retardierten Überzug können die Wirkstoff-Kristalle noch mit weiteren Überzügen ausgerüstet werden.

[0018] Dabei kann beispielsweise ein solcher Überzug aus einem vom Material des retardierenden Überzug unter-

schiedlichen Material als nichtretardierende Trennschicht auf der Kristalloberfläche aufgebracht sein.

[0019] Als Überzugsmaterialien kommen für diese Trennschicht bevorzugt Celluloseether, Polyvidone, Polyacrylate oder auch polymere Naturstoffe in Frage.

5 [0020] Es ist auch möglich, den weiteren Überzug, vorzugsweise über den retardierenden Überzug, aus dem Wirkstoff der Kristalle oder aus einem von diesen unterschiedlichen vorzugsweise opioiden 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
10 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 opioiden Analgetikums einen anderen pharmazeutischen Wirkstoff vorzusehen.

15 [0021] 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 Magen trakt unaufgelöst passiert und erst im Darm trakt freigesetzt wird.

[0022] 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
20 Nichtretard-Überzüge aufweisende Wirkstoffkristalle enthalten.

[0023] Die Herstellung der opioiden Wirkstoffkristalle ist bekannt. Dabei fallen die Kristalle unmittelbar bei der notwendigen Reinigung des Wirkstoffes an.

25 [0024] 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.

30 [0025] 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.

[0026] Sofern noch weitere Überzüge aufgebracht werden, werden diese vorzugsweise nach derselben Methode hergestellt.

35 [0027] 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 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 einmalige Applikation pro Tag ausreicht. Diese Retard-formulierung in Kapseln erfolgt ebenso ohne aufwendige Formulierungstechnologie, da die überzogenen Wirkstoffkristalle nur in Kapseln abzufüllen sind. Die Wirkstoffkristalle können erfindungsgemäß auch in einer Flasche oder einem Sachet zu den Dosis-
40 einheiten zusammengefaßt sein oder mittels eines Spenders volumetrisch dosiert werden. Ein Zusatz üblicher Hilfsstoffe wie Füllmittel, Gleitmittel oder Zerfallsförderer ist möglich.

45 [0028] 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 Freisetzungsdauer und freizusetzenden Menge an opioidem Analgetikum mit oder ohne Zugabe von üblichen Tabletten-Hilfs- und Zusatzstoffen zu einer Tablette verpreßt werden. Auch hier ist es vorteilhaft, wenn die Menge der Wirkstoffkristalle, aus der sich die Tablette zusammensetzt, so gewählt wird, daß die zu erreichende Freisetzungsdauer und freizusetzende Menge an Analgetikum für eine zweimalige, vorzugsweise einmalige Applikation pro Tag ausreicht.

50 [0029] Vorzugsweise werden Tabletten mit hohem Anteil an Hilfsstoffen hergestellt, damit in die überzogenen Wirkstoffkristalle 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.

55 [0030] Es ist auch möglich, Tabletten mit niedrigem Anteil an Hilfsstoffen herzustellen. Dabei können die überzogenen Wirkstoffkristalle 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.

[0031] Vorzugsweise weisen die erfindungsgemäßen Präparate eine Gesamtkonzentration an Tramadol, als Hydrochloridsalz berechnet, von 10 bis 1000 mg, vorzugsweise 50 bis 800 mg, auf.

193

Beispiele

Beispiel 1

5 [0032] Es wurden Tramadolhydrochloridkristalle mit polykristallinem Aufbau in einer Partikelgröße von 250 bis 500 µm nach ihrer Herstellung und Reinigung ohne weiteren Formulierungsschritt eingesetzt. Die Angaben zur Menge der Ethylcellulose beziehen sich auf die Trockenmasse nach Aufbringen der wässrigen Dispersion.

Zusammensetzung:

10

[0033]

15

20

Kristalle aus	Tramadol HCl	1,000 kg
Überzug aus	Ethylcellulose (Aquacoat®)	0,200 kg
	Dibutylsebacat	0,050 kg
Total		1,250 kg

25

[0034] Diese Tramadolhydrochloridkristalle wurden in einem Wirbelschichtgerät mittels erwärmter Luft bewegt, die wässrige Ethylcellulose-Suspension, in die Dibutylsebacat vorher eingerührt worden war, wurde mittels einer Zweistoffdüse auf die Kristalle langsam aufgesprüht. Nach Aufbringen der Suspension wurden die Kristalle getrocknet.

Beispiel 2

30

[0035] Die gemäß Beispiel 1 überzogenen Kristalle wurden zu Kapseln verarbeitet.

[0036] Dazu wurden die überzogenen Kristalle in einem Kubusmischer mit den oben aufgeführten Hilfsstoffen gemischt und mittels einer Kapselmaschine in Hartgelatine-kapseln der Größe 2 abgefüllt.

Zusammensetzung:

35

[0037]

40

45

Kapselfüllung	pro Kapsel	pro Ansatz
Tramadol HCl Kristalle, überzogen gemäß Beispiel 1	125 mg	1,25 kg
Mikrokristalline Cellulose	75 mg	0,75 kg
Natriumcarboxymethylstärke, Typ A	45 mg	0,45 kg
Magnesiumstearat	5 mg	0,05 kg
Total	250 mg	2,50 kg

Beispiel 3

50

[0038] 250 g der gemäß Beispiel 1 überzogenen Kristalle wurden mit 344 g mikrokristalliner Cellulose und 6 g Magnesiumstearat gemischt und zu schnell zerfallenden Tabletten mit einem 10 mm Durchmesser und 300 mg Gewicht verpreßt.

55

Beispiel 4

[0039] Es wurden Tramadolhydrochloridkristalle mit polykristallinem Aufbau mit einer Partikelgröße von 250 bis 500 µm nach ihrer Herstellung und Reinigung eingesetzt. Die Angaben zur Zwischenschicht wie zur Retardschicht beziehen

12

sich auf die Trockenmasse nach Aufbringen der wässrigen Dispersion.

[0040] Die Tramadolhydrochloridkristalle wurden in einem Wirbelschichtgerät mittels erwärmter Luft bewegt und zunächst die wässrige Dispersion zur Herstellung der Zwischenschicht aufgesprüht und getrocknet. Dann wurde die wässrige Ethylcellulose-Suspension, in die Dibutylsebacat vorher eingerührt worden war, mittels einer Zweistoffdüse auf die Kristalle langsam aufgesprüht. Nach Aufbringen der Suspension wurden die Kristalle getrocknet.

Zusammensetzung:

[0041]

Kristalle aus	Tramadol HCl	1,000 kg
Zwischenschicht	Macrogol 6000	0,025 kg
	Talkum	0,040 kg
	Hydroxypropylmethylcellulose Typ 2910, 6 mPas	0,100 kg
Überzug aus	Ethylcellulose (Aquacoat®)	0,200 kg
	Dibutylsebacat	0,050 kg

Patentansprüche

- Ein oral zu verabreichendes Präparat mit einer kontrollierten Freisetzung eines opioiden Analgetikums in Form von Kristallen mit einer Partikelgröße von 10 µm bis 3 mm, vorzugsweise 50 µm bis 1 mm, die wenigstens einen retardierenden Überzug aufweisen.
- Präparat nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Kristalle Einkristalle sind oder einen polykristallinen Aufbau aufweisen.
- Präparat nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß der retardierende Überzug auf einem Polymeren basiert.
- Präparat nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß der retardierende Überzug bis zu 30 Gew.% eines nicht-retardierenden Polymeren enthält.
- Präparat nach Anspruch 3 oder 4, dadurch gekennzeichnet, daß als Polymere Acrylharze und/oder Cellulosederivate, vorzugsweise Alkylcellulose, eingesetzt werden.
- Präparat nach einem der Ansprüche 3 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß als Polymere Ethylcellulose und/oder Poly(meth)acrylsäure und/oder deren Derivate und gegebenenfalls bis zu 30 Gew. % Hydroxypropylcellulose, Hydroxymethylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose oder Polyvidon eingesetzt werden.
- Präparat nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß als opioides Analgetikum Hydromorphon, Oxycodon, Morphin, Levorphanol, Methadon, Dihydrocodein, Codein, Dihydromorphin, Pethidin, Piritramid, Fentanyl, Tilidin, Buprenorphin, Tramadol, deren jeweilige Salze oder deren Mischungen eingesetzt werden.
- Präparat nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß das opioide Analgetikum Tramadol, Tramadol-Hydrochlorid und/oder Morphin, Morphin-Hydrochlorid und/oder Morphin-Sulfat ist.
- Präparat nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß die Kristalle neben dem retardierenden Überzug mindestens noch einen weiteren Überzug aufweisen.
- Präparat nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß als weiterer Überzug ein Überzug aus einem vom re-

tardierenden Überzug unterschiedlichen Material als nichtretardierende Trennschicht direkt auf der Kristalloberfläche aufgebracht ist.

- 5 11. Präparat nach Anspruch 9 oder 10, dadurch gekennzeichnet, daß als weiterer Überzug ein Magensaft resistenter Überzug vorliegt.
- 10 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.
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.
- 15 14. Präparat nach den Ansprüchen 1 bis 12, dadurch gekennzeichnet, daß die Kristalle mit üblichen Hilfs- und Zusatzstoffen zu Tabletten verpreßt sind.
15. Präparat nach den Ansprüchen 1 bis 12, dadurch gekennzeichnet, daß die Kristalle gegebenenfalls mit nichtretardierten pharmazeutischen Wirkstoffen ohne Hilfs- und Zusatzstoffe zu Tabletten verpreßt sind.
- 20 16. Präparat nach einem der Ansprüche 1 bis 15, dadurch gekennzeichnet, daß die Gesamtkonzentration des Tramadols, als Hydrochlorid-Salz berechnet, 10 bis 1000 mg beträgt.

25

30

35

40

45

50

55

00-020029



US006685964B1

(12) **United States Patent**
Bartholomaeus et al.

(10) **Patent No.:** **US 6,685,964 B1**
(45) **Date of Patent:** **Feb. 3, 2004**

196

(54) **OPIOID ANALGESICS WITH CONTROLLED ACTIVE SUBSTANCE RELEASE**

5,095,151 A 3/1992 Guley et al. 564/349
5,955,104 A * 9/1999 Momberger et al.

(75) Inventors: **Johannes Bartholomaeus**, Aachen (DE); **Juergen Betzing**, Bonn (DE)

FOREIGN PATENT DOCUMENTS

DE 33 06 250 8/1984
EP 647 448 A1 4/1995

(73) Assignee: **Gruenenthal GmbH**, Aachen (DE)

OTHER PUBLICATIONS

(*) Notice: Subject to any disclaimer, the term of this patent is extended or adjusted under 35 U.S.C. 154(b) by 0 days.

Cha et al., "A One-Week Subdermal Delivery System for L-Methadone Based on Biodegradable Microcapsules", *Journal of Controlled Release*, pp. 69-78, 1988.

Bauer et al., "Uberzogene Arzneiformen" Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart (1998) pp. 69-114.

(21) Appl. No.: **09/484,016**

(22) Filed: **Jan. 18, 2000**

(30) **Foreign Application Priority Data**

Jan. 18, 1999 (DE) 199 01 687

(51) Int. Cl.⁷ **A61K 9/14**; A61K 9/16; A61K 9/20; A61K 9/48

(52) U.S. Cl. **424/489**; 424/490; 424/464; 424/497; 424/451; 424/495

(58) Field of Search 424/446, 451, 424/489, 490, 495, 497

* cited by examiner

Primary Examiner—Thurman K. Page

Assistant Examiner—Amy E Pulliam

(74) *Attorney, Agent, or Firm*—Crowell & Moring LLP

(57) **ABSTRACT**

An orally administered preparation with controlled release of an opioid analgesic in the form of crystals having particle size of 10 μ m to 3 mm, preferably of 50 μ m to 1 mm, which have at least one controlled release coating.

(56) **References Cited**

U.S. PATENT DOCUMENTS

4,716,041 A * 12/1987 Kjornaes et al.

23 Claims, No Drawings

1

OPIOID ANALGESICS WITH CONTROLLED ACTIVE SUBSTANCE RELEASE

BACKGROUND OF THE INVENTION

The present invention relates to an orally administered pharmaceutical formulation from which an opioid, analgesic active substance is released in a controlled manner.

Many formulations of analgesic painkillers which provide controlled release of the active substance are known from the prior art.

EP-A-0647448 inter alia has already described an analgesically active preparation with delayed active substance release which consists of a plurality of substrates containing opioid in controlled release form having a diameter of 0.1 to 3 mm as a single daily dose. Substrates suitable for this purpose may assume the form of spheroids, microbeads, pellets or granules. The production of this type of substrate entails relatively elaborate formulation methods, such as for example layer accretion agglomeration processes for pellets or the extrusion/spheronisation process for spheroids.

On the other hand, many opioid active substances occur in crystalline form when they are produced, such that there is a requirement to use them directly, i.e. without the aforementioned, elaborate formulation methods during pharmaceutical production.

SUMMARY OF THE INVENTION

The object of the present invention was accordingly to provide an orally administered preparation with controlled release of at least one opioid active substance, in which the crystals obtained during production of the active substance may be used directly, i.e. without elaborate formulation steps.

This object is achieved according to the invention by the provision of an orally administered preparation with controlled release of an opioid analgesic in the form of crystals having a particle size of 10 μm to 3 mm which have at least one controlled release coating. The crystals preferably have a particle size of 50 μm to 1 mm.

The preparations according to the invention contain at least one opioid in crystalline form as the analgesic active substance. Opioids which may be used include hydromorphone, oxycodone, morphine, levorphanol, methadone, dihydrocodeine, codeine, dihydromorphine, pethidine, fentanyl, piritramide, buprenorphine, tilidine, tramadol, the particular salts thereof or mixtures thereof. Tramadol, tramadol hydrochloride, morphine, morphine hydrochloride and/or morphine sulfate are very particularly preferred as the analgesic. The active substance crystals of the preparations according to the invention may be monocrystals or have a polycrystalline structure.

Apart from the stated opioid analgesics, the preparation according to the invention may contain non-opioid analgesics which optionally exhibit a synergistic action with the opioid analgesics. These non-opioid analgesics include ibuprofen, ketoprofen, flurbiprofen, propyphenazone, paracetamol, naproxen, acematacin, acetylsalicylic acid, metamizol and the salts thereof, preferably in crystal form.

The preparations used according to the invention are distinguished by controlled, preferably delayed, release of the analgesic. This is achieved by providing the active substance crystals with at least one controlled release coating. This coating ensures that the active substance is released in a controlled, delayed manner over the desired period of

2

time. In this manner, it is possible purposefully to control the duration of action in comparison with conventional dosage forms, i.e. those without a controlled release coating. The release of the active substance is preferably adjusted in such a manner that the preparation need be administered at most twice, preferably only once, daily.

Suitable coating materials include any pharmaceutically safe coating materials which are known to persons skilled in the art. Natural, optionally modified, or synthetic polymers are preferably used as coating materials. These are polymers, such as for example cellulose ethers or acrylic resins. Water-insoluble or water-swellaable cellulose derivatives, such as alkylcellulose, preferably ethylcellulose, or water-insoluble acrylic resins, such as poly(meth)acrylic acid and/or the derivatives thereof, such as the salts, amides or esters thereof, are very particularly preferred. These materials are known from the prior art, for example Bauer, Lehmann, Osterwald, Rothgang "Überzogene Arzneiformen", Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, 1998, pages 69 et seq., and are hereby incorporated by reference.

In addition to the water-insoluble polymers and waxes, it is optionally possible to adjust the active substance release rate by preferably also using up to 30 wt.% of non-controlled release, preferably water-soluble polymers, such as for example polyvinylpyrrolidone or water-soluble cellulose derivatives, such as hydroxyethylcellulose, hydroxypropylmethylcellulose or hydroxypropylcellulose, and/or known plasticisers.

In addition to the controlled release coating, the active substance crystals may also be provided with further coatings. Such a coating of a material other than the controlled release coating material may, for example, be applied onto the crystal surface as a non-controlled release interlayer. Coating materials preferably considered for this interlayer are cellulose ethers, polyvidones, polyacrylates or also natural polymers.

It is also possible to make the further coating, preferably over the controlled release coating, from the active substance of the crystals or from a preferably opioid analgesic differing from said active substance, from which coating this active substance is released in a non-controlled manner after oral administration. By means of this multilayer coating, it is possible to provide an initial dose for primary alleviation of the pain very rapidly after administration of the preparation, wherein the level of the analgesic may be maintained by the subsequent delayed release of the active substance. Coating materials which may be considered for this purpose are pharmaceutically safe materials in combination with the initial active substance, such as for example cellulose ethers, polyvidones or polyacrylates. It is, however, also possible to provide another pharmaceutical active substance in the non-controlled release coating in addition to or instead of the active substance of the crystals or of the further, preferably opioid, analgesic differing therefrom.

Apart from the controlled release coating, the crystals may furthermore also additionally have coatings which dissolve in a pH-dependent manner. It is thus possible, for example, to ensure that at least a proportion of the crystals of a preparation passes undissolved through the gastric tract and is not released until it reaches the intestinal tract.

In another preferred embodiment of the invention, the preparations also contain, in addition to the active substance crystals provided with a controlled release coating and optionally further coatings, which ensure controlled release

3

of the active substance, non-controlled release active substance crystals which are, however, provided with one or more of the stated non-controlled release coatings.

Production of the opioid active substance crystals is known. The crystals are obtained directly during the necessary purification of the active substance.

The active substance crystals obtained immediately on production, preferably after recrystallisation, are provided with coatings in accordance with conventional, known processes, such as for example by spraying with solutions, dispersions and/or emulsions or by powder application processes. Coacervation is also a suitable process. To this end, an interlayer is initially applied over the individual crystals by coating the active substance crystals after the final purification step, crystallization and drying by spraying them with a lacquer solution or preferably an aqueous coating dispersion. The controlled release coating is applied thereover, again by spraying with a coating dispersion and subsequent drying. The thickness of this coating may be varied in accordance with the release profile to be achieved. Where still further coatings are applied, they are preferably produced using the same method.

The present invention also provides the orally administered preparations according to the invention in the form of capsules, in which the active substance crystals are present with controlled release of the opioid analgesic in accordance with the individual duration of release and quantity of analgesic for release which are to be achieved. The quantity of active substance crystals in a capsule is preferably selected such that the dose is sufficient for administration twice, preferably once, daily. This controlled release formulation in capsules may also be obtained without elaborate formulation methods, as the coated active substance crystals need only be packaged in capsules. According to the invention, the active substance crystals may also be combined into dosage units in a vial or sachet or be metered volumetrically by means of a dispenser. It is possible to add conventional auxiliaries, such as extenders, lubricants or disintegration promoters.

The orally administered preparations according to the invention may furthermore assume tablet form, in which the coated active substance crystals, with or without addition of conventional tablet auxiliaries and additives, are compression molded to form a tablet in accordance with the individual duration of release and quantity of opioid analgesic for release which are to be achieved. In this case too, it is advantageous if the quantity of active substance crystals which constitute the tablet is selected such that the duration of release and quantity of analgesic for release which are to be achieved are sufficient for administration twice, preferably once, daily.

Tablets having a high proportion of auxiliaries are preferably produced, so that the coated active substance crystals are retained in individual form. When the tablets disintegrate rapidly, the crystals from which controlled release proceeds are released. The release profile of the controlled release active substance crystals is retained even when tablets are divided.

It is also possible to produce tablets with a small proportion of auxiliaries. In this case, the coated active substance crystals may aggregate with each other on compression, thereby forming an additional controlled release matrix. Such tablets no longer disintegrate spontaneously, such that there is a greater degree of delay in comparison with individually coated crystals.

The preparations according to the invention preferably have a total tramadol concentration, calculated as the hydrochloride salt, of 10 to 1000 mg, preferably of 50 to 800 mg.

4

DETAILED DESCRIPTION OF PREFERRED EMBODIMENTS

Example 1

Tramadol hydrochloride crystals having a polycrystalline structure with a particle size of 250 to 500 μ m were used after the production and purification thereof without a further formulation step. The stated quantities of ethylcellulose relate to the dry weight after application of the aqueous dispersion.

Composition:		
Crystals of	Tramadol HCl	1.000 kg
Coating of	Ethylcellulose (Aquacoat TM)	0.200 kg
	Dibutyl sebacate	0.050 kg
Total		1.250 kg

The tramadol hydrochloride crystals were set in motion with heated air in a fluidized bed apparatus, and the aqueous ethylcellulose suspension, into which the dibutyl sebacate had previously been stirred, was slowly sprayed onto the crystals by means of a two-fluid nozzle. Once the suspension had been applied, the crystals were dried.

Example 2

The crystals coated according to Example 1 were processed to produce capsules. To this end, the coated crystals were mixed with the above-stated auxiliaries in a cube mixer and packaged in rigid size 2 gelatine capsules using a capsuling machine.

Composition:		
Capsule filling	per capsule	per batch
Tramadol HCl crystals, coated according to Example 1	125 mg	1.25 kg
Microcrystalline cellulose	75 mg	0.75 kg
Sodium carboxymethyl starch, type A	45 mg	0.45 kg
Magnesium stearate	5 mg	0.05 kg
Total	250 mg	2.50 kg

Example 3

250 g of the crystals coated according to Example 1 were mixed with 344 g of microcrystalline cellulose and 6 g of magnesium stearate and compression moulded to form rapidly disintegrating tablets of a diameter of 10 mm and a weight of 300 mg.

Example 4

Tramadol hydrochloride crystals having a polycrystalline structure with a particle size of 250 to 500 μ m were used after the production and purification thereof. The details concerning the intermediate layer and the controlled release layer relate to dry weight after application of the aqueous dispersion.

The tramadol hydrochloride crystals were set in motion with heated air in a fluidized bed apparatus and the aqueous dispersion for producing the intermediate layer was sprayed

5

on first and dried. Then, the ethylcellulose suspension, into which the dibutyl sebacate had previously been stirred, was slowly sprayed onto the crystals by means of a two-fluid nozzle. Once the suspension had been applied, the crystals were dried.

Composition:		
Crystals of Intermediate layer	Tramadol HCl	1.000 kg
	Macrogol 6000	0.025 kg
	Talcum	0.040 kg
	Hydroxypropylmethylcellulose, type 2910, 6 mPas	0.100 kg
Coating of	Ethylcellulose (Aquacoat™)	0.200 kg
	Dibutyl sebacate	0.050 kg

The foregoing description and examples have been set forth merely to illustrate the invention and are not intended to be limiting. Since modifications of the disclosed embodiments incorporating the spirit and substance of the invention may occur to persons skilled in the art, the invention should be construed broadly to include all variations falling within the scope of the appended claims and equivalents thereof.

What is claimed is:

1. A preparation for oral administration with controlled release of an opioid analgesic comprising the opioid analgesic in the form of crystals having a crystal size of 10 μ m to 3 mm, each of said crystals having at least one controlled release coating applied directly to the crystals, without an intervening formulation step.

2. An orally administered preparation according to claim 1, wherein said crystals have a crystal size of 50 μ m to 1 mm.

3. An orally administered preparation according to claim 1, wherein the crystals are monocrystals or have a polycrystalline structure.

4. An orally administered preparation according to claim 1, wherein the controlled release coating is based on a polymer.

5. An orally administered preparation according to claim 4, wherein the controlled release coating contains a positive amount up to 30 wt.% of a non-controlled release polymer.

6. An orally administered preparation according to claim 4, wherein said controlled release coating comprises at least one polymer selected from the group consisting of acrylic resins and cellulose derivatives.

7. An orally administered preparation according to claim 6, wherein said controlled release coating comprises an alkylcellulose polymer.

8. An orally administered preparation according to claim 6, wherein said controlled release coating comprises ethylcellulose and/or poly(meth)acrylic acid and/or at least one derivative thereof.

9. An orally administered preparation according to claim 8, further comprising a positive amount up to 30 wt.% of hydroxypropylcellulose, hydroxymethylcellulose, hydroxypropylmethylcellulose or polyvidone.

6

10. An orally administered preparation according to claim 1, wherein said opioid analgesic is selected from the group consisting of hydromorphone, oxycodone, morphine, levorphanol, methadone, dihydrocodeine, codeine, dihydromorphone, pethidine, piritramide, fentanyl, tilidine, buprenorphine, tramadol, pharmaceutically acceptable salts thereof, and mixtures thereof.

11. An orally administered preparation according to claim 10, wherein the opioid analgesic comprises at least one substance selected from the group consisting of tramadol, tramadol hydrochloride, morphine, morphine hydrochloride and morphine sulfate.

12. An orally administered preparation according to claim 1, wherein the crystals have said controlled release coating and at least one further coating.

13. An orally administered preparation according to claim 12, wherein said further coating comprises a coating of a material other than the controlled release coating applied directly onto the crystal surface as a non-controlled release interlayer.

14. An orally administered preparation according to claim 12, wherein said further coating comprises a coating resistant to gastric juices.

15. An orally administered preparation according to claim 12, wherein said further coating comprises a pharmaceutically active substance.

16. An orally administered preparation according to claim 15, wherein said pharmaceutically active substance is an opioid analgesic.

17. An orally administered preparation according to claim 16, wherein the opioid analgesic in said further coating is the same as in said crystals.

18. An orally administered preparation according to claim 1, wherein the crystals are present in a capsule, a sachet, a vial, or a dispenser.

19. An orally administered preparation according to claim 18, wherein the crystals are present in a metering dispenser.

20. An orally administered preparation according to claim 1, wherein the crystals are compression molded to form tablets.

21. An orally administered preparation according to claim 20, wherein the crystals are compression molded with conventional auxiliaries and additives to form tablets.

22. An orally administered preparation according to claim 20, wherein the crystals are compression molded with non-controlled release pharmaceutical active substances to form tablets.

23. An orally administered preparation according to claim 1, comprising 10 to 1000 mg of tramadol, calculated as the hydrochloride salt.

* * * * *

(12) PATENT		(11) Application No. AU 200010113 B2	
(19) AUSTRALIAN PATENT OFFICE		(10) Patent No. 771064	

(54) Title
Opioid analgesics With Controlled Active Substance Release

(51)⁶ International Patent Classification(s)
A61K 031/485 A61K 047/38
A61K 009/14 A61P 029/00
A61K 047/32

(21) Application No: 200010113 (22) Application Date: 2000.01.05

(30) Priority Data

(31) Number	(32) Date	(33) Country
19901687	1999.01.18	DE

(43) Publication Date : 2000.07.20
(43) Publication Journal Date : 2000.07.20
(44) Accepted Journal Date : 2004.03.11

(71) Applicant(s)
Grunenthal GmbH

(72) Inventor(s)
Johannes Bartholomaus; Jorgen Betzing

(74) Agent/Attorney
SPRUSON and FERGUSON,GPO Box 3898,SYDNEY NSW 2001

(56) Related Art
US 5095151

Opioid analgesics with controlled active substance release

- 5 The present invention relates to an orally administered pharmaceutical formulation from which the opioid, analgesic active substance is released in a controlled manner.
- 10 Many formulations of analgesic painkillers which provide controlled release of the active substance are known from the prior art.
- 15 EP-A-0647448 *inter alia* has thus already described an analgesically active preparation with delayed active substance release which consists of a plurality of substrates containing opioid in controlled release form having a diameter of 0.1 to 3 mm as a single daily dose. Substrates suitable for this purpose may assume the form of
- 20 spheroids, microbeads, pellets or granules. The production of this type of substrate entails relatively elaborate formulation methods, such as for example layer accretion agglomeration processes for pellets or the extrusion/spheronisation process for spheroids.
- 25 On the other hand, many opioid active substances occur in crystalline form when they are produced, such that there is a requirement to use them directly, i.e. without the stated, elaborate formulation methods during pharmaceutical
- 30 production.
- The object of the present invention was accordingly to provide an orally administered preparation with controlled release of at least one opioid active substance, in which
- 35 the crystals obtained during production of the active substance may be used directly, i.e. without elaborate formulation steps.

5 The crystals preferably have a particle size of 50 μm to 1 mm.

10 pharmaceutically acceptable salts thereof or mixtures thereof.

The active substance crystals of the preparations according to the invention may be monocrystals or have a poly-crystalline structure.

20 The preparations used according to the invention are distinguished by controlled, preferably delayed, release of the analgesic.

This is achieved by providing the active substance crystals with at least one controlled release coating. This coating ensures that the active substance is released in a controlled, delayed manner over the desired period of time.

5 In this manner, it is possible purposefully to control the duration of action in comparison with conventional dosage forms, i.e. those without a controlled release coating. It is preferably endeavoured to adjust the release of the active substance in such a manner that the preparation need

10 be administered at most twice, preferably only once, daily.

Suitable coating materials are any pharmaceutically safe coating materials which are known to the person skilled in the art. Natural, optionally modified, or synthetic

15 polymers are preferably used as coating materials. These are polymers, such as for example cellulose ethers or acrylic resins. Water-insoluble or water-swella-
cellulose derivatives, such as alkylcellulose, preferably ethylcellulose, or water-insoluble acrylic resins, such as

20 poly(meth)acrylic acid and/or the derivatives thereof, such as the salts, amides or esters thereof, are very particularly preferred.

These materials are known from the prior art, for example

25 Bauer, Lehmann, Osterwald, Rothgang "Überzogene Arzneiformen", Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, 1998, pages 69 et seq., and are hereby included by way of reference.

30 In addition to the water-insoluble polymers and waxes, it is optionally possible to adjust the active substance release rate by preferably also using up to 30 wt.% of non-controlled release, preferably water-soluble polymers, such as for example polyvinylpyrrolidone or water-soluble

35 cellulose derivatives, such as hydroxyethylcellulose, hydroxypropylmethylcellulose or hydroxypropylcellulose, and/or known plasticisers.

In addition to the controlled release coating, the active substance crystals may also be provided with further coatings.

- 5 Such a coating of a material other than the controlled release coating material may, for example, be applied onto the crystal surface as a non-controlled release interlayer.

Coating materials preferably considered for this interlayer
10 are cellulose ethers, polyvidones, polyacrylates or also natural polymers.

- It is also possible to make the further coating, preferably over the controlled release coating, from the active
15 substance of the crystals or from a preferably opioid analgesic differing from said active substance, from which coating this active substance is released in a non-controlled manner after oral administration. By means of this multilayer coating, it is possible to provide an
20 initial dose for primary alleviation of the pain very rapidly after administration of the preparation, wherein the level of the analgesic may be maintained by the subsequent delayed release of the active substance. Coating materials which may be considered for this purpose are
25 pharmaceutically safe materials in combination with the initial active substance, such as for example cellulose ethers, polyvidones or polyacrylates. It is, however, also possible to provide another pharmaceutical active substance in the non-controlled release coating in addition to or
30 instead of the active substance of the crystals or of the further, preferably opioid, analgesic differing therefrom.

- Apart from the controlled release coating, the crystals may furthermore also additionally have coatings which dissolve
35 in a pH-dependent manner. It is thus possible, for example, to ensure that at least a proportion of the crystals of a preparation passes undissolved through the gastric tract and is not released until it reaches the intestinal tract.

Another preferred embodiment of the preparations according to the invention consists in their also containing, in addition to the active substance crystals provided with a controlled release coating and optionally further coatings, which ensure controlled release of the active substance, non-controlled release active substance crystals which are, however, provided with one or more of the stated non-controlled release coatings.

10 Production of the opioid active substance crystals is known. The crystals are obtained directly during the necessary purification of the active substance.

15 The active substance crystals obtained immediately on production, preferably after recrystallisation, are provided with coatings in accordance with conventional, known processes, such as for example by spraying with solutions, dispersions and/or emulsions or by powder application processes. Coacervation is also a suitable process.

To this end, an interlayer is initially applied over the individual crystals by coating the active substance crystals after the final purification step, crystallisation and drying by spraying them with a lacquer solution or preferably an aqueous coating dispersion. The controlled release coating is applied thereon, again by spraying with a coating dispersion and subsequent drying. The thickness of this coating may be varied in accordance with the release profile to be achieved.

Where still further coatings are applied, they are preferably produced using the same method.

35 The present invention also provides the orally administered preparations according to the invention in the form of capsules, in which the active substance crystals are

present with controlled release of the opioid analgesic in accordance with the individual duration of release and quantity of analgesic for release which are to be achieved. The quantity of active substance crystals in a capsule is preferably selected such that the dose is sufficient for administration twice, preferably once, daily. This controlled release formulation in capsules may also be obtained without elaboration formulation methods, as the coated active substance crystals need only be packaged in capsules. According to the invention, the active substance crystals may also be combined into dosage units in a vial or sachet or be metered volumetrically by means of a dispenser. It is possible to add conventional auxiliaries, such as extenders, lubricants or disintegration promoters.

15 The orally administered preparations according to the invention may furthermore assume tablet form, in which the coated active substance crystals, with or without addition of conventional tablet auxiliaries and additives, are compression moulded to form a tablet in accordance with the individual duration of release and quantity of opioid analgesic for release which are to be achieved. In this case too, it is advantageous if the quantity of active substance crystals which constitute the tablet is selected such that the duration of release and quantity of analgesic for release which are to be achieved are sufficient for administration twice, preferably once, daily.

Tablets having a high proportion of auxiliaries are preferably produced, so that the coated active substance crystals are retained in individual form. When the tablets disintegrate rapidly, the crystals from which controlled release proceeds are released. The release profile of the controlled release active substance crystals is retained even when tablets are divided.

It is also possible to produce tablets with a small proportion of auxiliaries. In this case, the coated active

substance crystals may aggregate with each other on
compression, so forming an additional controlled release
matrix. Such tablets no longer disintegrate spontaneously,
such that there is a greater degree of delay in comparison
5 with individually coated crystals.

The preparations according to the invention preferably have
a total tramadol concentration, calculated as the
hydrochloride salt, of 10 to 1000 mg, preferably of 50 to
10 800 mg.

2
2
2
2
2
2
2

Examples

Example 1

- 5 Tramadol hydrochloride crystals having a polycrystalline structure with a particle size of 250 to 500 μm were used after the production and purification thereof without a further formulation step. The stated quantities of ethylcellulose relate to the dry weight after application of the aqueous dispersion.
- 10

Composition:

Crystals of	Tramadol HCl	1.000 kg
Coating of	Ethylcellulose (Aquacoat®)	0.200 kg
	Dibutyl sebacate	0.050 kg
Total	-	1.250 kg

- 15 These tramadol hydrochloride crystals were set in motion with heated air in a fluidised bed apparatus and the aqueous ethylcellulose suspension, into which the dibutyl sebacate had previously been stirred, was slowly sprayed onto the crystals by means of a two-fluid nozzle. Once the suspension had been applied, the crystals were dried.
- 20

Example 2

- The crystals coated according to Example 1 were processed to produce capsules.
- 25

To this end, the coated crystals were mixed with the above-stated auxiliaries in a cube mixer and packaged in rigid size 2 gelatine capsules using a capsuling machine.

Composition:

Capsule filling	per capsule	per batch
Tramadol HCl crystals, coated according to Example 1	125 mg	1.25 kg
Microcrystalline cellulose	75 mg	0.75 kg
Sodium carboxymethyl starch, type A	45 mg	0.45 kg
Magnesium stearate	5 mg	0.05 kg
Total	250 mg	2.50 kg

Example 3

5 250 g of the crystals coated according to Example 1 were mixed with 344 g of microcrystalline cellulose and 6 g of magnesium stearate and compression moulded to form rapidly disintegrating tablets of a diameter of 10 mm and a weight
10 of 300 mg.

Example 4

15 Tramadol hydrochloride crystals having a polycrystalline structure with a particle size of 250 to 500 µm were used after the production and purification thereof. The details concerning the intermediate layer and the controlled release layer relate to dry weight after application of the aqueous dispersion.
20 The tramadol hydrochloride crystals were set in motion with heated air in a fluidised bed apparatus and the aqueous dispersion for producing the intermediate layer was sprayed on first and dried. Then, the ethylcellulose suspension,
25 into which the dibutyl sebacate had previously been stirred, was slowly sprayed onto the crystals by means of a two-fluid nozzle. Once the suspension had been applied, the crystals were dried.

Composition:

Crystals of	Tramadol HCl	1.000 kg
Intermediate layer	Macrogol 6000	0.025 kg
	Talcum	0.040 kg
	Hydroxypropylmethylcellulose, type 2910, 6 mPas	0.100 kg
Coating of	Ethylcellulose (Aquacoat®)	0.200 kg
	Dibutyl sebacate	0.050 kg

0
2
3
3
3
3
3

The claims defining the invention are as follows:

1. An orally administered preparation with controlled release of an opioid analgesic in the form of crystals having a particle size of 10 μm to 3 mm, which have at least one controlled release coating obtained from an aqueous suspension.
2. The preparation according to claim 1, wherein the particle size of the crystals is 50 μm to 1 mm.
3. The preparation according to claim 1 or 2, wherein the crystals are monocrystals or have a poly-crystalline structure.
4. The preparation according to claim 1, 2 or 3, wherein the controlled release coating is based on a polymer.
5. The preparation according to claim 4, wherein the controlled release coating contains up to 30 wt.% of a non-controlled release polymer.
6. The preparation according to claim 4 or 5, wherein the polymer is selected from the group consisting of acrylic resins, cellulose derivatives, alkylcellulose, and a mixture of acrylic resins and cellulose derivatives.
7. The preparation according to any one of claims 4 to 6, wherein ethylcellulose and/or poly(meth)acrylic acid and/or the derivatives thereof and optionally up to 30 wt.% of hydroxypropylcellulose, hydroxymethylcellulose, hydroxypropylmethylcellulose or polyvidone are used as the polymers.
8. The preparation according to any one of claims 1 to 7, wherein the opioid analgesic is selected from the group consisting of hydromorphone, oxycodone, morphine, levorphanol, methadone, dihydrocodeine, codeine, dihydromorphine, pethidine, piritramide, fentanyl, tilidine, buprenorphine, tramadol, and pharmaceutically acceptable salts thereof or mixtures thereof.
9. The preparation according to claim 8, wherein the opioid analgesic is tramadol, tramadol hydrochloride and/or morphine, morphine hydrochloride and/or morphine sulfate.
10. The preparation according to any one of claims 1 to 9, wherein, apart from the controlled release coating, the crystals additionally have at least one further coating.
11. The preparation according to claim 10, wherein the further coating comprises a coating of a material other than the controlled release coating applied directly onto the crystal surface as a non-controlled release interlayer.
12. The preparation according to claim 10 or 11, wherein the further coating comprises a coating resistant to gastric juices.

13. The preparation according to any one of claims 10 to 12, wherein the further coating comprises a coating containing an opioid analgesic identical to or differing from the analgesic of the crystals or another pharmaceutical active substance.

14. The preparation according to any one of claims 1 to 13, wherein the crystals
5 are present in a capsule, a sachet, a vial or a dispenser.

15. The preparation according to claim 14, wherein the dispenser is a metering dispenser.

16. The preparation according to any one of claims 1 to 15, wherein the crystals
10 are compression moulded with conventional auxiliaries and additives to form tablets.

17. The preparation according to any one of claims 1 to 16, wherein the crystals
15 are compression moulded, optionally with non-controlled release pharmaceutically active substances to form tablets.

18. The preparation according to claim 17, wherein the non-controlled release pharmaceutically active substances further comprise auxiliaries and additives.

19. The preparation according to any one of claims 1 to 18, wherein the total
20 concentration of tramadol, calculated as hydrochloride salt, is 10 to 100mg.

20. Orally administered preparation with controlled release of an opioid analgesic, substantially as hereinbefore described with reference to any one of the examples.

Dated 23 December, 2003

Grunenthal GmbH

Patent Attorneys for the Applicant/Nominated Person

SPRUSON & FERGUSON

5
10
15
20
25

United States Patent [19]
Holloway et al.

[11] **Patent Number:** 5,502,078
 [45] **Date of Patent:** Mar. 26, 1996

D4

[54] **CHEMICAL COMPOUNDS**

5,002,946 8/1991 Manara et al. 514/230.8

[75] Inventors: **Brian R. Holloway**, Congleton; **Ralph Howe**, Macclesfield; **Balbir S. Rao**, Chapel, all of England

FOREIGN PATENT DOCUMENTS

[73] Assignee: **Zeneca Limited**, London, England

0006735 1/1980 European Pat. Off. .
 0021636 1/1981 European Pat. Off. .
 0023385 2/1981 European Pat. Off. .
 0025331 3/1981 European Pat. Off. .
 0040000 11/1981 European Pat. Off. .
 0063004 10/1982 European Pat. Off. .
 0061907 10/1982 European Pat. Off. .
 0403360 6/1990 European Pat. Off. .
 1245148 9/1971 United Kingdom .
 2212801 8/1989 United Kingdom .
 9013533 11/1990 WIPO .
 WO9013535 11/1990 WIPO .

[21] Appl. No.: **57,763**

[22] Filed: **May 7, 1993**

Related U.S. Application Data

[63] Continuation-in-part of Ser. No. 889,186, May 28, 1992, abandoned.

Foreign Application Priority Data

May 28, 1991 [GB] United Kingdom 9111425

[51] Int. Cl.⁶ **A61K 31/195**

[52] U.S. Cl. **514/567; 514/539; 562/451; 560/42**

[58] Field of Search **560/42; 562/451; 514/567, 539**

References Cited

U.S. PATENT DOCUMENTS

3,816,516 6/1974 Cox .
 4,329,358 5/1982 Ainsworth et al. .
 4,478,849 10/1984 Ainsworth et al. 424/285
 4,772,631 9/1988 Holloway et al. .
 4,977,148 12/1990 Holloway .
 4,999,377 3/1991 Caulkett et al. .

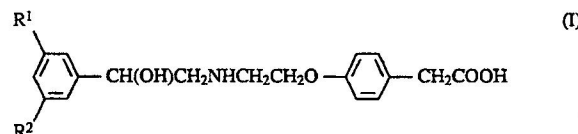
Primary Examiner—Paul F. Shaver

Assistant Examiner—Samuel Barts

Attorney, Agent, or Firm—Cushman Darby & Cushman

ABSTRACT

Compounds of the formula (I):



and bioprecursors and pharmaceutically acceptable salts thereof are described as β_3 -adrenoceptor agonists having anti-obesity, hypoglycaemic and related therapeutic utilities. Processes for their preparation are described as are compositions containing them.

9 Claims, No Drawings

No effects n.c.

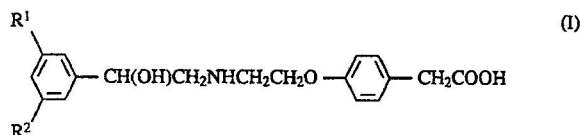
1

CHEMICAL COMPOUNDS

This application is a continuation-in-part of Ser. No. 07/889,186, filed May 28, 1992, now abandoned.

The present invention relates to 2-hydroxy-2-phenyl-ethylamino compounds and in particular to such compounds containing a phenylacetyl group. This invention further relates to processes and intermediates for their preparation, to their use in methods of therapy and to pharmaceutical compositions containing them. The compounds of the present invention are β_2 -adrenoceptor agonists and are of value in disease conditions mediated through such adrenoceptors. Administration of the compounds of this invention to warm-blooded animals provides a thermogenic effect, that is thermogenesis is stimulated and administration of the compounds is of use, for example, in the treatment of obesity and related conditions such as mature onset diabetes associated with obesity. In addition, the compounds of this invention improve glucose tolerance in warm-blooded animals and are of use in combating disease conditions wherein such activity is beneficial for example they have hypoglycaemic activity. The compounds of this invention may also be used in the treatment of non-insulin dependent diabetes mellitus (NIDDM) and in conditions wherein insulin resistance is of importance such as hypertension, hyperlipidaemia and decreased fibrinolysis (Reaven's syndrome or Syndrome X).

Accordingly the present invention provides compounds of the formula (I):



wherein R^1 is chloro, fluoro, bromo, trifluoromethyl or methyl; R^2 is hydrogen or fluoro; or a bioprecursor or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

Suitably R^1 is chloro, bromo or fluoro. In another aspect R^1 is trifluoromethyl.

Preferably R^2 is hydrogen.

In one aspect R^1 is chloro or methyl and R^2 is hydrogen. In a further aspect R^1 is trifluoromethyl and R^2 is hydrogen.

In a preferred aspect R^1 is chloro and R^2 is hydrogen.

In another preferred aspect R^1 is bromo and R^2 is hydrogen.

Favourably the compounds of the formula (I) are in the form of a carboxylic acid or a pharmaceutically acceptable salt thereof. These compounds are amphoteric and may be used in the zwitterionic form, or as a pharmaceutically acceptable acid addition salt, or as a salt with a base affording a pharmaceutically acceptable cation. Particular examples of pharmaceutically acceptable acid-addition salts include, for example, salts with inorganic acids such as hydrohalides (especially hydrochlorides or hydrobromides), sulphates and phosphates, and salts with organic acids such as succinates, citrates, lactates, tartrates and salts derived from acidic water-soluble polymers. Particular examples of salts with bases affording a pharmaceutically acceptable cation include, for example, alkali metal and alkaline earth metal salts, such as sodium, potassium, calcium and magnesium salts, and ammonium salts and salts with suitable organic bases such as triethanolamine.

Bioprecursors are those pharmaceutically acceptable compounds that are degraded in the animal body to produce the parent acid. Such compounds can be identified by administering, for example orally to a test animal, the

2

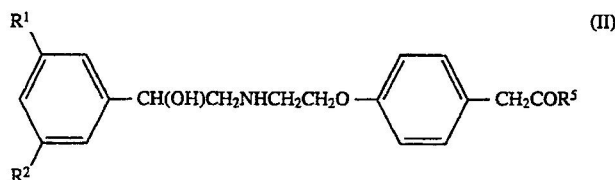
compound under test and subsequently examining the test animal's body fluids.

One class of bioprecursor is that of the corresponding ester bioprecursors of the carboxy group in the compounds of the formula (I). Suitable esters include C_{1-6} alkyl esters, for example, methyl and ethyl.

Another class of bioprecursor is that of the corresponding ester bioprecursors of the hydroxy group. Such esters include, as their acyl group, for example, acetyl, propionyl, pivaloyl, C_{1-4} alkoxycarbonyl for example ethoxycarbonyl and phenylacetyl. In particular the acetyl group is suitable.

A further class of bioprecursor is that of the corresponding amide bioprecursors of the carboxy group in the compounds of the formula (I). Suitable amides include, for example, amides of the formula $-\text{CONR}^3\text{R}^4$, wherein R^3 and R^4 are independently hydrogen, C_{1-6} alkyl, hydroxy C_{2-6} alkyl (wherein the hydroxy substituent is on other than the α -carbon), C_{1-4} alkoxy C_{1-6} alkyl, phenylalkyl, allyl, cyclopropyl or cyclopentyl or the group $-\text{NR}^3\text{R}^4$ is morpholino, piperidino or pyrrolidino. In general amides, in particular wherein R^3 and R^4 are independently hydrogen, are primarily viewed as intermediates for the preparation of the corresponding carboxylic acid or ester.

A preferred class of bioprecursors is that of the formula (II):



wherein R^1 and R^2 are as hereinbefore defined and R^5 is C_{1-6} alkoxy for example methoxy.

Bioprecursors of the compounds of the formula (I) may have a thermogenic effect in their own right and this is another aspect of the invention.

Particular compounds of the invention are:

(R)-methyl 4-[2-(2-hydroxy-2-(3-trifluoromethylphenyl)ethylamino)ethoxy]phenylacetate,
(R)-4-[2-(2-hydroxy-2-(3-trifluoromethylphenyl)ethylamino)ethoxy]phenylacetic acid,
methyl 4-[2-(2-[3-chlorophenyl]-2-hydroxyethylamino)ethoxy]phenylacetate hydrochloride,
4-[2-(2-[3-chlorophenyl]-2-hydroxyethylamino)ethoxy]phenylacetic acid, methyl-4-[2-(2-[3-fluorophenyl]-2-hydroxyethylamino)ethoxy]phenylacetate hydrochloride,
4-[2-(2-[3-fluorophenyl]-2-hydroxyethylamino)ethoxy]phenylacetic acid, methyl 4-[2-(2-[3-bromophenyl]-2-hydroxyethylamino)ethoxy]phenylacetate hydrochloride,
4-[2-(2-[3-bromophenyl]-2-hydroxyethylamino)ethoxy]phenylacetic acid, 4-[2-(2-[3,5-difluorophenyl]-2-hydroxyethylamino)ethoxy]phenylacetic acid,
4-[2-(2-hydroxy-2-(3-methylphenyl)ethylamino)ethoxy]phenylacetic acid and pharmaceutically acceptable salts thereof.

It will be appreciated that the compounds of the formula (I) and bioprecursors thereof contain one or more asymmetric carbon atoms and can exist as optically active enantiomers or as optically inactive racemates. The present invention encompasses any enantiomer, racemate and/or (when two or more asymmetric carbon atoms are present) diastereoisomer, which when administered in a therapeutic amount provides a thermogenic effect in warm-blooded animals, it being well known in the chemical art how to prepare individual enantiomers, for example by resolution of the racemate or by stereospecific synthesis, and how to

3

determine the thermogenic properties, for example, using the standard tests described hereinafter. It is preferred that the compounds of the present invention are provided in the (R) absolute configuration, at the —CH(OH)— group, (under the Cahn-Prelog-Ingold rules).

In order to use a compound of the present invention or a pharmaceutically acceptable salt thereof for the therapeutic treatment of warm-blooded mammals including humans, in particular for treating obesity, it is normally formulated in accordance with standard pharmaceutical practice as a pharmaceutical composition.

Therefore in another aspect the present invention provides a pharmaceutical composition which comprises a compound of the formula (I) or a bioprecursor thereof or a pharmaceutically acceptable salt thereof and a pharmaceutically acceptable carrier.

The pharmaceutical compositions of this invention may be administered in standard manner for example by oral or parenteral administration. For these purposes they may be formulated by means known to the art into the form of, for example, tablets, capsules, pills, powders, aqueous or oily solutions or suspensions, emulsions, and sterile injectable aqueous or oily solutions or suspensions.

In general compositions for oral administration are preferred.

The compositions may be obtained using standard excipients and procedures well known in the art. A unit dose form such as a tablet or capsule will usually contain, for example 0.1–500 mg of active ingredient, more suitably 10–250 mg, and preferably 50–100 mg of the compound of this invention.

The compositions may also contain other active ingredients known for use in the disease condition to be treated, for example appetite suppressants, vitamins, antihypertensives and hypoglycaemic agents such as sulphonylureas, biguanides and thiazolidinediones. It is understood that such compositions cover co-formulation, concurrent and sequential therapy of the two or more active ingredients.

In one aspect of the present invention, a compound of the formula (I) or a bioprecursor thereof may be formulated for oral administration in a sustained (or delayed) release composition, for example a matrix tablet formulation comprising insoluble or swellable polymeric filler, or a coated spheroid formulation.

When used to produce thermogenic effects in warm-blooded animals including man, a compound of the formula (I) or a bioprecursor thereof or a pharmaceutically acceptable salt thereof as appropriate, will be administered so that a dose in the general range 0.002–20 mg/kg, suitably in the range 0.02–10 mg/kg, and preferably in the range 0.5–5 mg/kg is administered daily, given in a single dose or divided doses as necessary, typically one to three times a day. However, it will be appreciated by those skilled in the art that dosage will necessarily be varied as appropriate, depending on the severity of the condition under treatment and on the age and sex of the patient and according to known medical principles.

In addition the compounds of the present invention lower triglyceride levels and cholesterol levels and raise high density lipoprotein (HDL) levels and are therefore of use in combatting medical conditions wherein such lowering (and raising) is thought to be beneficial. Thus they may be used in the treatment of hypertriglyceridaemia, hypercholesterolaemia and conditions of low HDL levels in addition to the treatment of atherosclerotic disease such as of coronary, cerebrovascular and peripheral arteries, cardiovascular disease and related conditions.

4

Accordingly in another aspect the present invention provides a method of lowering triglyceride and/or cholesterol levels and/or increasing HDL levels which comprises administering, to an animal in need thereof, a therapeutically effective amount of a compound of the formula (I) or a bioprecursor thereof or pharmaceutically acceptable salt thereof. In a further aspect the present invention provides a method of treating atherosclerosis which comprises administering, to an animal in need thereof, a therapeutically effective amount of a compound of the formula (I) or a bioprecursor thereof or pharmaceutically acceptable salt thereof. The compositions are formulated and administered in the same general manner as detailed above for producing a thermogenic effect. They may also contain other active ingredients known for use in the treatment of atherosclerosis and related conditions, for example fibrates such as clofibrate, bezafibrate and gemfibrozil; inhibitors of cholesterol biosynthesis such as HMG-CoA reductase inhibitors for example lovastatin, simvastatin and pravastatin; inhibitors of cholesterol absorption for example beta-sitosterol and (acyl CoA:cholesterol acyltransferase) inhibitors for example melinamide; anion exchange resins for example cholestyramine, colestipol or a dialkylaminoalkyl derivative of a cross-linked dextran; nicotinyl alcohol, nicotinic acid or a salt thereof; vitamin E; and thyromimetics.

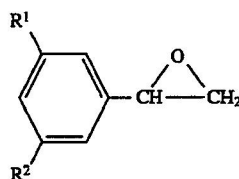
In a further aspect the compounds of the present invention stimulate the "atypical" β -adrenoceptors in the gastrointestinal tract and therefore inhibit gastrointestinal motility. They may be of use in combatting medical conditions wherein stimulation of "atypical" β -adrenoceptors in the gastrointestinal tract is thought to be beneficial, such as in combatting medical conditions wherein inhibition of gastrointestinal motility is thought to be of value. Thus they may be of use for example in the treatment of inflammatory bowel disease (IBD) (such as Crohn's disease and ulcerative colitis), irritable bowel syndrome (IBS), non-specific diarrhoea and dumping syndrome.

Accordingly the present invention provides a method of stimulating the "atypical" β -adrenoceptors in the gastrointestinal tract which comprises administering, to an animal in need thereof, a therapeutically effective amount of a compound of the present invention.

In a further aspect the present invention provides methods of inhibiting gastrointestinal motility, treating IBD, treating IBS, treating non-specific diarrhoea and treating gastric emptying in dumping syndrome which comprise administering to an animal in need thereof, a therapeutically effective amount of a compound of the present invention.

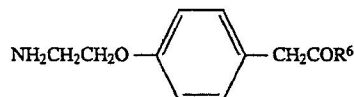
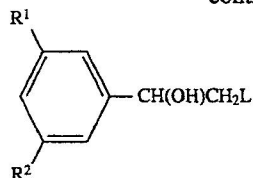
In a further aspect the present invention provides a process for preparing a compound of the formula (I) or a bioprecursor thereof or a pharmaceutically acceptable salt thereof which process comprises:

a) reacting a compound (III) or (IV) with a compound of the formula (V):



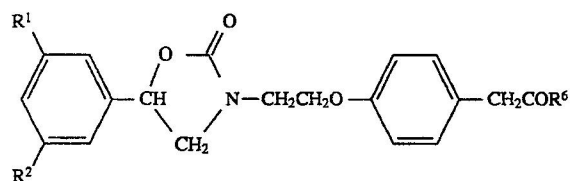
(III)

5
-continued

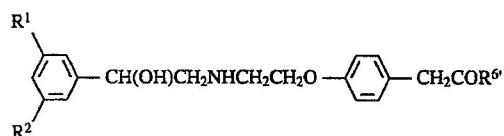


wherein R^1 and R^2 are as hereinbefore defined and $-\text{COR}^6$ is carboxy or its bioprecursor and L is a displaceable group; or

b) hydrolysis of a compound of the formula (VI):

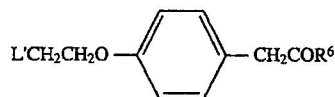
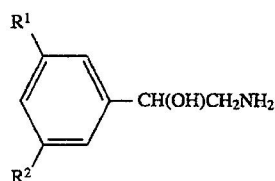


wherein R^1 , R^2 and $-\text{COR}^6$ are as hereinbefore defined; or c) for forming compounds of the formula (I) hydrolysing a compound of the formula (VII):



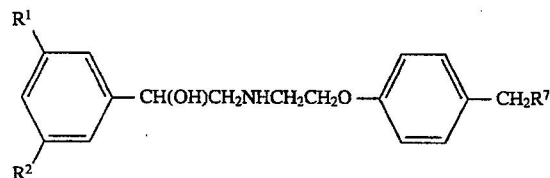
wherein R^1 and R^2 are as hereinbefore defined and R^6 is a hydrolysable group;

d) reacting a compound of the formula (VIII) with a compound of the formula (IX):



wherein R^1 , R^2 and $-\text{COR}^6$ are as hereinbefore defined and L' is a displaceable group;

e) deprotecting a compound of the formula (X):



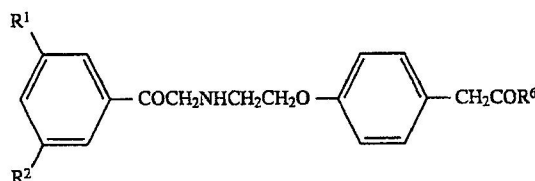
wherein R^1 and R^2 are as hereinbefore defined and R^7 is a protected derivative of a group $-\text{COR}^6$;

f) converting a compound of the formula (I) into a bioprecursor, or vice versa, or converting a bioprecursor of a compound of the formula (I) into another bioprecursor of a compound of the formula (I);

g) reducing a compound of the formula (XI):

6

(IV)

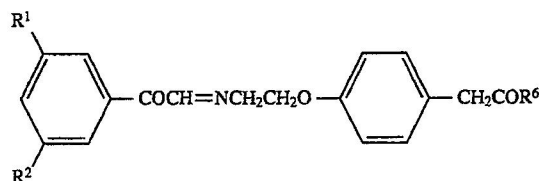


(XI)

(V)

wherein R^1 , R^2 and $-\text{COR}^6$ are as hereinbefore defined; h) reducing a compound of the formula (XII):

10



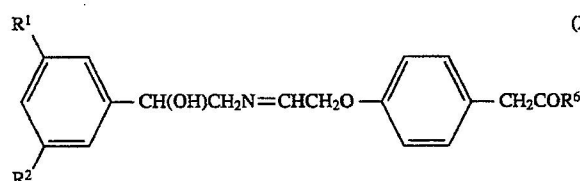
(XII)

15

(VI)

wherein R^1 , R^2 and $-\text{COR}^6$ are as hereinbefore defined; i) Reducing a compound of the formula (XIII):

20



(XIII)

25

wherein R^1 , R^2 and $-\text{COR}^6$ are as hereinbefore defined; and wherein any functional group is optionally protected and thereafter if necessary;

30

(i) removing any protecting groups;

(ii) forming a pharmaceutically acceptable salt.

Protecting groups may in general be chosen from any of the groups described in the literature or known to the skilled chemist as appropriate for the protection of the group in question, and may be introduced by conventional methods.

35

Protecting groups may be removed by any convenient method as described in the literature or known to the skilled chemist as appropriate for the removal of the protecting group in question, such methods being chosen so as to effect removal of the protecting group with minimum disturbance of groups elsewhere in the molecule.

40

A particular protecting group is a hydrogenolysable group present on the nitrogen atom of $-\text{CH(OH)CH}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$. Suitably the protecting group is benzyl or a substituted benzyl group. Such a protecting group may be removed in conventional manner using methods of catalytic hydrogenation, for example palladium on carbon catalysts in an atmosphere of hydrogen. Suitable conditions include ambient and elevated temperatures and pressures in a solvent such as a C_{2-6} -alcohol for example ethanol or propan-2-ol. Compounds corresponding to formula (I) protected with a hydrogenolysable group on the nitrogen atom may be prepared by methods analogous to those described above for formula (I).

45

(IX)

50

(X)

55

The reaction between a compound of the formulae (III) or (IV) and a compound of the formula (V) may be performed in a suitable solvent for example an alcohol such as ethanol or propan-2-ol, at a temperature in the range for example 10°C . to 110°C . and most conveniently at or near the boiling-point of the reaction mixture. In the compound of the formula (IV) L may be, for example, halogen such as chloro or bromo or an arylsulphonyloxy group such as toluenesulphonyloxy or an alkanesulphonyloxy group such as methanesulphonyloxy.

60

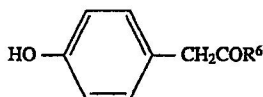
The compounds of the formula (V) are prepared in any convenient manner known to those skilled in the art. For

7

example they may be conveniently prepared by reacting compound (XIV) with a compound of the formula (XV):



(XIV)

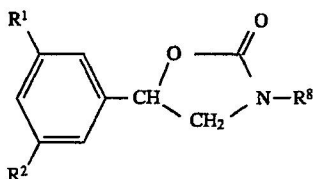


(XV)

For example this reaction may be performed using the Mitsunobu reaction with diethyl azodicarboxylate and triphenylphosphine. Desirably the amino function (and carboxyfunction, if present) is protected during this reaction and subsequently deprotected in conventional manner. Examples of a suitable protecting group for the amino function include the phthaloyl and t-butoxycarbonyl groups. The compounds of the formula (XV) may be prepared according to methods known in the art.

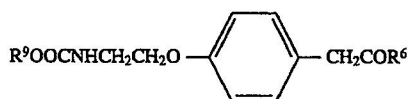
The compound of the formula (VI) may be hydrolysed to a compound of the formula (I) or a bioprecursor thereof under conditions known in the beta adrenergic blocker art; for example via alkaline hydrolysis in a suitable solvent.

The compounds of the formula (VI) may be prepared by the reaction of a compound of the formula (XV) with a compound of the formula (XVI):



(XVI)

wherein R^1 and R^2 are as hereinbefore defined and R^8 is a group $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$. This reaction may be performed in any conventional manner for example by a method analogous to the reaction of the compounds of the formulae (XIV) and (XV). In an alternative the compounds of the formula (VI) may be prepared by the reaction of a compound of the formula (XVI) wherein R^8 is hydrogen with a compound of the formula (IX) as hereinbefore described. In a further alternative the compounds of the formula (VI) may be prepared by the reaction of a compound (III) with a compound of the formula (XVII):



(XVII)

wherein $-\text{COR}^6$ is as hereinbefore defined and $R^9\text{O}-$ is a leaving group, for example $R^9\text{O}-$ is C_{1-4} alkoxy.

The compound of the formula (XVI) wherein R^8 is $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ may be prepared for example by reaction of a compound of the formula (III) with an N-alkoxycarbonyl derivative of a compound of the formula (XIV) wherein the hydroxy group is optionally protected for example the tetrahydropyranyl ether of t-butoxycarbonylaminoethanol. The compounds of the formula (XVI) wherein R^8 is hydrogen are obtainable in conventional manner. The compounds of the formulae (IX) and (XVII) may be obtained by alkylation of the compounds of the formula (XV) in conventional manner.

The reaction between the compounds of the formulae (VIII) and (IX) is conveniently performed under conditions analogous to the reaction between a compound (IV) and a compound of the formula (V). L' may have similar values as recited hereinabove for L .

In the compounds of the formula (VII) examples of hydrolysable groups R^7 include C_{1-6} alkoxy and $-\text{NR}^3\text{R}^4$

8

groups so that $-\text{COR}^7$ represents a C_{1-6} alkyl ester or an amide function. Such groups may be hydrolysed (acidic, basic, enzymatic) to a group $-\text{COOH}$ under conventional conditions. Conversions wherein R^7 is an in vivo hydrolysable group also represent examples of interconversions of a bioprecursor of a compound of the formula (I) into a compound of the formula (I). Suitable acid conditions are for example a strong mineral acid such as hydrochloric, sulphuric or phosphoric acid, conveniently at a temperature in the range, for example, 20° to 110° C. and in a polar solvent, such as water, a C_{1-4} alkanol (for example methanol or ethanol) or acetic acid. In such cases, the corresponding mineral acid salt of a compound of the formula (I) may be conveniently isolated. Alternatively, base conditions may be used, for example lithium, sodium or potassium hydroxide, conveniently in a suitable solvent or diluent such as an aqueous C_{1-4} alkanol at a temperature in the range, for example, 10° to 110° C.; or an alkali halide for example lithium chloride in a polar solvent such as dimethylsulphoxide. As yet further alternatives, when $-\text{COR}^7$ is t-butoxycarbonyl, the decomposition may be carried out, for example, by thermolysis at a temperature in the range, for example, 100° to 220° C., alone or in the presence of a suitable diluent such as diphenyl ether.

The compounds of the formula (VII) may be prepared by methods analogous to those described hereinabove for a compound of the formula (I) or a bioprecursor thereof, with optional protection of the amino function for example with a benzyl group.

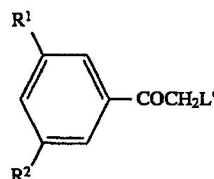
Compounds of the formula (I) and amide bioprecursors thereof may be converted to ester precursors thereof. Suitable conditions are, for example, refluxing in the corresponding alkanol under acidic conditions, for example, with the addition of concentrated sulphuric acid as a catalyst.

The reduction of the compounds (XI), (XII) and (XIII) may be carried out by conventional chemical or catalytic methods, such as chemical reduction using sodium borohydride or by catalytic hydrogenation using catalysts such as palladium on charcoal, or platinum.

Reduction by sodium borohydride is conveniently carried out in an alcohol such as methanol and the reaction is generally carried out at from 0° to 20° C.

Catalytic reduction is conveniently carried out in a conventional hydrogenation solvent such as an alcohol, for example ethanol. The hydrogenation is generally carried out under hydrogen gas at about 1 to about 10 atmosphere pressure and at ambient or elevated temperature.

Compounds of the formula (XI) may be prepared by the reaction of a compound of the formula (V) with a compound of the formula (XVIII):



(XVIII)

wherein R^1 and R^2 are as hereinbefore defined and L'' is a displaceable group.

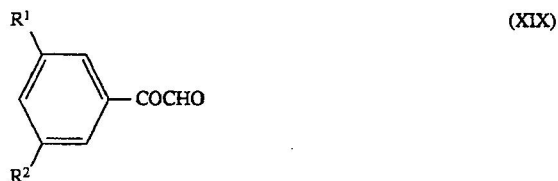
The reaction between a compound of the formula (XVIII) and a compound of the formula (V) may be performed in a suitable solvent such as an alcohol or an ether, for example methanol or diethyl ether, at a temperature in the range, for example, -10° to 110° C. and most conveniently at ambient temperature. In the compounds of the formula (XVIII), L'' may be, for example, halogen such as chloro or bromo.

The resulting compounds of the formula (XI) may be converted into a compound of the formula (I) or bioprecursors thereof in situ.

9

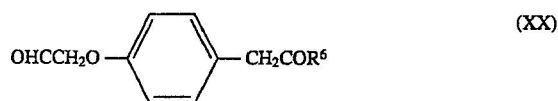
The compounds of the formula (XVIII) may be prepared by methods known in the art.

Compounds of the formula (XII) may be prepared by reacting a compound (XIX) with a compound of the formula (V):



The reaction between a compound (XIX) with a compound of the formula (V) may be performed in a suitable solvent such as an alcohol, for example, ethanol at a temperature range for example, 0°–80° C. and most conveniently at ambient temperature. The resulting compounds of the formula (XII) may be converted into compounds of the formula (I) or bioprecursors thereof in situ.

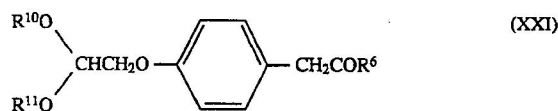
Compounds of the formula (XIII) may be prepared by reacting compounds of the formula (XX) with a compound of the formula (VIII):



wherein R⁶ is as hereinbefore defined.

The reaction between a compound of the formula (XX) and a compound (VIII) may be performed in a suitable solvent such as an alcohol, for example, ethanol, at a temperature in the range, for example, 0°–80° C. and most conveniently at ambient temperature. The resulting compounds of the formula (XIII) may be converted into compounds of the formula (I) or bioprecursors thereof in situ.

Compounds of the formula (XX) may be prepared by hydrolysis of a compound of the formula (XXI):



wherein COR⁶ is as hereinbefore defined and R¹⁰ and R¹¹ are independently hydrogen or C₁₋₄alkyl. Suitable conditions for hydrolysis are, for example, a strong mineral acid such as hydrochloric or sulphuric; conveniently at a temperature range, for example, 20°–110° C., in a suitable solvent such as tetrahydrofuran, dichloromethane or diethyl ether.

Compounds of the formula (XXI) may be prepared by standard methods known in the art. For example, by reacting a compound of the formula (XXII) with a compound of the formula (XV) in the presence of a mild base:



wherein R¹⁰ and R¹¹ are as hereinbefore defined and L^{'''} is a displaceable group.

Suitable conditions include heating in a suitable solvent such as dichloromethane, in the presence of a mild base, for example sodium carbonate. In a compound of the formula (XXII) L^{'''} may be, for example, halogen such as bromo.

The compounds of the formulae (VI), (VII), (X), (XI), (XII) and (XIII) are novel and form another aspect of the invention.

10

Bioprecursor esters of the hydroxy group may be prepared in conventional manner for example by reacting the hydroxy group with an activated derivative of an acid under conditions known in the beta adrenergic blocker art.

Pharmaceutically acceptable salts may be prepared by reacting a compound of the formula (I) or a bioprecursor thereof with the appropriate acid or base in conventional manner. Alternatively when a hydrogen halide salt is required, it may conveniently be obtained by hydrogenation of the free base together with a stoichiometric amount of the corresponding benzyl halide.

The following biological test methods, data and Examples serve to illustrate this invention.

Thermogenic Effects

The thermogenic effects of compounds of the formula (I) and bioprecursors thereof may be demonstrated using one or more of the following standard tests:

(a) Rats are cold adapted at 4° C. for 5 days to increase their capacity for thermogenesis. They are then transferred to a warm environment of 25° C. for 2 days. On the following day, a test compound is administered sub-cutaneously or orally. Animals are sacrificed one hour later and the interscapular, brown adipose tissue (BAT) pad is removed. BAT mitochondria are prepared by differential centrifugation and GDP binding is determined (Holloway et al., *International Journal of Obesity*, 1984, 8, 295) as a measure of thermogenic activation. Each test includes a control which is dosed with the solution/suspension vehicle only and a positive control which is dosed with isoprenaline (as its sulphate) at 1 mgkg⁻¹. Test compounds are routinely dosed at 0.1, 0.3, 1.0, 3.0, and 10 mgkg⁻¹ and results expressed in terms of the effect on GDP binding produced by the positive control. From these results, a dose (ED₅₀) necessary to produce 50% of the isoprenaline effect is calculated by curve fitting. Compounds are considered active in this test if they cause a significant elevation in GDP binding as compared to controls.

(b) Rats are adapted to a thermoneutral environment (29° C.) for 2 weeks in order to decrease their capacity for BAT mediated non-shivering thermogenesis. During the final 5 days the animals are trained to use an apparatus for measuring heart rate non-invasively via foot-pad electrodes connected to an ECG integrator giving a continuous read-out of heart rate. A test compound is administered sub-cutaneously or orally at the ED₅₀ determined in test (a), and heart rate is determined 15-30 minutes after dosing. The procedure is then repeated in subsequent tests using increasing multiples of the ED₅₀ determined in test (a) until the heart rate (HR) reaches or exceeds 500 beats per minute, or until the dose reaches 100 times the ED₅₀ determined in test (a). The dose necessary to produce a heart rate of 500 beats per minute (D₅₀₀ dose) is estimated.

The ratio of D₅₀₀ to ED₅₀ in test (a) can be defined as the selectivity index (SI) and provides a measure of the selectivity of the compound for BAT as opposed to the cardiovascular system. Compounds are considered to have significant selectivity which have an SI of >1. Non-selective compounds have an SI of <1 (for example isoprenaline=0.06).

(c) Rats are kept at 23° C. for at least two days, then fasted overnight. On the following day, the basal metabolic rate of the animals is determined using a close-circuit oxygen consumption apparatus of the type described by Arundel et al., 1984, *J. Appl. Physiol. Respirat. Environ. Exercise*

11

Physiol., 1984, 57 (5) 1591-1593. The rats are then dosed (orally) with test compound at about 1 mgkg⁻¹ as a solution or suspension in 0.025% w/v Polysorbate 80 (0.5 ml/100 g). Metabolic rate is then determined for at least one hour after dosing. Compounds are considered active in this test if they cause a significant increase in metabolic rate as compared to control animals (Student's *t* test: *p* < 0.05) dosed only the solution or suspension vehicle.

In the above tests, the compounds of the formula (I) in general produce effects of the following order without producing overt toxicity:

test (a): sub-cutaneous or oral ED₅₀ for GDP binding in BAT mitochondria of 0.01-10 mgkg⁻¹;

test (b): show an SI of >50; and

test (c): show 2-9 ml O₂ min⁻¹(Kg^{0.75})⁻¹ at 1 mgkg⁻¹ p.o.

By way of illustration, the compound described in the accompanying Example 2, produces the following effects in the above tests:

(a) oral ED₅₀ 0.75 mgkg⁻¹;

(b) SI > 50 (oral);

(c) 6.57 ml O₂ min⁻¹ (Kg^{0.75})⁻¹ at 1 mgkg⁻¹ p.o.

The invention will now be illustrated by the following Examples in which, unless otherwise stated:

a) chromatography was performed on Kieselgel (Art 9385; 230-400 Mesh) obtainable from E. Merck, Darmstadt, Federal Republic of Germany.

b) evaporations were carried out under reduced pressure using a rotary evaporator.

c) melting-points are uncorrected.

EXAMPLE 1

(R)-Methyl 4-[2-(2-hydroxy-2-(3-trifluoromethylphenyl)ethylamino)ethoxy]phenylacetate

(R)-4-[2-(2-Hydroxy-2-(3-trifluoromethylphenyl)ethylamino)ethoxy]phenylacetamide hydrochloride (1.6 g) was heated under reflux in methanol (120 ml) containing concentrated sulphuric acid (1.5 ml) for 18 hours. The mixture was cooled and the solvent evaporated under reduced pressure. The residue was dissolved in dichloromethane (500 ml) and washed successively with water (2x75 ml), brine (75 ml), dried over MgSO₄, and the solvent removed under reduced pressure. The residue (0.8 g) was dissolved in methyl acetate (20 ml) and treated with a solution of ether saturated with hydrogen chloride. The precipitated solid was crystallised from a mixture of methanol and methyl acetate to give (R)-methyl 4-[2-(2-hydroxy-2-(3-trifluoromethylphenyl)ethylamino)ethoxy]phenylacetate hydrochloride (0.25 g), m.p. 165°-166° C.; microanalysis: found C, 55.4; H, 5.4; N, 3.2; Cl, 8.2%; required for C₂₀H₂₃ClF₃NO₄: C, 55.4; H, 5.3; N, 3.2; Cl, 8.2% [α]_D²⁵ = -20.7° (c=1.0 in methanol).

(R)-4-[2-(2-Hydroxy-2-(3-trifluoromethylphenyl)ethylamino)ethoxy]phenylacetamide hydrochloride used as a starting material was prepared as follows:

A mixture of 4-[2-(benzylamino)ethoxy]phenylacetamide (OLS 2135678) (3.2 g), (R)-3-trifluoromethylstyrene oxide (European Patent 40,000: preparation 6, p44) and ethanol (125 ml) were heated under reflux for 72 hours to give (R)-4-[2-(N-benzyl-N-(2-hydroxy-2-(3-trifluoromethylphenyl)ethylamino)ethoxy]phenylacetamide. The solution was cooled and glacial acetic acid (20 ml) was added. This solution was hydrogenated in the presence of 10% w/w palladium on carbon (0.4 g) at about 20 bars and 60° C. for 48 hours. The mixture was cooled, filtered and the filtrate was evaporated under reduced pressure. The residual oil was

12

dissolved in methanol (10 ml) and treated with a solution of ether saturated with hydrogen chloride. The precipitated solid was crystallised from a mixture of methanol and methyl acetate to give (R)-4-[2-(2-hydroxy-2-(3-trifluoromethylphenyl)ethylamino)ethoxy]phenylacetamide hydrochloride (0.25 g), m.p. 232°-234° C.; microanalysis found C, 54.9; H, 5.5; N, 6.9; Cl, 8.7%; required for C₁₉H₂₂ClF₃N₂O₃: C, 54.5; H, 5.3; N, 6.7; Cl, 8.5%; [α]_D²⁵ = -18.2° (c=1.0 in methanol).

EXAMPLE 2

(R)-4-[2-(2-Hydroxy-2-(3-trifluoromethylphenyl)ethylamino)ethoxy]phenylacetic acid

(R)-4-[2-(2-Hydroxy-2-(3-trifluoromethylphenyl)ethylamino)ethoxy]phenylacetamide hydrochloride (1.8 g) was heated on the steam bath for 3 hours in 4N HCl (20 ml). The reaction mixture was cooled and the solid collected by filtration. The solid was crystallised from water to give (R)-4-[2-(2-hydroxy-2-(3-trifluoromethylphenyl)ethylamino)ethoxy]phenylacetic acid as the hydrochloride (1.0 g), m.p. 170°-172° C.; microanalysis: found C, 54.8; H, 5.1; N, 3.3; Cl, 8.4%; required for C₁₉H₂₁ClF₃NO₄: C, 54.4; H, 5.0; N, 3.3; Cl, 8.4%; [α]_D²⁵ = -18.7° (c=1.0 in methanol).

EXAMPLE 3

Methyl 4-[2-(2-[3-chlorophenyl]-2-hydroxyethylamino)ethoxy]phenylacetate

4-[2-(2-[3-Chlorophenyl]-2-hydroxyethylamino)ethoxy]phenylacetamide hydrochloride (2.6 g) was heated under reflux in methanol (60 ml) containing concentrated sulphuric acid (2.0 ml) for 18 hours. The mixture was cooled and the solvent evaporated under reduced pressure. The residue was dissolved in dichloromethane (50 ml) and washed successively with water (10 ml), 5% sodium bicarbonate solution (2x20 ml), brine (10 ml), dried over MgSO₄, and the solvent removed under reduced pressure. The residual viscous oil (1.9 g) was dissolved in methyl acetate (30 ml) and treated with a solution of ether saturated with hydrogen chloride. The precipitated solid was crystallised from a mixture of methanol and methyl acetate to give methyl 4-[2-(2-[3-chlorophenyl]-2-hydroxyethylamino)ethoxy]phenylacetate hydrochloride, m.p. 139°-141° C.; microanalysis: found C, 56.8; H, 5.8; N, 3.5; Cl, 17.6%; required for C₁₉H₂₃Cl₂NO₄: C, 57.0; H, 5.8; N, 3.5; Cl, 17.7%.

4-[2-(2-[3-Chlorophenyl]-2-hydroxyethylamino)ethoxy]phenylacetamide hydrochloride used as a starting material was prepared as follows:

A mixture of 3-chlorophenylglyoxal hydrate (2.79 g), 4-(2-aminoethoxy)phenylacetamide hydrochloride (2.31 g) and triethylamine (1.01 g) was heated in methanol (100 ml) to obtain a solution. This solution was then stirred and cooled in an ice-bath while sodium borohydride (1.5 g) was added in small portions during 1 hour. Stirring was continued for 18 hours and then the solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was dissolved in dichloromethane (200 ml) and washed with water (50 ml). The aqueous layer was separated and extracted with dichloromethane (50 ml). The combined dichloromethane extracts were washed with water (2x30 ml), dried over MgSO₄, and evaporated. The residual solid was dissolved in ethyl acetate and treated with a solution of ether saturated with hydrogen chloride. The precipitated solid was crystallised from a mixture of methanol and ethyl acetate to give 4-[2-(2-[3-

13

chlorophenyl]-2-hydroxyethylamino)ethoxy]phenylacetamide hydrochloride (0.89 g), m.p. 239°–241° C.; microanalysis: found C, 56.1; H, 5.8; N, 7.4; Cl, 17.9%; required for $C_{18}H_{22}Cl_2N_2O_3$: C, 56.1; H, 5.8; N, 7.3; Cl, 18.4%.

EXAMPLE 4

4-[2-(2-[3-Chlorophenyl]-2-hydroxyethylamino)ethoxy]phenylacetic acid

4-[2-(2-[3-Chlorophenyl]-2-hydroxyethylamino)ethoxy]phenylacetamide hydrochloride (0.6 g) was heated on the steam bath for 3 hours in 2N HCl (30 ml) and then the hot solution was filtered. The solution was cooled and the solid which separated was collected and recrystallised from water to give 4-[2-(2-[3-chlorophenyl]-2-hydroxyethylamino)ethoxy]phenylacetic acid as the hydrochloride (0.32 g), m.p. 180°–182° C.; microanalysis: found C, 55.7; H, 5.4; N, 3.6; Cl, 18.3%; required for $C_{18}H_{21}Cl_2NO_4$: C, 56.0; H, 5.5; N, 3.6; Cl, 18.4%.

EXAMPLE 5

Methyl 4-[2-(2-[3-fluorophenyl]-2-hydroxyethylamino)ethoxy]phenylacetate hydrochloride

4-[2-(2-[3-Fluorophenyl]-2-hydroxyethylamino)ethoxy]phenylacetamide hydrochloride (0.9 g) was heated under reflux in methanol (30 ml) containing concentrated sulphuric acid (0.5 ml) for 18 hours. The mixture was cooled and the solvent evaporated under reduced pressure. The residue was dissolved in dichloromethane (50 ml) and washed successively with 5% sodium bicarbonate solution (2×30 ml), water (10 ml), dried over $MgSO_4$, and the solvent removed under reduced pressure. The residual solid (0.6 g) was dissolved in methyl acetate (10 ml) and treated with a solution of ether saturated with hydrogen chloride. The precipitated solid was crystallised from a mixture of methanol and methyl acetate to give methyl 4-[2-(2-[3-fluorophenyl]-2-hydroxyethylamino)ethoxy]phenylacetate hydrochloride (0.4 g), m.p. 159°–161° C.; microanalysis: C, 59.4; H, 6.0; N, 3.7; Cl, 9.0% required for $C_{19}H_{23}ClFNO_4$: C, 59.5; H, 6.0; N, 3.7; Cl, 9.2%.

4-[2-(2-[3-Fluorophenyl]-2-hydroxyethylamino)ethoxy]phenylacetamide hydrochloride used as a starting material was prepared as follows:

A mixture of 3-fluorophenylglyoxal hydrate (3.0 g), 4-(2-aminoethoxy)phenylacetamide hydrochloride (2.7 g) and triethylamine (1.18 g) was heated in ethanol (200 ml) for about 5 minutes to obtain a solution. This solution was then cooled and stirred in an ice-bath while sodium borohydride (3.0 g) was added in small portions during 1 hour. Stirring was continued for 18 hours and then the solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was dissolved in dichloromethane (200 ml) and washed with water (200 ml). The aqueous layer was separated and extracted with dichloromethane (20 ml). The combined dichloromethane extracts were washed with water (2×50 ml), dried over $MgSO_4$, and evaporated. The residual solid was dissolved in ethyl acetate and treated with a solution of ether saturated with hydrogen chloride. The precipitated solid was crystallised from methanol to give 4-[2-(2-[3-fluorophenyl]-2-hydroxyethylamino)ethoxy]phenylacetamide hydrochloride (1.5 g) m.p. 248°–250° C.; microanalysis: found C, 58.2; H, 6.1; N, 7.6; Cl 9.4%; required for $C_{18}H_{22}ClFN_2O_3$: C, 58.6; H, 6.0; N, 7.6; Cl, 9.6%.

14

EXAMPLE 6

4-[2-(2-[3-Fluorophenyl]-2-hydroxyethylamino)ethoxy]phenylacetic acid

4-[2-(2-[3-Fluorophenyl]-2-hydroxyethylamino)ethoxy]phenylacetamide hydrochloride (1.0 g) was heated on the steam bath for 2.5 hours in 2N HCl (10 ml) and then the hot solution was filtered. The solution was cooled and the solid which separated was 4-[2-(2-[3-fluorophenyl]-2-hydroxyethylamino)ethoxy]phenylacetic acid as the hydrochloride (0.52 g), m.p. 184°–186° C.; microanalysis: found C, 58.2; H, 5.7; N, 3.8; Cl, 9.2%; required for $C_{18}H_{21}ClFNO_4$: C, 58.5; H, 5.7; N, 3.8; Cl, 9.6%.

EXAMPLE 7

Methyl 4-[2-(2-[3-bromophenyl]-2-hydroxyethylamino)ethoxy]phenylacetate

4-[2-(2-[3-Bromophenyl]-2-hydroxyethylamino)ethoxy]phenylacetamide hydrochloride (1.0 g) was heated under reflux in methanol (250 ml) containing concentrated sulphuric acid (2.0 ml) for 20 hours. The mixture was cooled and the solvent evaporated under reduced pressure. The residue was treated with 5% aqueous sodium bicarbonate (100 ml), solid sodium bicarbonate (10 g) was added, and the mixture was extracted with dichloromethane (200 ml and then 50 ml). The combined dichloromethane extracts were washed with water (20 ml), dried over $MgSO_4$, and the solvent removed under reduced pressure. The residual oily solid (1.0 g) was dissolved in methyl acetate (15 ml) and treated with a solution of ether saturated with hydrogen chloride. The precipitated solid was crystallised from a mixture of methanol and methyl acetate to give methyl 4-[2-(2-[3-bromophenyl]-2-hydroxyethylamino)ethoxy]phenylacetate hydrochloride (0.49 g) m.p. 156°–158° C.; microanalysis found C, 51.3; H, 5.2; N, 3.0; Cl, 8.2%; required for $C_{19}H_{23}BrClNO_4$: C, 51.3; H, 5.2; N, 3.2; Cl, 8.0%.

4-[2-(2-[3-Bromophenyl]-2-hydroxyethylamino)ethoxy]phenylacetamide hydrochloride used as starting material was prepared as follows:

A mixture of 3-bromophenylglyoxal hydrate (4.46 g) and 4-(2-aminoethoxy)phenylacetamide (2.5 g) in ethanol (220 ml) was heated for about 10 minutes to obtain a solution. This solution was then stirred and cooled in an ice bath while sodium borohydride (3.9 g) was added in small portions during 1 hour. Stirring was continued for 20 hours and then the solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was shaken with dichloromethane (200 ml) and water (200 ml) and the white solid (4.65 g) which separated was isolated by filtration. The solid was dissolved in a mixture of methanol (50 ml) and dichloromethane (450 ml) and the solution treated with a solution of ether saturated with hydrogen chloride. The solid which separated was crystallised from methanol to give 4-[2-(2-[3-bromophenyl]-2-hydroxyethylamino)ethoxy]phenylacetamide hydrochloride (2.72 g), m.p. 232°–235° C.; microanalysis: C, 50.1; H, 5.0; N, 6.5; Cl, 8.5%; required for $C_{18}H_{22}BrClN_2O_3$: C, 50.3; H, 5.2; N, 6.5; Cl, 8.25%.

EXAMPLE 8

4-[2-(2-[3-Bromophenyl]-2-hydroxyethylamino)ethoxy]phenylacetic acid

4-[2-(2-[3-Bromophenyl]-2-hydroxyethylamino)ethoxy]phenylacetamide hydrochloride (1.4 g) was heated on the

15

steam bath for 5 hours in water (25 ml) containing 37% hydrochloric acid (12.5 ml). A further amount of water (50 ml) was added, the hot solution was filtered and allowed to cool. The solid which separated was crystallised from water and gave 4-[2-(2-[3-bromophenyl]-2-hydroxyethylamino)ethoxy]phenylacetic acid as the hydrochloride (0.4 g), m.p. 179°–182° C.; microanalysis: found C, 50.4; H, 5.0; N, 3.2; Cl, 8.1%; required for $C_{18}H_{21}BrClNO_4$: C, 50.2; H, 4.9; N, 3.25; Cl, 8.2%.

EXAMPLE 9

4-[2-(2-[3,5-Difluorophenyl]-2-hydroxyethylamino)ethoxy]phenylacetic acid

Using a similar procedure to that described in Example 6, there was obtained 4-[2-(2-[3,5-difluorophenyl]-2-hydroxyethylaminoethoxy]phenylacetic acid as the hydrochloride, m.p. 197°–198° C., microanalysis found; C, 55.7; H, 5.3; N, 4.0; Cl, 8.7%; required for $C_{18}H_{20}ClF_2NO_4$: C, 55.7; H, 5.2; N, 3.6; Cl, 9.1%.

The starting material was prepared as follows:

4-[2-Aminoethoxy]phenylacetamide (1.94 g) was suspended in methanol (30 ml) and added to a stirred solution of 3,5-difluorophenylglyoxal hydrate (2.55 g) in methanol (30 ml). The mixture was warmed on a steam bath until a clear solution was obtained, diluted with further methanol (30 ml) and cooled to 0° C. Sodium borohydride (3×0.4 g tablets (Aldrich) 31.5 mmol) was added over 15 minutes maintaining the temperature at 0°–5° C. The mixture was stirred overnight and allowed to attain room temperature.

The methanol was evaporated under reduced pressure and the resultant white solid was shaken with water (20 ml) and dichloromethane (30 ml). The slurry thus formed was filtered and the solid obtained, washed with water until the washings were no longer alkaline. There was thus obtained 4-[2-(2-[3,5-difluorophenyl]-2-hydroxyethylamino)ethoxy]phenylacetamide (2.75 g), m.p. 132°–133° C.

EXAMPLE 10

4-[2-(2-Hydroxy-2-(3-methylphenyl)ethylamino)ethoxy]phenylacetic acid

Using a similar procedure to that described in Example 6, there was obtained 4-[2-(2-hydroxy-2-(3-methylphenyl)ethylamino)ethoxy]phenylacetic acid as the hydrochloride, m.p. 177°–178° C., microanalysis: found C, 62.1; H, 6.7; N, 4.0; Cl, 9.8%; required for $C_{19}H_{24}NO_4Cl$: C, 62.4; H, 6.6; N, 3.8; Cl, 9.7%.

The starting material 4-[2-(2-hydroxy-2-(3-methylphenyl)ethylamino)ethoxy]phenylacetamide, m.p. 146°–147° C., was obtained in analogous manner to that for the starting material in Example 9 using 3-methylphenylglyoxal hydrate as the initial reagent.

EXAMPLE 11

As stated previously, suitable pharmaceutical compositions of compounds of formula (I) defined hereinbefore may be obtained by standard formulation techniques.

A typical tablet formulation suitable for oral administration to warm-blooded animals comprises as active ingredient a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as defined hereinbefore (for example as described in one of the preceding Examples), and may be produced by aqueous granulation or direct compression

16

together with milled lactose containing a standard disintegrant and/or lubricant. When tablets containing small amounts of active ingredient (for example 0.5–10 mg) are required, the direct compression method may be used wherein the active ingredient is mixed with lactose in the ratio of 1:10 parts by weight and/or microcrystalline cellulose containing 0.5% by weight of a lubricant (such as magnesium stearate) and 5% by weight of a disintegrant (such as cross-linked sodium carboxymethyl cellulose or sodium starch glycolate). An example of a tablet prepared by aqueous granulation is that containing active ingredient (50–100 mg), lactose (230 mg), maize starch (80 mg), gelatine (2.2 mg), magnesium stearate (4 mg) and croscarmellose sodium (7 mg).

EXAMPLE 12

(R)-4-[2-(2-[3-Chlorophenyl]-2-hydroxyethylamino)ethoxy]phenylacetic acid

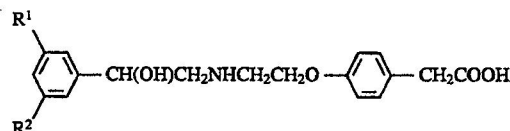
(R)-4-[2-(2-[3-Chlorophenyl]-2-hydroxyethylamino)ethoxy]phenylacetamide (4 g) was heated on the steam bath for 3 hours in 2N HCl (24 ml) and water (40 ml). After 15 minutes water (20 ml) was added to the suspension which gradually formed a solution. The solution was stirred for a total of 135 minutes and cooled. The crystals which formed were collected to provide (R)-4-[2-(2-[3-chlorophenyl]-2-hydroxyethylamino)ethoxy]phenylacetic acid as the hydrochloride (3.2 g), m.p. 191° C.; microanalysis: found C, 56.0; H, 5.9; N, 3.5; Cl, 18.4%; required for $C_{18}H_{21}Cl_2NO_4$: C, 56.0; H, 5.5; N, 3.6; Cl, 18.4%. $[\alpha]_D^{25} = -24.6$ (c=1.0 in methanol) (determined on material from a second similar experiment).

(R)-4-[2-(2-[3-Chlorophenyl]-2-hydroxyethylamino)ethoxy]phenylacetamide used as a starting material was prepared as follows:

A mixture of (R)-3-chlorostyrene oxide (17.72 g) and 4-(2-aminoethoxy)phenylacetamide (22.24 g) was heated in ethanol (400 ml) and stirred under reflux, in an argon atmosphere, for 72 hours. The resultant solution was cooled and evaporated under reduced pressure. The residue was slurried, with ultrasound, in dichloromethane (150 ml) to give a fine suspension. This was filtered and the filtrate was subjected to chromatography on silica (grade 9385) (500 g) eluting with 5% methanol in dichloromethane. The appropriate fractions were combined and evaporated to provide (R)-4-[2-(2-[3-chlorophenyl]-2-hydroxyethylamino)ethoxy]phenylacetamide (13.6 g), m.p. 146° C. (determined on material from a second similar experiment).

We claim:

1. A compound of the formula (I):



wherein R^1 is chloro, fluoro, bromo, trifluoromethyl or methyl; R^2 is hydrogen or fluoro; or a bioprecursor or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

2. A compound according to claim 1 wherein R^1 is chloro, fluoro or bromo and R^2 is hydrogen.

3. A compound according to claim 1 wherein R^1 is chloro and R^2 is hydrogen.

4. A compound according to any one of claims 1, 2 and 3 when in the form of a carboxylic acid or pharmaceutically acceptable salt thereof.

17

5. A compound according to claim 4 in the form of a salt formed with hydrochloric acid.

6. A compound according to claim 1 which is (R)-4-[2-(2-(3-chlorophenyl)-2-hydroxyethylamino)ethoxy]phenylacetic acid or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

7. A compound according to claim 1 which is a salt of (R)-4-[2-(2-(3-chlorophenyl)-2-hydroxyethylamino)ethoxy]phenylacetic acid formed with hydrochloric acid.

8. A pharmaceutical composition which comprises a com-

18

pound according to claim 6 or claim 7, or a bioprecursor or pharmaceutically acceptable salt thereof and a pharmaceutically acceptable carrier.

9. A pharmaceutical composition which comprises a compound according to claim 1 or a bioprecursor or pharmaceutically acceptable salt thereof and a pharmaceutically acceptable carrier.

* * * * *

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RESPUESTA AL RECURSO DE REPOSICIÓN

375
2006-10-19

2020

Bogotá, D.C., Octubre 19 de 2006

Abogada

ALICIA LLOREDA RICAURTE

REFERENCIA:	Radicación No.	00 002 029
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio No.	
	Folios	00

TÍTULO "Composición de administración oral"

En atención al Recurso de Reposición interpuesto, se hacen las siguientes aclaraciones:

1. Documentos estudiados

Para el presente estudio se tuvieron en cuenta el capítulo descriptivo comprendido en los folios 61 y 7 a 17, el nuevo capítulo reivindicatorio de los folios 62 a 65 y las observaciones del solicitante de los folios 174 – 189 de la solicitud en estudio.

2. Objeto de la Invención

El objeto de la presente solicitud de patente de invención consiste en:

Las reivindicaciones 1 a 18 se refieren a una composición oral (en cápsula o tableta) de liberación controlada de un analgésico opioide (hidromorfona, oxicodona, morfina, levorfanol, metadona, dihidrocodeína, fentanil, codeína, dihidromorfina, petidina, piritramida, buprenorfina, tilidina ó tramadol) y opcionalmente uno no opioide (ibuprofen, cetoprofen, flurbiprofen, propifenazona, paracetamol, naproxen, acetaminofen, ácido acetilsalicílico, metamizol) caracterizada porque el **analgésico está en forma de cristales con recubrimiento retardante** (de un polímero como EC, HPMC, HPC, HMC) y opcionalmente un recubrimiento no retardante resistente a jugo gástrico (polímero de ácido poliacrílico, ácido polimetacrílico).

El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de un medicamento que contiene un analgésico que permite **liberación controlada**.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona una

composición oral de un analgésico, consistente en una tableta ó cápsula donde el compuesto activo está en forma de cristales y tiene un recubrimiento retardante y opcionalmente un recubrimiento no retardante resistente a jugo gástrico.

El objeto de la invención definido anteriormente se clasificó de acuerdo con la IPC: A 61 K 9/52 // 31/485.

También se reivindica prioridad de la Solicitud de Patente de Alemania (DE No. 19901687.9 del 18 de enero de 1999, con respecto a la cual la fecha de presentación de la actual solicitud cumple el plazo máximo permitido.

3. Respuesta a los Argumentos del Solicitante

En atención a los argumentos del solicitante se hacen las siguientes aclaraciones:

1. Dice el solicitante que el objeto de esta solicitud es la necesidad de un medicamento que contiene un analgésico que permite liberación controlada en el cual los cristales obtenidos de la preparación de la droga activa pueden usarse de manera directa, sin etapas complejas de formulación y que una persona normalmente versada en la materia no hubiera pensado en obviar tales etapas. Etapas que se mencionan en D1 y D2 y que consisten en secar (curar) las películas después de aplicarlas, a alta temperatura.

Se aclara al solicitante que de acuerdo con la descripción, el problema planteado en esta solicitud es la necesidad de un medicamento que contiene un analgésico que permite liberación controlada y para resolverlo esta solicitud proporciona una composición donde el compuesto activo está en forma de cristales y tiene un **recubrimiento retardante**. Tal como está reivindicada, la composición (ver reivindicación 1), no menciona que la característica de la composición sea que la droga activa puede usarse de manera directa, "sin etapas complejas de formulación". Si el solicitante considera que la característica que hace nuevo y concede nivel inventivo al medicamento es el hecho de no incluir las "etapas complejas de formulación", se aclara que esto correspondería a un **método nuevo** de elaboración de las partículas recubiertas. Y no a un nuevo medicamento. No hay nivel inventivo en una partícula que tiene un **recubrimiento retardante** (de un polímero como EC, HPMC, HPC, HMC). La forma como este se aplique, no hace nuevo al medicamento; porque este tipo de recubrimientos eran muy utilizados, como se observa en las anterioridades, para partículas como las mencionadas en esta solicitud.

2. Dice el solicitante que D1 no sugiere a una persona conocedora el recubrir los cristales del principio activo puro con la película retardante.

Se aclara al solicitante que D1 enseña **cápsulas ó tabletas de liberación controlada** donde el **sustrato es un compuesto activo que se recubre con polímeros como derivados de celulosa, resinas acrílicas, ceras, alcoholes alifáticos superiores y ácidos poliláctico y poliglicólico**. Define además que el **compuesto activo** puede ser un analgésico como aspirina, **codeína, morfina, dihidromorfona, oxicodona**, etc.; y que los microgránulos recubiertos se colocan dentro de una cápsula o una tableta (ver pág 21). Agrega que el sustrato recubierto puede ser sobrecubierto con un agente de barrera. P. ej. la hidromorfona recubierta con HPMC puede ser

recubierta con EC para obtener una formulación de liberación controlada. Así que, combinando estas enseñanzas con las de cualquiera de las anterioridades mencionadas, una persona normalmente conocedora de la materia hubiera llegado a obtener las composiciones tal como se reivindican. Por lo cual es claro que no tienen nivel inventivo. Contrario a lo que afirma el solicitante, tan solo en un aparte menciona que una de las posibilidades es el rociado de la solución del principio activo en agua sobre las perlas inertes, pero aclara que una persona versada en el arte reconoce la necesidad de cambiar condiciones de tiempo, humedad y temperatura de secado (del principio activo) para obtener **un producto estabilizado**. En la reivindicación 1 de D1 (ver página 21 en el folio 91) se protege una composición de liberación controlada donde el sustrato es **un sustrato sólido** (obsérvese que no es en solución) que contiene un agente activo opioide (como p. ej. (hidromorfona, di hidromorfona, oxicodona, dihidrocodeína, codeína, dihidromorfina, morfina, buprenorfina), no opioide (ibuprofen, ácido acetilsalicílico, paracetamol, naproxen) y sugiere la aplicación para **principios activos sólidos** tan diversos como antihistamínicos, antieméticos, vasodilatadores, expectorantes, antiespasmódicos, hormonas, diuréticos, broncodilatadores, antibióticos, vitaminas, estimulantes, sin que la lista sea exhaustiva (ver página 6, folio 89) **y está recubierto con un polímero** en dispersión. De manera que D1 sí sugiere a una persona conocedora el recubrir los cristales del principio activo puro con la película retardante.

3. Dice el solicitante que D2 plantea y soluciona el problema de la estabilidad; y considera que por esto no sugiere la composición de liberación controlada de esta solicitud en la cual el compuesto activo está recubierto con un polímero retardante.

Se aclara al solicitante que es cierto que las composiciones enseñadas en D2 son estables. Y además sugiere la composición de liberación controlada de esta solicitud en la cual el compuesto activo está recubierto con un polímero retardante, como p. ej. en el folio 100 que menciona los microgránulos recubiertos, los cuales se colocan dentro de una cápsula o una tableta. Esta anterioridad también enseña formas de **dosis de liberación controlada** como **cápsulas, tabletas, supositorios, esferoides, microesferas recubiertas con polímeros como derivados de celulosa**, resinas acrílicas, ceras, alcoholes alifáticos superiores y ácidos poliláctico y poliglicólico, **HPMC**, PVP, PEO (ver folio 94). El principio activo puede ser analgésico como aspirina, **codeína, morfina, dihidromorfona, oxicodona, hidromorfona, levorfanol, metadona, meperidina, dihidrocodeína, heroína, buprenorfina, tramadol**, etc. (ver folios 95, 98). Estas enseñanzas, combinadas con lo enseñado en D3 en el cual las drogas activas "**sustancialmente puras**" (ver folio 111, columna 2, renglones 40 – 49) se recubren con películas de liberación controlada y sin la etapa de "curado", sugieren a una persona normalmente conocedora de la materia la composición oral de esta solicitud donde el compuesto activo está en forma de cristales y tiene un recubrimiento retardante y opcionalmente un recubrimiento no retardante resistente a jugo gástrico.

4. Dice el solicitante que D3 menciona varias capas de recubrimiento pero no menciona que el compuesto activo esté en forma de cristales.

Se aclara al solicitante que esta anterioridad junto con cualquiera de las otras afecta el nivel inventivo porque enseña (ver folios 114 y 115):

- ♦ **Núcleo formado por partículas de compuesto activo y HPMC, PEG ó**

PG

- ♦ Una primera capa de liberación controlada de EC
- ♦ Una segunda capa que contiene compuesto activo en mezcla con HPMC, PEG ó PG
- ♦ Una tercera capa de liberación controlada de EC

El recubrimiento retardante de un polímero como HPMC, es uno de los conocidos polímeros utilizados normalmente para este efecto, como lo son EC, HPMC, HPC, HMC, que se mencionan en la reivindicación 1 de esta solicitud.

El principio activo es tramadol ó pseudoefedrina

Las drogas activas están en forma "**sustancialmente pura**". Esta expresión abarca tanto la forma cristalina ó amorfa, con tal que su pureza sea grado farmacéutico, como lo entiende toda persona normalmente conocedora de la materia. Como bien sabe cualquier persona conocedora de la materia, una droga sustancialmente pura reordena sus átomos espontáneamente, llegando a la forma cristalina más estable, de manera que el especificar ahora que la droga activa está en forma "**sustancialmente pura**" no concede nivel inventivo a las composiciones reivindicadas. Porque es obvio para una persona conocedora de la materia que el compuesto activo puede estar en forma de cristales.

5. Dice el solicitante que D4 no indica cómo se pasaría de una tableta de matriz a las composiciones de esta solicitud que contienen el compuesto activo en forma de cristales.

Se aclara al solicitante que analizado nuevamente el documento D4 (folios 213 – 222), se observa que no afecta el nivel inventivo.

6. Dice el solicitante que D5 no menciona el tratamiento retardante de cristales puros del compuesto activo, por lo cual considera que el objeto de esta solicitud no es obvio.

Se reitera al solicitante que aunque esta anterioridad no enseña los mismos principios activos ni especifica en las citas mencionadas que el compuesto activo debe estar en forma pura, toda persona conocedora de la materia sabe que debe emplear como materia prima en la elaboración de medicamentos, el compuesto activo en su estado puro, el cual incluye la forma cristalina ó amorfa. Se aclara al solicitante respecto de su afirmación según la cual para este Despacho "es lo mismo usar una forma cristalina que una amorfa en una formulación farmacéutica", que esa no es la interpretación correcta de lo dicho. Lo que debe tenerse claro es que toda sustancia sólida se encuentra en forma cristalina ó en forma amorfa y no hay otra forma conocida en que pueda encontrarse, de manera que no es un hecho sorprendente el reivindicar una de estas formas. Por lo cual no hay nivel inventivo.

Ahora bien, combinando las enseñanzas de los párrafos citados, los cuales aclaran:

- ♦ que **los compuestos activos se pueden recubrir con una película para modificar la liberación de la droga.**
- ♦ que los productos de liberación prolongada tienen por objeto **extender la liberación de la droga** durante un período, resultado que se puede alcanzar al **aplicar una cubierta con película de liberación sostenida o controlada.**
- ♦ que las ventajas son **alcanzar pronto el efecto deseado y mantenerlo por un tiempo prolongado, disminución de efectos colaterales y**

minimizar la acumulación del agente en tejidos durante el tratamiento y reducir las fluctuaciones de los niveles sanguíneos, con los principios activos mencionados en D1 ó D2, toda persona normalmente conocedora de la materia enfrentada al problema de necesitar un medicamento que contenga un analgésico que permita liberación controlada; con estas sugerencias de las anterioridades hubiera pensado en proporcionar la composición oral del analgésico (en tableta ó cápsula) donde el compuesto activo está en forma de cristales y tiene un recubrimiento retardante; lo cual significa que las reivindicaciones son obvias y evidentes para una persona versada en la materia, de manera que no tienen nivel inventivo.

7. Dice el solicitante que en Europa se concedió una patente correspondiente a esta solicitud, bajo el número EP 1 020 185 A2, en EU con el número US 6 685 964 B1 y en Australia con los números AU 200010113 B2 y 771064.

Se aclara al solicitante que los conceptos son independientes. Y, como ya se aclaró, en esta oficina se encontraron los documentos D1, D2, D3 y D5 que afectan el nivel inventivo. Además el número EP 1 020 185 A2 no se refiere a una Patente sino a una Solicitud de Patente.

4. Conclusión

Teniendo en cuenta lo anterior, se recomienda ratificar la negación del privilegio solicitado para las reivindicaciones 1 - 18, folios 62 - 65.

Bogotá, D. C., Octubre 19 de 2006

CONCEPTO TÉCNICO 1659	JEFE DIVISIÓN NUEVAS CREACIONES	EXAMINADOR TÉCNICO 202007
-----------------------------	---------------------------------------	---------------------------------

228

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RADICACIÓN: 0-2029

EDICTO No. 20481

LA SECRETARÍA GENERAL AD-HOC
HACE SABER:

Que esta Superintendencia profirió **Resolución No. 33981 de 11-DIC-2006**. Que el contenido de la parte resolutive es como sigue: El Superintendente de Industria y Comercio.

RESUELVE

ARTICULO PRIMERO: Confirmar la decisión contenida en la Resolución 23154 de 30 de agosto de 2006 por medio de la cual se negó una patente de invención.

ARTICULO SEGUNDO: Notificar personalmente el contenido de la presente resolución a la doctora Alicia Lloreda Ricaurte, en su calidad de apoderada de GRUNENTHAL GmbH, o a quien haga sus veces, entregándole copia de la misma, advirtiéndole que contra ella no procede recurso alguno por encontrarse agotada la vía gubernativa.

NOTIFIQUESE Y CUMPLASE

Dada en Bogotá, D. C., a los **11 DIC. 2006**

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,

JAIR RUBIO ESCOBAR

Para notificar a los interesados, se fija el presente EDICTO en lugar visible al público en la SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO, por el término de (10) diez días hábiles contados a partir de las 8:00 a.m. de hoy.

Secretaría General Ad-Hoc **22-DIC-2006** Este edicto se desfija hoy **09-ENE-2007** a las 4:30 p.m.
Secretaría General Ad-Hoc
EDICTO No. **20481**