

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 00064190 00000001

Folios: 24

Fecha (AMD): 2000-10-27 16:16:57

Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 329 COMPLEMEN

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: P1.-GRÜNENTHAL GmbH.-Solicitud de Patente de Invención para "SALES FARMACEUTICAS DE LA SUSTANCIA ACTIVA TRAMADOL Y AL MENOS UN EDULCOLORANTE, MEDICAMENTOS QUE CONTIENEN ESTAS SALES, EL USO DE ESTAS SALES PARA LA PREPARACIÓN DE MEDICAMENTOS Y FORMAS DE ADMINISTRACIÓN QUE CONTIENEN ESAS SALES".-Clase A.61.-Expediente número 00-064.190.-

1. Me refiero a mi solicitud de patente arriba nombrada de fecha 28 de Agosto de 2000.

2. Anexos me permito presentar a usted:

- (1) Copia autentica, debidamente certificada de la solicitud de patente presentada para el invento arriba nombrado **respecto de la cual reclamo prioridad**, a saber la solicitud alemana número 199 40 740.1 de 31 de Agosto de 1999, junto con su Traducción Oficial No. 7848 de 28 de Agosto de 2000, correspondiente a las legalizaciones y reivindicaciones de dicho documento; y
- (2) Copia debidamente autenticada por el Notario Sexto del Circulo de Bogotá, de los documentos que acreditan la calidad de Traductor Oficial de la señora Luz Arriaga de Herber quien elaboró la traducción de las legalizaciones y reivindicaciones de la solicitud alemana número 199 40 740.1 de 31 de Agosto de 1999.

3. Ruego a usted tomar atenta nota de lo anterior y proceder de conformidad.

Señor Superintendente,



JOSE ANTONIO LLOREDA
T.P. 10784
Código 231

30
22

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

CERTIFICA

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

23 OCT. 2000

JOHAN MANUEL ESTERO MEDINA
NOTARIO

Que revisados los registros que se llevan en la oficina de Legalizaciones aparece la firma de la señora LUZ ARRIAGA DE HERRER como traductora e intérprete oficial para los idiomas ALEMAN ESPANOL, ESPANOL ALEMAN según resolución No. 509 del 26 de marzo de 1978.

La anterior certificación se expide a solicitud de quien se identificó con cédula de extranjería No. pedida en Bogotá.

Dada en Santafé de Bogotá, D.C., a los veintiseis
meses de febrero de 1997.

ción No. 500 del

de

COMO NOTARIO SEXTO DEL

de

SANTAFE DE BOGOTA

HA Queda CONSTAR

QUE LA FOTOCOPIA QUE SE LE ENTREGA CON LA FOTOCOPIA

AUTENTICA QUE ME ENTREGO A USTA

SANTAFE DE BOGOTA

23 SEP 1991

DIAS

JUAN MANUEL BOTERO MEDINA

NOTARIO

CARLOS GUILLERMO DÍAZ BARRAGÁN
Jefe Área de localizaciones

El Notario 24 del Circulo de Bogota
TESTIFICA: Que lo presente es la
Copia fiel y exacta de los originales
que se le presentaron.

25 JUL 1997

ENCLOSURE

NO. 1

TRADUCCION OFICIAL NO. 7848

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

(Se traduce la carátula, las reivindicaciones y las legalizaciones de la solicitud de patente alemana No. 199 40 740.1, escrita en alemán)

REPUBLICA FEDERAL DE ALEMANIA

Certificación de prioridad sobre la presentación
de una solicitud de patente

Expediente:	199 40 740.1
Fecha solicitud	31 agosto 1999
Solicitante/titular	Grünenthal GmbH Aachen/DE
Denominación:	Sales farmacéuticas
IPC:	A 61 K, A 61 P

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

Munich, 15 de junio 2000

Oficina Alemana de Marcas y Patentes

El Presidente

(p.e.) Fdo.: firma ilegible

Seiler

(Cinta y sello de oblea)

Reivindicaciones

1. Sal farmacéutica de tramadol y al menos un edulcorante.
2. Sal farmacéutica según la reivindicación 1, caracterizada porque la solubilidad de la sal en agua y/o en líquidos corporales acuosos es ≤ 50 mg/ml, preferiblemente ≤ 20 mg/ml, con particular preferencia ≤ 5 mg/ml.
3. Sal farmacéutica según las reivindicaciones 1 ó 2, caracterizada porque el edulcorante es sacarina, ciclamato o acesulfam.
4. Medicamento que contiene al menos una sal de tramadol según una de las reivindicaciones 1 a 3 y, eventualmente, otras sustancias activas y/o excipientes.
5. Medicamento según la reivindicación 4, para el tratamiento y/o para combatir dolores, incontinencia urinaria, tos, reacciones inflamatorias y alérgicas, depresiones, abEmpleo de drogas y/o alcohol, gastritis, diarrea, enfermedades cardiovasculares, enfermedades de las vías respiratorias, enfermedades síquicas y/o epilepsia.

6. Empleo de al menos una sal de tramadol según una de las reivindicaciones 1 a 3, para la preparación de un medicamento para combatir el dolor.
7. Empleo de al menos una sal de tramadol según una de las reivindicaciones 1 a 3, para la preparación un medicamento para tratar la incontinencia urinaria.
8. Empleo de al menos una sal de tramadol según una de las reivindicaciones 1 a 3 para la preparación un medicamento para el tratamiento de la tos.
9. Empleo de al menos una sal de tramadol según una de las reivindicaciones 1 a 3 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de reacciones inflamatorias y alérgicas.
10. Empleo de al menos una sal de tramadol según una de las reivindicaciones 1 a 3 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de depresiones.

34
31

11. Empleo de al menos una sal de tramadol según una de las reivindicaciones 1 a 3 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de abuso de drogas y/o alcohol.
12. Empleo de al menos una sal de tramadol según una de las reivindicaciones 1 a 3 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de la gastritis.
13. Empleo de al menos una sal de tramadol según una de las reivindicaciones 1 a 3 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de la diarrea.
14. Empleo de al menos una sal de tramadol según una de las reivindicaciones 1 a 3 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares.
15. Empleo de al menos una sal de tramadol según una de las reivindicaciones 1 a 3 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades de las vías respiratorias.

16. Empleo de al menos una sal de tramadol según una de las reivindicaciones 1 a 3 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades síquicas.
17. Empleo de al menos una sal de tramadol según una de las reivindicaciones 1 a 3 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de la epilepsia.
18. Formas de administración que contienen al menos una sal de tramadol según una de las reivindicaciones 1 a 3, y eventualmente otras sustancias activas y/o excipientes.
19. Formas de administración según la reivindicación 18, caracterizadas porque se encuentran en forma de múltiples partículas, preferiblemente como granulados, micropartículas, microtabletas, pellets, eventualmente cargados en cápsulas, tabletas, tabletas de rápida disgregación o tabletas efervescentes, o como pellets comprimidos en forma de tabletas.
20. Formas de administración según la reivindicación 19, caracterizadas porque comprenden al menos un revestimiento resistente a los jugos gástricos.

21. Formas de administración según la reivindicación 18, caracterizadas porque están formuladas como gel, goma de mascar, jugo, preferiblemente jugo oleoso o acuoso, o como spray, preferiblemente como spray sublingual.
22. Formas de administración según una o varias de las reivindicaciones 18 a 20, caracterizadas porque tienen al menos una matriz retardante.
23. Formas de administración según una o varias de las reivindicaciones 18 a 20 ó 22, caracterizadas porque tienen al menos un revestimiento retardante.

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

Bogotá, 28 de agosto 2000.

FEEL SIGNATURE OF THE
TRANSMITTER & RECEIVER OF THE
FEE SIGNATURE OF THE
FEE SIGNATURE OF THE
FEE SIGNATURE OF THE

FEE SIGNATURE OF THE



**Prioritätsbescheinigung über die Einreichung
einer Patentanmeldung**

Aktenzeichen: 199 40 740.1
Anmeldetag: 31. August 1999
Anmelder/Inhaber: Grünenthal GmbH,
Aachen/DE
Bezeichnung: Pharmazeutische Salze
IPC: A 61 K, A 61 P

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

München, den 15. Juni 2000
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

Seiler

Pharmazeutische Salze

Die vorliegende Erfindung betrifft pharmazeutische Salze aus dem Wirkstoff Tramadol und wenigstens einem Zuckeraustauschstoff, Arzneimittel enthaltend diese Salze, die Verwendung dieser Salze zur Herstellung von Arzneimitteln sowie Darreichungsformen enthaltend diese Salze.

Tramadolhydrochlorid - (1RS,2RS)-2-[(Dimethylamino)methyl]-1-(3-methoxyphenyl)-cyclohexanol-Hydrochlorid - eignet sich zur Bekämpfung starker und mittelstarker Schmerzen und zur Behandlung von Harninkontinenz. Die US-PS-3,652,589 und die WO98/46216 beschreiben die Verwendung weiterer Salze des Wirkstoffes Tramadol mit anorganischen Säuren, wie z.B. Schwefelsäure, Salpetersäure oder Phosphorsäure, und mit organischen Säuren, wie z.B. Benzoesäure, Salicylsäure oder Phthalsäure, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Bekämpfung von Schmerzen bzw. zur Behandlung von Harninkontinenz.

Trotz der ausgezeichneten Wirksamkeit der genannten Salze bei der Schmerzbekämpfung führt der stark bittere Geschmack des Wirkstoffes Tramadol und seiner leicht löslichen Salze bei Patienten zu einer mangelnden Einhaltung der Dosierungsvorschrift und zu mangelnder Akzeptanz der Arzneimittel, die diesen Wirkstoff schon bei der Einnahme freisetzen. Umhüllungs- und Komplexierungsverfahren, wie z.B. das Aufbringen von Filmüberzügen, die einer Verbesserung des Geschmacks dienen, beeinträchtigen dagegen die sofortige Freisetzung des Wirkstoffes aus der Arzneiform.

Die Herstellung retardierter Arzneiformen ist aufgrund der sehr guten Wasserlöslichkeit des Tramadolhydrochlorids ebenfalls erschwert und macht den Einsatz aufwendiger Retardierungsverfahren, wie z.B. das Aufbringen retardierender Überzüge oder das Einbetten des Wirkstoffes in eine retardierende Matrix, erforderlich.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung war es daher, pharmazeutische Verbindungen für den Wirkstoff Tramadol zur Verfügung zu stellen, die den bitteren Geschmack

des Tramadols nicht aufweisen und die gegebenenfalls den Wirkstoff Tramadol im Vergleich zu dem herkömmlichen, meist verwendeten Salz, nämlich Tramadolhydrochlorid, in verzögerter Form freisetzt.

Erfindungsgemäß wird diese Aufgabe durch die Bereitstellung pharmazeutischer Salze aus dem Wirkstoff Tramadol und wenigstens einem Zuckeraustauschstoff gelöst.

Vorzugsweise beträgt die Löslichkeit dieser Salze in Wasser und/oder in wäßrigen Flüssigkeiten ≤ 50 mg/ml, besonders bevorzugt ≤ 20 mg/ml und ganz besonders bevorzugt ≤ 5 mg/ml.

Als Zuckeraustauschstoffe sind alle aciden Zuckeraustauschstoffe geeignet, die unter Ausbildung einer wenigstens einfach negativ geladenen Form mit dem Wirkstoff Tramadol ein Salz bilden können. Vorzugsweise ist der Zuckeraustauschstoff Saccharin, Cyclamat und/oder Acesulfam.

Zur Herstellung der erfindungsgemäßen pharmazeutischen Salze wird Tramadol und/oder wenigstens ein sehr gut wasserlösliches Salz des Tramadols mit wenigstens einer freien Säure und/oder wenigstens einem wasserlöslichen Salz wenigstens eines Zuckeraustauschstoffes umgesetzt. Vorzugsweise wird ein solches Salz des Tramadols mit dem wasserlöslichen Salz des Zuckeraustauschstoffes in wäßrigem Medium bei neutralem pH-Wert umgesetzt. Als Salz des Tramadols wird bevorzugt Tramadolhydrochlorid eingesetzt. Als Salz des Zuckeraustauschstoffes wird bevorzugt das Natrium-, Kalium-, Calcium oder Ammoniumsalz von Saccharin, Cyclamat und/oder Acesulfam und/oder als freie Säure des Zuckeraustauschstoffes die freie Säure von Saccharin, Cyclamat oder Acesulfam eingesetzt. Sofern Tramadol an sich mit der freien Säure eines Zuckeraustauschstoffes umgesetzt wird, werden diese in einem organischen Lösungsmittel, vorzugsweise in Alkanolen und besonders bevorzugt in Ethanol umgesetzt.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind Arzneimittel, die als pharmazeutischen Wirkstoff wenigstens ein erfindungsgemäßes Tramadol-Salz und gegebenenfalls weitere Wirkstoffe und/oder Hilfsstoffe enthalten.

Vorzugsweise werden die Arzneimittel zur Bekämpfung/Behandlung von/bei Schmerzen, Harninkontinenz, Husten, inflammatorischen und allergischen Reaktionen, Depressionen, Drogen- und/oder Alkoholmißbrauch, Gastritis, Diarrhoe, kardiovaskulären Erkrankungen, Atemwegserkrankungen, seelischen Erkrankungen und/oder Epilepsie eingesetzt.

Gegenstand der Erfindung ist auch die Verwendung wenigstens eines erfindungsgemäßen Tramadol-Salzes zur Herstellung eines Arzneimittels zur Bekämpfung/Behandlung von/bei Schmerzen, Harninkontinenz, Husten, inflammatorischen und allergischen Reaktionen, Depressionen, Drogen- und/oder Alkoholmißbrauch, Gastritis, Diarrhoe, kardiovaskulären Erkrankungen, Atemwegserkrankungen, seelischen Erkrankungen und/oder Epilepsie.

Die an den Patienten zu verabreichende Wirkstoffmenge variiert in Abhängigkeit vom Gewicht des Patienten, von der Applikationsart, der Indikation und dem Schweregrad der Erkrankung. Üblicherweise wird wenigstens ein erfindungsgemäßes Tramadol-Salz in Mengen appliziert, deren Gehalt an dem Wirkstoff Tramadol 1 bis 600 mg/Tag entspricht.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind auch Darreichungsformen enthaltend wenigstens ein erfindungsgemäßes Tramadol-Salz.

Die Mengen des Tramadols und des Zuckeraustauschstoffes in den erfindungsgemäßen Arzneimittel- bzw. Darreichungsformen sind so zu wählen, daß der bittere Geschmack des Wirkstoffes Tramadol durch den Geschmack des Zuckeraustauschstoffes kompensiert wird. Vorzugsweise enthalten die erfindungsgemäßen Darreichungsformen den Zuckeraustauschstoff in einer äquimolaren Menge zum Tramadol, d.h. die beiden Komponenten liegen praktisch komplett als Salz vor. In Abhängigkeit von der Süße des eingesetzten Zuckeraustauschstoffes und/oder dem gewünschten Freisetzungsprofil für das

Tramadol können die erfindungsgemäßen Darreichungsformen das Tramadol und den Zuckeraustauschstoff auch in unterschiedlichen molaren Mengen enthalten.

Bei den erfindungsgemäßen Darreichungsformen kann es sich um feste, halbfeste, flüssige, vorzugsweise orale Arzneimittelformulierungen handeln, die neben dem Salz aus dem Wirkstoff Tramadol und aus wenigstens einem Zuckeraustauschstoff gegebenenfalls weitere Wirkstoffe sowie die üblichen Hilfs- und Zusatzstoffe enthalten.

Vorzugsweise liegen die festen erfindungsgemäßen Darreichungsformen multipartikulär, besonders bevorzugt als Granulate, Mikropartikel, Mikrotabletten oder Pellets und gegebenenfalls in Kapseln abgefüllt oder als Tabletten, vorzugsweise schnell zerfallende Tabletten oder Brausetabletten, wobei die Tabletten vorzugsweise aus Pellets verpreßt oder durch Schmelzextrusion hergestellt wurden, formuliert vor.

Sofern die festen erfindungsgemäßen Darreichungsformen zur Freisetzung der Wirkstoffe über den Darmtrakt vorgesehen sind, müssen sie wenigstens einen magensaftresistenten Überzug aufweisen, der sich pH-abhängig auflöst. Durch diesen Überzug wird erreicht, daß sie den Magentrakt unaufgelöst passieren und der/die Wirkstoff(e) erst im Darmtrakt zur Freisetzung gelangt/gelangen.

Ebenfalls bevorzugt liegen die erfindungsgemäßen Darreichungsformen als Gel, Kaugummi, Saft, besonders bevorzugt als öliger oder wäßriger Saft, oder als Spray, besonders bevorzugt als Sublingualspray, formuliert vor.

Eine bevorzugte Ausführungsform der erfindungsgemäßen Darreichungsformen, zur Abgabe des Tramadols über den Magentrakt sind z. B. ölige oder wäßrige Säfte, die den oder die Wirkstoff(e) ohne Verzögerung freisetzen.

Eine Retardierung und somit auch eine weitere Modifizierung der Freisetzung des Wirkstoffes Tramadol und gegebenenfalls weiterer Wirkstoffe kann durch das Aufbringen wenigstens eines retardierenden Überzuges, die Einbettung des

Wirkstoffsalzes in wenigstens eine retardierende Matrix oder durch eine Kombination daraus erfolgen.

Vorzugsweise wird eine Retardierung mit Hilfe von retardierenden Überzügen erreicht. Geeignete, retardierende Überzüge umfassen wasserunlösliche Wachse oder Polymere, wie z.B. Acrylharze, vorzugsweise Poly(meth)acrylate, oder wasserunlösliche Cellulosen, vorzugsweise Ethylcellulose. Diese Materialien sind aus dem Stande der Technik, z.B. Bauer, Lehmann, Osterwald, Rothgang "Überzogene Arzneiformen", Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart, 1988, Seite 69 ff., bekannt, der hiermit als Referenz eingeführt wird und somit als Teil der Offenbarung gilt.

Neben den wasserunlöslichen Polymeren können zur Einstellung der Freisetzungsgeschwindigkeit des Wirkstoffes die Retardüberzüge gegebenenfalls auch nicht retardierende, vorzugsweise wasserlösliche Polymere in Mengen bis zu 30 Gew.%, wie Polyvinylpyrrolidon oder wasserlösliche Cellulosen, vorzugsweise Hydroxypropylmethylcellulose oder Hydroxypropylcellulose, und/oder hydrophile Porenbildner, wie Saccharose, Natriumchlorid oder Mannitol und/oder die bekannten Weichmacher enthalten.

Ebenfalls bevorzugt können die erfindungsgemäßen Darreichungsformen zur Retardierung des Wirkstoff-Salzes dieses auch in einer retardierenden Matrix, vorzugsweise gleichmäßig verteilt, enthalten.

Als Matrixmaterialien können physiologisch verträgliche, hydrophile Materialien verwendet werden, welche dem Fachmann bekannt sind. Vorzugsweise werden als hydrophile Matrixmaterialien Polymere, besonders bevorzugt Celluloseether, Celluloseester und/oder Acrylharze verwendet. Ganz besonders bevorzugt werden als Matrixmaterialien Ethylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Hydroxymethylcellulose, Poly(meth)acrylsäure und/oder deren Derivate, wie deren Salze, Amide oder Ester eingesetzt.

Ebenfalls bevorzugt sind Matrixmaterialien aus hydrophoben Materialien, wie hydrophobe Polymere, Wachse, Fette, langkettigen Fettsäuren, Fettalkohole oder entsprechenden Ester oder Ether oder deren Gemische. Besonders bevorzugt werden als hydrophobe Materialien Mono- oder Diglyceride von C_{12} - C_{30} -Fettsäuren und/oder C_{12} - C_{30} -Fettalkohole und/oder Wachse oder deren Gemische eingesetzt. Es ist auch möglich, Mischungen der genannten hydrophilen und hydrophoben Materialien als retardierendes Matrixmaterial einzusetzen.

Die Herstellung der erfindungsgemäßen Darreichungsformen kann nach den verschiedenen dem Fachmann bekannten Methoden erfolgen. Diese Methoden sind aus dem Stande der Technik, z.B. "Pharmaceutical Pelletization Technology", Drugs and the Pharmaceutical Sciences Vol 37, Verlag Marcel Decker oder "Remington's Pharmaceutical Sciences", Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania bekannt. Sie werden hiermit als Referenz eingeführt und sind somit Teil der Offenbarung.

Sofern die erfindungsgemäßen Darreichungsformen, wie z.B. die Tabletten oder die Pellets Überzüge aufweisen, können diese nach üblichen Verfahren, wie z.B. Dragieren, Aufsprühen von Lösungen, Dispersionen oder Suspensionen, durch Schmelzverfahren oder durch Pulverauftragsverfahren aufgebracht werden.

Aus erfindungsgemäßen Darreichungsformen, die zur Abgabe des Tramadols über die Mundschleimhaut eingesetzt werden, wie z. B. aus Gel, Kaugummi oder aus Sublingualspray, wird eine weitgehend konstante Abgabe des Tramadols ohne den Einsatz einer retardierenden Matrix und/oder eines retardierenden Überzuges erreicht.

Aus erfindungsgemäßen Darreichungsformen, die zur Abgabe des Tramadols über den Darmtrakt eingesetzt werden, wie z. B. aus Kapseln, Tabletten, Granulaten oder Pellets wird eine konstante Abgabe des Tramadols ebenfalls ohne den Einsatz einer retardierenden Matrix und/oder eines retardierenden Überzuges, aber mit einem magensaftresistenten Überzug versehen, erreicht.

Die erfindungsgemäßen Darreichungsformen haben weiterhin den Vorteil, daß der stark bittere Geschmack des Tramadols durch die gleichzeitige Freisetzung eines

Zuckeraustauschstoffes kompensiert wird. Hierdurch verbessert sich die Einhaltung der Dosierungsvorschrift bei den Patienten und die Arzneimittel, die den Wirkstoff Tramadol enthalten, erfahren eine größere Akzeptanz. Die erfindungsgemäßen Arzneimittel sind auch für Diabetiker geeignet. Die Bildung eines Salzes aus Tramadol und einem Zuckeraustauschstoff und/oder einem Hilfsstoff mit einer Löslichkeit von ≤ 50 mg/ml in Wasser und/oder wäßrigen Körperflüssigkeiten bewirkt eine im Vergleich zu Tramadolhydrochlorid verzögerte Freisetzung des Wirkstoffes Tramadol in diesen Medien, so daß auf den Einsatz weiterer, aufwendiger Retardierungsverfahren verzichtet werden kann. Arzneimittel, die diese erfindungsgemäßen Tramadol-Salze enthalten, können daher einfacher produziert werden.

Im Folgenden wird die Erfindung anhand der Beispiele erläutert. Die Erläuterungen sind lediglich beispielhaft und schränken den allgemeinen Erfindungsgedanken nicht ein.

Beispiel 1:

Zur Herstellung von Tramadolsaccharinat wurden 30,0 g (0,1 mol) Tramadolhydrochlorid und 20,53 g (0,1 mol) Saccharin-Natrium oder 24,13 g Saccharin-Natrium-Dihydrat (0,1 mol) jeweils unter Erwärmen in einer möglichst geringen Menge Wasser vollständig gelöst. Anschließend wurden beide Lösungen unter Rühren miteinander vermischt. Das Tramadolsaccharinat kristallisierte beim Abkühlen aus der wässrigen Lösung schon nach kurzer Zeit aus und wurde nach herkömmlichen Methoden isoliert und mit Ethanol gereinigt.

Beispiel 2:

30,0 g (0,1 mol) Tramadolhydrochlorid wurden in 20 g Wasser gelöst und unter Rühren langsam mit einer Lösung von 20,13 g (0,1 mol) Natriumcyclamat in 36 g Wasser vermischt. Die resultierende Lösung wurde anschließend für 16 Stunden bei einer Temperatur von 5°C gelagert. Das Tramadolcyclamat wurde in kristalliner Form erhalten, nach herkömmlichen Methoden isoliert und mit Ethanol gereinigt.

Beispiel 3:

30,0 g (0,1 mol) Tramadolhydrochlorid wurden in 13 g Wasser gelöst und unter Rühren langsam mit einer Lösung von 20,13 g (0,1 mol) Acesulfam-Kalium in 53 g Wasser vermischt. Die resultierende Lösung wurde anschließend über Nacht bei 5 °C gelagert. Das Tramadolacesulfamat wurde in kristalliner Form erhalten, nach herkömmlichen Methoden isoliert und mit Ethanol gereinigt.

Beispiel 4:

Zur Herstellung eines oralen Gels wurden zunächst 0,33 g Methylparaben, 0,05 g Propylparaben und 75,0 g Xylitol bei einer Temperatur von 80 °C in 197,63 g Gereinigtem Wasser gelöst und die Mischung anschließend auf 40 °C abgekühlt. Dann wurden unter Rühren zunächst 0,75 g Tramadolsaccharinat und anschließend 2 g Xanthangummi zugegeben, eine Stunde nachgerührt und verdunstetes Wasser

ersetzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde die Mischung unter Rühren mit 0,625 g Orange-Mandarine Flavor 10888-56 (Givaudan Roure Flavors Ltd. CH 8600 Dübendorf) aromatisiert.

Beispiel 5:

5 g zerkleinerte Kaugummimasse (Popeye Amural Confections, Yorkville, Illinois, USA) wurden in einer Fantaschale auf eine Temperatur von 30 bis 40 °C erwärmt. In die zähflüssige Kaugummimasse wurden dann mit einem Pistill 150 mg Tramadolsaccharinat eingearbeitet. Die homogene Masse wurde dann in teflonisierten Formen zu Portionen von je 1g portioniert.

Für einen vergleichenden Geschmackstest wurden nach dem selben Verfahren Kaugummis mit der stöchiometrisch gleichen Menge Tramadol (entsprechend 100 mg Tramadolhydrochlorid) hergestellt.

Der Geschmackstest ergab, daß die Kaugummis, die das Tramadolhydrochlorid enthielten, schon nach kurzer Zeit einen unerträglich bitteren Geschmack aufwiesen und nicht weiter gekaut werden konnten. Die Kaugummis, die das Tramadolsaccharinat enthielten, wiesen zu Anfang einen ausgezeichneten Geschmack auf und waren auch nach längerer Kauzeit noch genießbar.

Beispiel 6:

Zur Herstellung eines Saftes auf wäßriger Grundlage wurden 0,33 g Methylparaben, 0,05 g Propylparaben und 75,0 g Xylitol bei einer Temperatur von 80 °C in 198,37 g Gereinigtem Wasser gelöst. Die Mischung wurde auf 40 °C abgekühlt und unter Rühren wurden 0,75 g Tramadolsaccharinat zugegeben. Anschließend wurden 0,25 g Xanthangummi zugegeben, eine Stunde nachgerührt und verdunstetes Wasser ersetzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde die Mischung unter Rühren mit 0,075 g Tutti Frutti 9/008897 (Dragoco Gerberding & Co. AG, 37603 Holzminden) aromatisiert.

Beispiel 7:

Zur Herstellung eines Saftes auf öliger Grundlage wurden 0,33 g Methylparaben und 0,05 g Propylparaben bei einer Temperatur von 80 °C in 209,88 g mit C₈₋₁₀ gesättigten Fettsäureestern verestertem Glycerin gelöst. Die Mischung wurde auf 25 °C abgekühlt und unter Rühren wurden 37,5 g gemahlenes Xylitol, 1,25 g hochdisperses Siliciumdioxid und 0,75 g Tramadolsaccharinat suspendiert. Anschließend wurde die Mischung unter Rühren mit 0,0125 g Blutorange 9/028658 (Dragoco Gerberding & Co. AG, 37603 Holzminden) aromatisiert.

Beispiel 8:

Zur Herstellung eines Sublingualsprays wurden zunächst 0,33 g Methylparaben, 0,05 g Propylparaben und 75,0 g Xylitol bei einer Temperatur von 80°C in 197,37 g destilliertem Wasser gelöst. Die Lösung wurde auf 40°C abgekühlt und mit 0,75 g Tramadolsaccharinat versetzt. Anschließend wurden 0,15 g Xanthangummi zugegeben, eine Stunde nachgerührt und verdunstetes Wasser ersetzt. Die Lösung wurde auf 25°C abgekühlt und mit 0,75 g Grapefruit 14391786 (IFF, International Flavors & Fragrances GmbH, 46446 Emmerich) aromatisiert.

Patentansprüche

1. Pharmazeutisches Salz aus Tramadol und aus wenigstens einem Zuckeraustauschstoff. *Saccharin*
2. Pharmazeutisches Salz nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Löslichkeit des Salzes in Wasser und/oder in wäßrigen Körperflüssigkeiten ≤ 50 mg/ml, vorzugsweise ≤ 20 mg/ml, besonders bevorzugt ≤ 5 mg/ml beträgt.
3. Pharmazeutisches Salz nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß der Zuckeraustauschstoff Saccharin, Cyclamat oder Acesulfam ist.
4. Arzneimittel enthaltend wenigstens ein Tramadol-Salz nach einem der Ansprüche 1 bis 3 und gegebenenfalls weitere Wirkstoffe und/oder Hilfsstoffe.
5. Arzneimittel nach Anspruch 4 zur Behandlung/Bekämpfung bei/von Schmerzen, Harninkontinenz, Husten, inflammatorischen und allergischen Reaktionen, Depressionen, Drogen- und/oder Alkoholmißbrauch, Gastritis, Diarrhoe, kardiovaskulären Erkrankungen, Atemwegserkrankungen, seelischen Erkrankungen und/oder Epilepsie.
6. Verwendung wenigstens eines Tramadol-Salzes nach einem der Ansprüche 1 bis 3 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Bekämpfung von Schmerzen.
7. Verwendung wenigstens eines Tramadol-Salzes nach einem der Ansprüche 1 bis 3 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Harninkontinenz.
8. Verwendung wenigstens eines Tramadol-Salzes nach einem der Ansprüche 1 bis 3 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Husten.
9. Verwendung wenigstens eines Tramadol-Salzes nach einem der Ansprüche 1 bis 3 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von inflammatorischen und allergischen Reaktionen.

10. Verwendung wenigstens eines Tramadol-Salzes nach einem der Ansprüche 1 bis 3 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung bei Depressionen.
11. Verwendung wenigstens eines Tramadol-Salzes nach einem der Ansprüche 1 bis 3 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung bei Drogen und/oder Alkoholmißbrauch.
12. Verwendung wenigstens eines Tramadol-Salzes nach einem der Ansprüche 1 bis 3 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Gastritis.
13. Verwendung wenigstens eines Tramadol-Salzes nach einem der Ansprüche 1 bis 3 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Diarrhoe.
14. Verwendung wenigstens eines Tramadol-Salzes nach einem der Ansprüche 1 bis 3 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von kardiovaskulären Erkrankungen.
15. Verwendung wenigstens eines Tramadol-Salzes nach einem der Ansprüche 1 bis 3 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Atemwegserkrankungen.
16. Verwendung wenigstens eines Tramadol-Salzes nach einem der Ansprüche 1 bis 3 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von seelischen Erkrankungen.
17. Verwendung wenigstens eines Tramadol-Salzes nach einem der Ansprüche 1 bis 3 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Epilepsie.
18. Darreichungsformen enthaltend wenigstens ein Tramadol-Salz nach einem der Ansprüche 1 bis 3 und gegebenenfalls weitere Wirkstoffe und/oder Hilfsstoffe.

19. Darreichungsformen nach Anspruch 18, dadurch gekennzeichnet, daß sie multipartikulär, vorzugsweise als Granulat, Mikropartikel, Mikrotabletten, Pellets, gegebenenfalls in Kapseln abgefüllt oder als Tabletten, schnell zerfallende Tabletten oder Brausetabletten, oder als zu Tabletten verpreßten Pellets formuliert vorliegen.
20. Darreichungsformen nach Anspruch 19, dadurch gekennzeichnet, daß sie wenigstens einen magensaftresistenten Überzug aufweisen.
21. Darreichungsformen nach Anspruch 18, dadurch gekennzeichnet, daß sie als Gel, Kaugummi, Saft, vorzugsweise als öliger oder wäßriger Saft, oder als Spray, vorzugsweise als Sublingualspray, formuliert vorliegen.
22. Darreichungsformen nach einem oder mehreren der Ansprüche 18 bis 20, dadurch gekennzeichnet, daß sie wenigstens eine retardierende Matrix aufweisen.
23. Darreichungsformen nach einem oder mehreren der Ansprüche 18 bis 20 oder 22, dadurch gekennzeichnet, daß sie wenigstens einen retardierenden Überzug aufweisen.

Zusammenfassung:

Die vorliegende Erfindung betrifft pharmazeutische Salze aus dem Wirkstoff Tramadol und wenigstens einem Zuckeraustauschstoff, Arzneimittel enthaltend diese Salze, die Verwendung dieser Salze zur Herstellung von Arzneimitteln sowie Darreichungsformen enthaltend diese Salze.



52
41

INFORME DE PROTOCOLO

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Expediente 00-64190

Fecha: 19 de Febrero del 2001.

Se certifica que:

Desde fecha 18 de septiembre de 1998,
del folio 100.238 al folio 100.245 del
libro de Protocolo N° 348, obra el poder
N° 18.684 conferido por GRUNENTHAL
GmbH

domiciliado(a) en Aachen - Alemania

al doctor JOSE LLOREDA CAMACHO y/o JOSE
ANTONIO LLOREDA y/o AURA DUEÑAS RODRIGUEZ y/o
GUSTAVO TAMAYO y/o ANGELA MARIA RESTREPO.
Representante en Santafé de Bogotá D.C. Los
mismos.

Facultad para desistir y sustituir si.

Revisado _____.



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

2020
Bogotá, D.C.

Doctor
JOSE ANTONIO LLOREDA
Representante

REFERENCIA:	Radicación No.	00-64190
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio No.	0486
	Folios	001

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica que:

- Debe allegar copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente otorgado por el inventor al solicitante o a su causante (art. 26-k, Dec 486/2000).

En cumplimiento del artículo 39 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le requiere para que dentro del término de dos (2) meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el artículo 8 de la Resolución Reglamentaria No. 210 del 15 de enero del 2001.

ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 22 FEB. 2020.

202027/202022

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador: 382 0840
Fax: 382 2695
E-mail: info@sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia