

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. S

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 00064191 00000001

Folios: 38

Fecha (AMD): 2000-10-27 16:12:35

Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 329 COMPLEMEN

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Re: P1.- GRUNENTHAL GmbH.- Solicitud de Patente de
Invencción para "FORMAS FARMACEUTICAS DE
ADMINISTRACIÓN ORAL AL MENOS PARCIALMENTE
RETARDADAS CUYA SUSTANCIA ACTIVA TRAMADOL SE
ENCUENTRA AL MENOS PARCIALMENTE EN FORMA DE
COMPUESTO FORMADO IN SITU CON UNA
HIDROSOLUBILIDAD 100 MG/ML, Y
PROCEDIMIENTOS PARA SU PREPARACIÓN".- Clase
A61.-Expediente número 00-064.191.-

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

2. Anexos me permito presentar a usted:

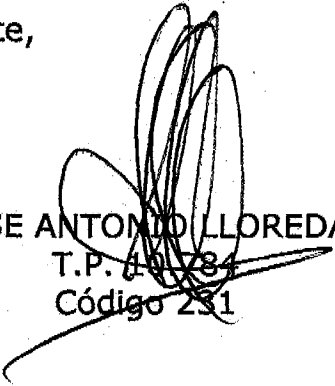
(1) Copia autentica, debidamente certificada de la solicitud de patente presentada para el invento arriba nombrado **respecto de la cual reclamo prioridad**, a saber la solicitud alemana número 19940944.7 de 31 de Agosto de 1999, junto con su traducción oficial No. 7849 correspondiente a las legalizaciones 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

10 43
reivindicaciones de la solicitud alemana número 19940944.7
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. 40784
Código 231

41

44

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

CERTIFICA

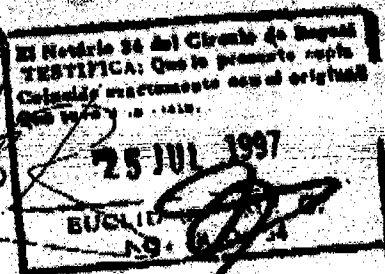
Que revisados los registros que se llevan en la oficina de legalizaciones aparece la firma de la señora **LUZ ARRIAGA DE HERRERA** como traductora e intérprete oficial para los idiomas **ALEMAN ESPANOL, ESPANOL ALEMAN** según resolución No. 590 del 6 de marzo de 1978.

La anterior certificación se expide a solicitud de quien se identificó con cédula de extranjería No. [illegible] expedida en Bogotá.

Dada en Santafé de Bogotá, D.C., a los veintiseis días del mes de febrero de 1997.



CARLOS GUILLERMO DIAZ BOTRAGO
Jefe Area de legalizaciones



Grünenthal

0251245

42

TRADUCCION OFICIAL NO. 7849

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 40 944.7, escrita en alemán)

REPUBLICA FEDERAL DE ALEMANIA

Certificación de prioridad sobre la presentación
de una solicitud de patente

Expediente:	199 40 944.7 ✓
Fecha solicitud	31 agosto 1999
Solicitante/titular	Grünenthal GmbH Aachen/DE
Denominación:	Formas farmacéuticas de administración oral retardada
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. Formas farmacéuticas de administración oral de tramadol, al menos parcialmente retardada, caracterizadas porque la proporción retardada de la sustancia activa farmacéutica, tramadol, está constituida por un compuesto formado in situ con una solubilidad en agua ≤ 50 mg/ml.
2. Formas de administración según la reivindicación 1, caracterizadas porque la solubilidad en agua es de ≤ 20 mg/ml, preferiblemente ≤ 5 mg/ml.
3. Formas de administración según las reivindicaciones 1 ó 2, caracterizadas porque el tramadol para la preparación del compuesto formado in situ se empleó como sal soluble en agua, preferiblemente como clorhidrato de tramadol.
4. Formas de administración según una o varias de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizadas porque para la preparación del compuesto formado in situ se utiliza el componente de tramadol con una sal hidrosoluble

RECEIVED
FEB 10 1994
F. C. C.

farmacéuticamente compatible con otra sustancia activa
ácida o excipiente ácido.

5. Formas de administración según la reivindicación 4, caracterizadas porque como sal se utiliza la sal sódica de diclofenac, naproxen, ácido acetilsalicílico, ácido salicílico, ácido benzoico, sacarina, ciclamato o acesulfam.
6. Formas de administración según una o varias de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizadas porque el componente tramadol se encuentra en exceso.
7. Formas de administración según la reivindicación 6, caracterizadas porque el tramadol se libera a diferentes velocidades de liberación.
8. Formas de administración según una de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizadas porque el tramadol y la sustancia activa ácida o el excipiente ácido o se encuentran en cantidades equimolares como un compuesto formado in situ.

9. Formas de administración según la reivindicación 8, caracterizadas porque el tramadol y la sustancia activa ácida o el excipiente ácido se liberan con la misma velocidad.
10. Formas de administración según una o varias de las reivindicaciones 4 a 9, caracterizadas porque como sustancias activas se utilizan clorhidrato de tramadol y diclofenac sódico.
11. Formas de administración según la reivindicación 10, caracterizadas porque la relación molar de tramadol a diclofenac es de 0,5:1 hasta 4:1, preferiblemente 1:1 hasta 2:1.
12. Formas de administración según las reivindicaciones 10 u 11, caracterizadas porque el tramadol y el diclofenac se liberan al menos parcialmente con la misma velocidad.
13. Formas de administración según la reivindicación 10, caracterizadas porque el tramadol y el diclofenac existen en forma equimolar en el compuesto formado in situ y se liberan respectivamente con la misma velocidad.

14. Formas de administración según una o varias de las reivindicaciones 1 a 13, caracterizadas porque se encuentran formuladas en forma de múltiples partículas, preferiblemente como granulados, micropartículas, microtabletas o pellets, preferiblemente como pellets, eventualmente cargadas en cápsulas.
15. Formas de administración según una o varias de las reivindicaciones 1 a 13, caracterizadas porque se encuentran formuladas como grageas o tabletas, preferiblemente tabletas de rápida disgregación, y muy especialmente, como pellets comprimidos en forma de tabletas.
16. Formas de administración según una o varias de las reivindicaciones 1 a 15, caracterizadas porque tienen al menos un revestimiento resistente a jugos gástricos.
17. Formas de administración según una o varias de las reivindicaciones 1 a 16, de efecto analgésico.

INSTITUTO VENEZOLANO DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS
INSTITUTO VENEZOLANO DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS

18. Procedimiento de preparación de formas de administración oral al menos parcialmente retardadas según una de las reivindicaciones 1 a 17, caracterizado porque se mezclan tramadol y una sustancia activa farmacéutica ácida y/o un excipiente ácido o sus correspondientes sales hidrosolubles y eventualmente otros excipientes, se humedecen varias veces y se formulan con aporte de energía.
19. Procedimiento según la reivindicación 18, caracterizado porque la mezcla se humedece con medios acuosos, preferiblemente agua o soluciones acuosas de aglutinantes.
20. Procedimiento según las reivindicaciones 18 ó 19, caracterizado porque el aporte de energía se realiza en forma de presión y/o calor.
21. Procedimiento según una de las reivindicaciones 18 a 20, caracterizado porque la mezcla se somete a un múltiple humedecimiento y granulación y al menos una extrusión y luego se hace la formulación final.

51
48

7

22. Procedimiento según una de las reivindicaciones 18 a 21, caracterizado porque la mezcla después de humedecimiento y múltiple extrusión y/o secado y eventualmente mezcla con otros excipientes es aglomerada en forma de pellets.
23. Procedimiento según una de la reivindicación 22, caracterizado porque los pellets antes de ser prensados se recubren con un revestimiento resistente a jugos gástricos.
24. Procedimiento según una o varias de las reivindicaciones 18 a 23, caracterizado porque como sal de tramadol se utiliza clorhidrato de tramadol y como otra sustancia activa diclofenac sódico.

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

Bogotá, 28 de agosto 2000.

FEY CAROLINA DE VARELA
FUNDADORA Y DISEÑADORA ORIGINAL
Fey Carolina de Varela

57
49.



**Prioritätsbescheinigung über die Einreichung
einer Patentanmeldung**

Aktenzeichen: 199 40 944.7 ✓
Anmeldetag: 31. August 1999 ✓
Anmelder/Inhaber: Grünenthal GmbH,
Aachen/DE
Bezeichnung: Retardierte, orale, pharmazeutische
Darreichungsformen
IPC: A 61 K, A 61 P

**Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ur-
sprünglichen Unterlagen dieser Anmeldung.**

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

Hilber

Schiller

Retardierte, orale, pharmazeutische Darreichungsformen

Die vorliegende Erfindung betrifft zumindest teilweise retardierte, orale, pharmazeutische Darreichungsformen, deren pharmazeutischer Wirkstoff Tramadol zumindest teilweise als eine in situ gebildete Verbindung mit einer Wasserlöslichkeit ≤ 50 mg/ml vorliegt sowie Verfahren zu deren Herstellung.

Die Applikation pharmakologischer Wirkstoffe in Form retardierter Zubereitungen stellt für viele dieser Wirkstoffe, insbesondere für analgetische Wirkstoffe, eine Therapieverbesserung dar. Die Retardierung ermöglicht es, auch für pharmakologische Wirkstoffe mit einer relativ kurzen Halbwertszeit im Organismus, eine Zubereitung mit lang anhaltender Wirkung zur Verfügung zu stellen und durch gleichmäßigere Blutspiegel außerdem Nebenwirkungen zu vermeiden und die Einhaltung der Dosierungsvorschrift bei den Patienten zu verbessern.

Die Retardierung pharmakologischer Wirkstoffe kann z.B. durch das Einbetten der Wirkstoffe in eine retardierende Matrix oder durch das Aufbringen von retardierenden Filmüberzügen erreicht werden.

Die Retardierung von sehr gut wasserlöslichen Wirkstoffen, wie z.B. Tramadolhydrochlorid, einem Analgetikum zur Bekämpfung starker bis sehr starker Schmerzen, mit Hilfe von Filmüberzügen ist oft aufwendig, da Filmüberzüge für solche Wirkstoffe häufig nur eine unzureichende Diffusionsbarriere darstellen oder sich die Permeabilität dieser Filmüberzüge während der Lagerung ändert (P.B. O'Donnell, J.W. McGinity, "Mechanical Properties of Polymeric Films, Prepared from Aqueous Polymeric Dispersions in Aqueous Polymeric Coatings for Pharmaceutical Dosage Forms", Drugs and the Pharmaceutical Science Vol. 79, ed. J.W. McGinity, Marcel Decker, New York, Basel, Hong Kong 1997).

Die Herstellung von Zubereitungen mit retardierenden Filmüberzügen, die aus wäßriger Dispersion aufgebracht werden, erfordert daher aufwendige Überzugsverfahren mit mehrschichtigen Filmen oder zeitintensive Tempervverfahren, wie sie in der US-PS-5,645,858 bzw. in den US-PS 5,580,578, US-PS 5,681,585, US-PS-5,472,712 und in K. Bauer, "Coated Pharmaceutical Dosage Forms", medpharm Scientific Publishers, Stuttgart 1998, B. Sutter, Dissertation, Universität Düsseldorf, 1987 oder in F.N. Christensen, Proceed. Intern. Symp. Contr. Rel. Bioact. Mater. 17, 124, 1990 beschrieben sind.

Die Retardierung pharmazeutischer Wirkstoffe kann auch über die Verminderung ihrer Löslichkeit, z.B. durch die Ausbildung schwer löslicher Salze erfolgen (H. Sucker, Pharmazeutische Technologie, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York 1991). Der Einsatz solcher schwerlöslichen Salze in Darreichungsformen erfordert jedoch zum Teil sehr aufwendige Herstellungsverfahren für diese Salze.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung war es daher, Darreichungsformen zur Verfügung zu stellen, die die Nachteile des Standes der Technik nicht aufweisen.

Überraschenderweise wurde nun gefunden, daß diese Aufgabe durch die Bereitstellung zumindest teilweise retardierter, oraler, pharmazeutischer Darreichungsformen gelöst wird, deren Wirkstoff Tramadol zumindest teilweise als eine in situ gebildete Verbindung mit einer Wasserlöslichkeit ≤ 50 mg/ml vorliegt.

Vorzugsweise beträgt die Wasserlöslichkeit der in situ gebildeten Verbindung ≤ 20 mg/ml, besonders bevorzugt ≤ 5 mg/ml.

Zur Herstellung der in situ gebildeten Verbindung wird der Wirkstoff Tramadol bevorzugt als wasserlösliches Salz, besonders bevorzugt als

Tramadolhydrochlorid, mit einem wasserlöslichen, pharmazeutisch verträglichen Salz eines weiteren aciden pharmazeutischen Wirkstoffes oder Hilfsstoffes umgesetzt, der mit Tramadol eine Verbindung mit einer Wasserlöslichkeit ≤ 50 mg/ml, bevorzugt ≤ 20 mg/ml und besonders bevorzugt ≤ 5 mg/ml bildet. Diese Verbindungen werden als in Wasser schwer lösliche Verbindungen klassifiziert.

In situ Bildung im Sinne der Erfindung bedeutet, daß das Tramadol, vorzugsweise bei der Herstellung der erfindungsgemäßen Darreichungsformen, mit einem aciden, weiteren pharmazeutischen Wirkstoff oder Hilfsstoff bzw. deren jeweiligen wasserlöslichen Salzen gemischt, angefeuchtet, gegebenenfalls extrudiert oder unter sonstigem Energieeintrag formuliert wird.

Als wasserlösliches Salz des aciden, weiteren pharmazeutischen Wirkstoffes und/oder biologisch verträglichen Hilfsstoffes zur Herstellung der in situ gebildeten Tramadol-Verbindung wird vorzugsweise das Natriumsalz von Diclofenac, Ibuprofen, Naproxen, der Acetylsalicylsäure, der Salicylsäure, der Benzoesäure, oder des Saccharins, Cyclamats oder Acesulfams eingesetzt.

Die erfindungsgemäßen retardierten, oralen, pharmazeutischen Darreichungsformen können die Tramadolkomponente und den weiteren pharmazeutischen Wirk- und/oder Hilfsstoff in beliebigen molaren Verhältnissen enthalten.

In einer bevorzugten Ausführungsform der erfindungsgemäßen Darreichungsformen liegt die Tramadolkomponente im Überschuß vor und wird deshalb daraus mit unterschiedlichen Geschwindigkeiten freigesetzt. Dies bedeutet, daß neben der retardierten Freisetzung des Tramadols ein Teil des Wirkstoffes schnell als Initialdosis freigesetzt wird.

58
53

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform der erfindungsgemäßen Darreichungsformen liegen die Tramadolkomponente und der acide, weitere pharmazeutische Wirkstoff oder Hilfsstoff in äquimolaren Mengen als in situ gebildete, schwer lösliche Verbindung vor. Damit ist erreicht, daß die beiden Wirkstoffe bzw. Wirkstoff/Hilfsstoff mit derselben Geschwindigkeit retardiert freigesetzt werden.

In einer besonders bevorzugten Ausführungsform der erfindungsgemäßen Darreichungsformen ist Tramadolhydrochlorid und Diclofenac-Natrium in situ zu einer sehr schwer löslichen Verbindung mit einer Wasserlöslichkeit von $\leq 0,3$ mg/ml umgesetzt worden. Vorzugsweise beträgt das Mengenverhältnis von Tramadolhydrochlorid zu Diclofenac Na in solchen erfindungsgemäßen Darreichungsformen 0,5:1 bis 4:1, besonders bevorzugt 1:1 bis 2:1. Vorzugsweise wird Tramadol im Überschuß zur in situ Umsetzung mit Diclofenac eingesetzt, so daß solche Darreichungsformen eine schnell freisetzende Initialdosis von Tramadol und eine retardierte Freisetzung von Tramadol und Diclofenac mit derselben Geschwindigkeit besitzen. Durch die Kombination mit dem sofort freigesetzten Wirkstoff als Initialdosis läßt sich eine schnelle Schmerzlinderung erzielen. Die langsame Freisetzung der Wirkstoffe aus der retardierten Form ermöglicht dann die Aufrechterhaltung der analgetischen Wirkung über längere Zeit.

Ebenso bevorzugte retardierte erfindungsgemäße Darreichungsformen enthalten die in situ gebildete Verbindung der Wirkstoffe Tramadol und Diclofenac aus äquimolaren Mengen, so daß die Gesamtmenge des jeweiligen Wirkstoffes retardiert mit derselben Geschwindigkeit freigesetzt wird.

Die erfindungsgemäßen, zumindest teilweise retardierten, oralen, pharmazeutischen Darreichungsformen liegen vorzugsweise

multipartikulär, besonders bevorzugt als Granulat, Mikropartikel, Mikrotableten oder Pellets, ganz besonders bevorzugt als Pellets, und gegebenenfalls in Kapseln abgefüllt, formuliert vor. Die Pellets sind bevorzugt durch Extrusion und Spheronisation hergestellte Pellets, die vorzugsweise einen Durchmesser von 0,1 bis 3 mm aufweisen. Die erfindungsgemäßen Darreichungsformen können auch als Dragees oder Tabletten, vorzugsweise schnell zerfallende Tabletten, formuliert vorliegen. Die Tabletten können aus Pellets verpreßte Tabletten sein, die besonders bevorzugt schnell zerfallen.

Ein besonderer Vorteil der erfindungsgemäßen Darreichungsformen ist, daß eine Retardierung des Tramadols durch die Bildung einer Verbindung mit einer Wasserlöslichkeit ≤ 50 mg/ml mit weiteren Wirkstoffen und/oder Hilfsstoffen ohne den Einsatz einer retardierenden Matrix und/oder eines retardierenden Überzuges erreicht wird.

Die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Darreichungsformen weisen vorzugsweise wenigstens einen magensaftresistenten Überzug auf, der sich pH-abhängig auflöst. Durch diesen Überzug wird erreicht, daß sie den Magen trakt unaufgelöst passieren und der/die Wirkstoff(e) und/oder Hilfsstoff(e) erst im Darm trakt zur kontrollierten Freisetzung gelangt/gelangen. Der magensaftresistente Überzug kann aus wäßriger Lösung oder Dispersion und/oder aus organischer Lösung aufgebracht werden. Vorzugsweise löst sich der magensaftresistente Überzug bei einem pH-Wert zwischen 5 und 7 auf.

Der magensaftresistente Überzug besteht vorzugsweise aus Schellack, Polymethacrylsäureethylacrylat- oder Polymethacrylsäuremethylacrylatmethylmethacrylat Copolymer Polymethacrylsäuremethylmethacrylat Copolymeren, Hydroxypropylmethylcelluloseacetatsuccinat, Celluloseacetatphthalat,

58
55

24.08.1999

Polyvinylacetatphthalat, Hydroxypropylmethylcellulosephthalat und/oder Celluloseacetattrimellitat.

Eine über die durch die in-situ Bildung der Verbindung erreichte Retardierung hinausgehende Retardierung und somit auch eine weitere Modifizierung der Freisetzung des Wirkstoffes Tramadol und gegebenenfalls weiterer Wirkstoffe kann nach den verschiedenen dem Fachmann bekannten Methoden erfolgen.

Vorzugsweise kann eine weitere Retardierung mit Hilfe von retardierenden Überzügen erreicht werden. 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 der Wirkstoffe 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 weiteren Retardierung die schwer lösliche Tramadolverbindung 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. Bevorzugt wird die Freisetzung der Wirkstoffe so einzustellen sein, daß die erfindungsgemäßen Darreichungsformen höchstens zweimal, besonders bevorzugt nur einmal täglich verabreicht werden müssen. Dem Fachmann ist aufgrund der Wirkung der Analgetika bekannt, in welchen Dosierungen diese einzusetzen sind, damit die gewünschte Wirkung erreicht wird.

Eine weitere Möglichkeit, die Freisetzung des Wirkstoffes Tramadol und gegebenenfalls weiterer Wirkstoffe aus den erfindungsgemäßen Darreichungsformen zu modifizieren, ist durch die Variation der Größe ihrer Oberfläche und/oder durch den Einsatz hydrophiler Hilfsstoffe möglich. Eine Vergrößerung der Oberfläche, z.B. durch den Einsatz kleinerer Pellets, bewirkt eine schnellere Freisetzung der Wirkstoffe. Eine Erhöhung der Menge hydrophiler Hilfsstoffe im Pelletkern, wie z.B.

60
57

Lactose, führt ebenfalls zu einer schnelleren Freisetzung des Wirkstoffes/der Wirkstoffe.

Die erfindungsgemäßen Darreichungsformen haben bevorzugt eine analgetische Wirkung und/oder eine Wirkung bei Harninkontinenz, besonders bevorzugt eine analgetische Wirkung.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen, zumindest teilweise retardierten, oralen, pharmazeutischen Darreichungsformen, in denen Tramadol und ein acider, weiterer pharmazeutischer Wirkstoff oder Hilfsstoff bzw. deren jeweilige wasserlöslichen Salze und gegebenenfalls weitere Hilfsstoffe gemischt, angefeuchtet und unter Energieeintrag formuliert werden.

Die Mischung wird bevorzugt mit wässrigen Medien, besonders bevorzugt mit Wasser oder wässrigen Bindemittellösungen angefeuchtet.

Der Energieeintrag erfolgt vorzugsweise in Form von Druck und/oder Wärme.

In einer bevorzugten Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens wird die Mischung nach dem Anfeuchten gegebenenfalls noch mehrmals granuliert, wenigstens einmal extrudiert und gegebenenfalls endformuliert.

Vorzugsweise wird die Mischung nach dem Anfeuchten ggf. mehrfach extrudiert und pelletisiert und/oder nach dem Trocknen und ggf.

Abmischen mit weiteren Hilfsstoffen zu Tabletten verpreßt. Die Pellets werden vorzugsweise vor dem Verpressen mit einem magensaftresistenten Überzug versehen.

In einer besonders bevorzugten Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens werden zur Herstellung der in-situ gebildeten Verbindung Tramadolhydrochlorid und Diclofenac-Natrium eingesetzt.

01
58

24.08.1999

Sofern eine Endformulierung der erfindungsgemäßen Darreichungsformen erfolgt, kann diese nach den verschiedenen dem Fachmann bekannten Methoden erfolgen.

Die erfindungsgemäßen Darreichungsformen können außerdem je nach Ausführungsform als weitere Bestandteile die üblichen, dem Fachmann bekannten Hilfs- und Zusatzstoffe enthalten. Sofern die erfindungsgemäßen Darreichungsformen Überzüge aufweisen, können diese nach üblichen Verfahren, wie z.B. Dragieren, Aufsprühen von Lösungen, Dispersionen oder Suspensionen, durch Schmelzverfahren oder durch Pulverauftragsverfahren aufgebracht werden.

Die erfindungsgemäßen Darreichungsformen zeichnen sich überraschenderweise dadurch aus, daß die Freisetzung des Wirkstoffes Tramadol und gegebenenfalls weiterer Wirkstoffe aus den erfindungsgemäßen Darreichungsformen durch eine Variation der Freisetzungsbedingungen im üblichen Rahmen, wie zum Beispiel durch die Ionenkonzentration die Puffer, Anwesenheit oberflächenaktiver Substanzen, Einsatz verschiedener Puffertypen und/oder unterschiedlicher mechanischer Belastung nicht beeinflußt wird. Auch nach längerer Lagerung bei erhöhter Temperatur bis 40°C verändern sich die Geschwindigkeiten für die Freisetzung der/des Wirkstoffe(s) aus den erfindungsgemäßen Darreichungsformen nicht.

Diese Freisetzung der Wirkstoffe aus den erfindungsgemäßen, zumindest teilweise retardierten, oralen, pharmazeutischen Darreichungsformen erfolgt nach einer Freisetzungskinetik, die sonst nur durch aufwendige Matrixsysteme erreicht werden kann. Überraschenderweise zeigt sich, daß eine Retardierung der pharmazeutischen Wirkstoffe ohne den Einsatz weiterer Retardierungssysteme möglich ist. Dabei können die Freisetzungsprofile durch Variation der Größe der Arzneiform und die Inkorporation löslicher Hilfsstoffe unter Beibehaltung der gemeinsamen

67
59

24.08.1999

Freisetzungsgeschwindigkeit für beide Wirkstoffe modelliert werden. Diese Freisetzung beider Wirkstoffe aus den in situ hergestellten schwerlöslichen Tramadol-Diclofenac-Verbindungen erfolgt überraschenderweise trotz ihrer sehr kleinen Partikelgröße von durchschnittlich $\leq 5 \mu\text{m}$ genau so retardiert wie von separat hergestellten Salzen aus Tramadol und Diclofenac aus identischen Darreichungsformen nur mit wesentlich größere Partikelgrößen von ca. 20 – 100 μm .

Da die Retardierung des Wirkstoffes Tramadol und gegebenenfalls weiterer Wirkstoffe in den erfindungsgemäßen Darreichungsformen ohne den Einsatz weiterer Retardierungssysteme erreicht werden kann, lassen sich diese zeitsparender und kostengünstiger produzieren.

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

Das Freisetzungsprofil der in den Beispielen hergestellten Präparate wurde wie folgt bestimmt:

Die Zubereitungen wurden entweder in einem Drehkorbchenapparat (Beispiele 1 bis 6) oder in einer Blattrührapparatur (Beispiel 7) gemäß Europäischem Arzneibuch bei einer Temperatur von 37°C ($\pm 0,5^{\circ}\text{C}$) und einer Umdrehungsgeschwindigkeit von 100 min^{-1} bzw. 50 min^{-1} geprüft. In Beispiel 1 wurde die Zubereitung zehn Stunden, in Beispiel 6 fünf Stunden und in Beispiel 5 vier Stunden in 900 ml künstlichem Darmsaft ohne Enzyme (pH 7,2) geprüft. In den Beispielen 2 bis 4 und 7 wurde die Zubereitung zunächst zwei Stunden lang in 600 ml künstlichem Magensaft ohne Enzyme (pH 1,2) und anschließend weitere acht Stunden lang in 900 ml künstlichem Darmsaft ohne Enzyme (pH 7,2) getestet.

Die zum jeweiligen Zeitpunkt freigesetzte Menge der Wirkstoffe wurde durch HPLC bestimmt. Die dargestellten Werte und Kurven sind die Mittelwerte aus jeweils 3 Proben.

Beispiele:

Beispiel 1:

125 g Tramadolhydrochlorid, 125 g Diclofenac-Natrium und 250 g mikrokristalline Cellulose (Avicel PH 101, FMC) wurden in einem Kenwood Chef Mixer 10 Minuten homogen gemischt und anschließend mit einer zum Anfeuchten ausreichenden Menge Wasser granuliert. Die klebrige, klumpige Granulatmasse wurde anschließend in einem Nica Extruder (Typ E140) mit 1,0 mm Extrusionsmatrize extrudiert. Während die Extrudatstränge anfänglich noch extrem klebrig waren, erfolgte im Verlauf der Extrusion bereits die Umsetzung zu einem sehr trockenen Extrudat mit unzureichender Plastizität für die anschließende Spheronisation. Das Extrudat wurde erneut angefeuchtet und erneut granuliert. Das resultierende Granulat wurde erneut im Nica Extruder extrudiert und das feuchte Extrudat anschließend mit einem Nica Spheroniser (Typ S450) zu gleichmäßig großen, runden Pellets ausgerundet. Die Pellets wurden im Trockenschrank bei einer Temperatur von ca. 50°C getrocknet und in Siebfractionen fraktioniert, wobei $\geq 90\%$ der Pellets innerhalb der gewünschten Siebklasse von 800 - 1250 μm lagen.

65
62

Zusammensetzung der Pellets:

Tramadol-HCl	50 mg
Diclofenac-Na	50 mg
Mikrokristalline Cellulose (Avicel PH 101, FMC)	100 mg
	200 mg

Das Freisetzungsprofil war wie folgt:

Zeit in min	Freigesetzte Menge in für Tramadol	mg aus 200 mg Pellets für Diclofenac
30	10	7
120	18	15
300	26	24
600	35	33

Beispiel 2:

200 g Tramadolhydrochlorid, 100 g Diclofenac-Natrium, 22 g gepulverte Bernsteinsäure und 332 g mikrokristalline Cellulose (Avicel PH 101, FMC) wurden in einem Kenwood Chef Mixer 10 Minuten homogen gemischt und analog Beispiel 1 zu Pellets verarbeitet.

66
63

Zusammensetzung der Pellets:

Tramadolhydrochlorid	100 mg
Diclofenac-Natrium	50 mg
Bernsteinsäure, gepulvert	11 mg
Mikrokristalline Cellulose (Avicel PH 101, FMC)	166 mg
	327 mg

Anschließend wurden 500 g der klassierten Pellets in der Wirbelschicht bei einer Zulufttemperatur von 40°C mit einer wäßrigen Schellacklösung bei einem Gewichtsauflauf von 5 Gew.-% Schellack, bezogen auf das Gewicht der Pellets, magensaftresistent überzogen.

Filmüberzug für 500 g Pellets:

wäßrige Schellacklösung ASL 125

(20% Feststoffgehalt, Marchand & Cie) 125 g

Triethylcitrat 1,25 g

Wasser 136,25 g

Das Freisetzungsprofil war wie folgt:

Zeit in min	Freigesetzte Menge in mg aus 344 mg Pellets	
	für Tramadol	für Diclofenac
120	0	0
240	61	10
480	76	25
600	84	28

63
64

Beispiel 3:

1,25 kg Tramadolhydrochlorid, 1,25 kg Diclofenac-Natrium, 1,0 kg Lactose Monohydrat, 0,75 kg mikrokristalline Cellulose (Avicel PH 101, FMC) und 0,75 kg kolloidale mikrokristalline Cellulose (Avicel RC 591, FMC) wurden in einem Diosna (Typ P25) gemischt und granuliert. Die Herstellung der Pellets erfolgte analog zu Beispiel 1 mit nachfolgenden Änderungen. Das klebrige, feuchte Granulat wurde nach der Granulation nicht extrudiert, sondern direkt auf mit Folie verschlossenen Hordenblechen ausgebreitet und für 20 Minuten im Trockenschrank bei 50 bis 70°C erhitzt, wobei Feuchtigkeitsverluste vermieden wurden. Danach wurde das Granulat erneut angefeuchtet und granuliert. Die Extrusion erfolgt im Nica Typ (E140 Extruder) mit 0.8 mm Extrusionseinsatz. Die Spheronisation des Extrudates erfolgte im Nica Spheroniser (Typ S450). Nach der Trocknung der Pellets im Trockenschrank wurden diese klassiert, wobei zwischen ≥ 90 % der Pellets in der gewünschten Siebklasse zwischen 0.63 und 1.0 mm lagen

Zusammensetzung der Pellets:

Tramadolhydrochlorid	75 mg
Diclofenac-Natrium	75 mg
Lactose Monohydrat	60 mg
Mikrokristalline Cellulose (Avicel PH 101, FMC)	45 mg
Kolloidale Mikrokristalline Cellulose (Avicel RC 591, FMC)	45 mg
	300 mg

5 kg der Pellets wurden dann im Hüttlin Kugelcoater bei einer Zulufttemperatur von 40°C mit 21 % Gewichtsprozent Eudragit L-55, bezogen auf das Gesamtgewicht der Pellets, aus wäßriger Dispersion der nachstehenden Zusammensetzung überzogen:

68
65

24.08.1999

Filmüberzug für 5 kg Pellets:

Eudragit L30D-55 (Röhm, 30% ige, wäßrige Dispersion von Polymethacrylsäureethylacrylat 1:1 Copolymer)	3500 g
Eudragit NE30D (Röhm, 30% ige, wäßrige Dispersion von Polyethylacrylatmethylethylmethacrylat Copolymer)	315 g
Triethylcitrat	175 g
Talkum, mikronisiert	262,5 g
Wasser	3657,5 g

Zusammensetzung der Kapseln:

Jeweils 400 mg der überzogenen Pellets wurden zusammen mit 46 mg Tramadolinitialdosispellets (entsprechend 25 mg Tramadolhydrochlorid, 10,5 mg Avicel PH 105 und 10,5 mg I-HPC LH31) auf einer Zanasi E6 Steckkapselmaschine mit 2 Pelletdosierstationen in Hartgelatinekapseln der Größe 0 gefüllt.

Das Freisetzungsprofil war wie folgt:

Zeit in min	Freigesetzte Menge in mg (Dosis 100 mg)	pro Kapsel für Tramadol für Diclofenac (Dosis 75 mg)
30	25	0
120	28	0
240	56	29
480	79	50
600	85	56

89
66

Beispiel 4:

1,5 kg Tramadolhydrochlorid, 1,0 kg Diclofenac-Natrium, 1,0 kg Lactose Monohydrat, 0,75 kg mikrokristalline Cellulose (Avicel PH 101, FMC) und 0,75 kg kolloidale mikrokristalline Cellulose (Avicel RC 591, FMC) wurden in einem Diosna (Typ P25) gemischt und granuliert. Die Herstellung der Pellets erfolgte analog zu Beispiel 3 mit nachfolgenden Änderungen. Die Umsetzung des Diclofenac-Natrium mit Tramadolhydrochlorid erfolgte direkt nach der ersten Granulation im Mischer durch Aufheizen des Doppelmantels auf eine Temperatur von 70°C für einen Zeitraum von 30 min, wobei der Rührflügel einige Male kurzzeitig aktiviert wurde. Nach der Umsetzung erfolgte die zweite Granulation direkt ohne Entleerung.

Zusammensetzung der Pellets:

Tramadolhydrochlorid	75 mg
Diclofenac-Natrium	50 mg
Lactose Monohydrat	50 mg
Mikrokristalline Cellulose (Avicel PH 101, FMC)	37,5 mg
Kolloidale Mikrokristalline Cellulose (Avicel RC 591, FMC)	37,5 mg
	250 mg

5 kg Pellets wurden dann im Hüttlin Kugelcoater bei einer Zulufttemperatur von 40°C mit 22 Gew.-% Eudragit L-55, bezogen auf das Gesamtgewicht der Pellets, aus wässriger Dispersion mit folgender Zusammensetzung überzogen.

20
67Filmüberzug für 5 kg Pellets:

Eudragit L30D-55 (Röhm, 30% ige, wäßrige Dispersion von Polymethacrylsäureethylacrylat 1:1 Copolymer)	3667 g
Triethylcitrat	220 g
Talkum, mikronisiert	550 g
Wasser	4913,5 g

Zusammensetzung der Kapseln:

Jeweils 348 mg der überzogenen Pellets wurden zusammen mit 46 mg Tramadolinitialdosispellets (entsprechend 25 mg Tramadolhydrochlorid, 10,5 mg Avicel PH 105 und 10,5 mg I-HPC LH31) auf einer Zanas E6 Steckkapselmaschine mit 2 Pelletdosierstationen in Hartgelatinekapseln der Größe 0 gefüllt.

71
68

Das Freisetzungsprofil war wie folgt:

Zeit in min	Freigesetzte Menge in Tramadol (Dosis 100 mg)	mg pro Kapsel für für Diclofenac Dosis 50 mg)
30	27	0
120	32	0
240	78	24
480	94	40
600	99	45

Beispiel 5:

100 g Tramadolhydrochlorid, 69 g Saccharin-Natrium und 169 g mikrokristalline Cellulose (Avicel PH 101, FMC) wurden in einem Kenwood Chef Mixer 10 Minuten homogen gemischt und anschließend analog Beispiel 1 zu Pellets verarbeitet.

Zusammensetzung der Pellets:

Tramadolhydrochlorid	100 mg
Saccharin-Natrium	69 mg
Mikrokristalline Cellulose (Avicel PH 101, FMC)	169 mg
	338 mg

24.08.1999

Das Freisetzungsprofil war wie folgt:

Zeit in min	Freigesetzter Anteil in % für Tramadol
30	84
120	100
240	104

Beispiel 6:

100 g Tramadolhydrochlorid, 84 g Naproxen-Natrium und 184 g mikrokristalline Cellulose (Avicel PH 101, FMC) wurden in einem Kenwood Chef Mixer 10 Minuten homogen gemischt und anschließend analog Beispiel 1 zu Pellets verarbeitet.

Zusammensetzung der Pellets:

Tramadolhydrochlorid	100 mg
Naproxen-Natrium	84 mg
Mikrokristalline Cellulose (Avicel PH 101, FMC)	184 mg
	368 mg

23
70

24.08.1999

Das Freisetzungsprofil war wie folgt:

Zeit in min	Freigesetzter Anteil in %	
	für Tramadol	für Naproxen
30	72	55
120	91	88
240	101	100
300	102	102

Beispiel 7:

1,5 kg Tramadolhydrochlorid, 1,0 kg Diclofenac-Natrium, 1,0 kg Lactose Monohydrat, 0,75 kg mikrokristalline Cellulose (Avicel PH 101, FMC) und 0,75 kg kolloidale mikrokristalline Cellulose (Avicel RC 591, FMC) wurden in einem Diosna (Typ P 25) 10 Minuten homogen gemischt und analog Beispiel 3 zu Pellets verarbeitet.

Zusammensetzung der Pellets

Tramadolhydrochlorid	75 mg
Diclofenac-Natrium	50 mg
Lactose Monohydrat	50 mg
Mikrokristalline Cellulose (Avicel PH 101, FMC)	37,5 mg
Kolloidale Mikrokristalline Cellulose (Avicel RC 591, FMC)	37,5 mg
	250 mg

Anschließend wurden 5 kg der Pellets im Hüttlin Kugelcoater bei einer Zulufttemperatur von 40°C mit 21 Gew.-% Eudragit L-55, bezogen auf das Gesamtgewicht der Pellets der nachfolgenden Zusammensetzung aus wäßriger Dispersion überzogen.

74
71

24.08.1999

Filmüberzug für 5 kg Pellets:

Eudragit L30D-55 (Röhm, 30% ige, wäßrige Dispersion von Polymethacrylsäureethylacrylat 1:1 Copolymer)	3500 g
Eudragit FS 30D (Röhm, 30% ige, wäßrige Dispersion von Polymethacrylsäuremethacrylatmethylemethacrylat Copolymer Triethylcitrat	350 g
Glycerinmonostearat (Cutina GMS, Henkel)	210 g
Wasser	92,4 g
	3134,6 g

Anschließend wurden jeweils 322,5 mg Pellets, entsprechend einer Dosis von 75 mg Tramadolhydrochlorid und 50 mg Diclofenac-Natrium, zunächst mit 22,5 mg quervernetztem Polyvinylpyrrolidon (Kollidon CL, BASF) und dann mit 205,6 mg Cellactose (Meggler), 25 mg Tramadolhydrochlorid sowie 1,4 mg Magnesiumstearat gemischt und zu 7 x 14 mm Oblongtabletten mit Bruchkerbe und einem Gewicht von 577 mg verpreßt. Diese zerfallen in wäßrigem Medium wieder in die einzelnen Pellets.

Das Freisetzungsprofil war wie folgt:

Zeit in min	Freigesetzte Menge in mg pro Tablette	
	für Tramadol (Dosis 100 mg)	für Diclofenac (Dosis 50 mg)
30	25	0
120	25	0
240	65	22
360	77	31
420	81	35
600	91	42

2572

24.08.1999

Patentansprüche:

1. Zumindest teilweise retardierte, orale, pharmazeutische Darreichungsformen, dadurch gekennzeichnet, daß deren pharmazeutischer Wirkstoff Tramadol zumindest teilweise als eine in situ gebildete Verbindung mit einer Wasserlöslichkeit ≤ 50 mg/ml vorliegt.
2. Darreichungsformen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Wasserlöslichkeit ≤ 20 mg/ml, vorzugsweise ≤ 5 mg/ml beträgt.
3. Darreichungsformen nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß das Tramadol zur Herstellung der in situ gebildeten Verbindung als wasserlösliches Salz, vorzugsweise als Tramadolhydrochlorid, eingesetzt wurde.
4. Darreichungsformen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß zur Herstellung der in situ gebildeten Verbindung die Tramadolkomponente mit einem wasserlöslichen, pharmazeutisch verträglichen Salz eines aciden, weiteren pharmazeutischen Wirkstoffes oder Hilfsstoffes umgesetzt wurde.
5. Darreichungsformen nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß als Salz das Natriumsalz von Diclofenac, Ibuprofen, Naproxen, Acetylsalicylsäure, der Salicylsäure, der Benzoesäure, oder des Saccharins, Cyclamats oder Acesulfams eingesetzt wurde.
6. Darreichungsformen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß die Tramadolkomponente im Überschuß vorliegt.

7. Darreichungsformen nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß das Tramadol mit unterschiedlicher Freisetzungsgeschwindigkeit freigesetzt wird.
8. Darreichungsformen nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß das Tramadol und der acide pharmazeutische Wirkstoff oder Hilfsstoff in äquimolaren Mengen als eine in situ gebildete Verbindung vorliegen.
9. Darreichungsformen nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß das Tramadol und der acide Wirkstoff oder Hilfsstoff mit derselben Geschwindigkeit freigesetzt werden.
10. Darreichungsformen nach einem oder mehreren der Ansprüche 4 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß als Wirkstoffe Tramadolhydrochlorid und Diclofenac-Natrium eingesetzt wurden.
11. Darreichungsformen nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß das molare Verhältnis von Tramadol zu Diclofenac 0,5:1 bis 4:1, vorzugsweise 1:1 bis 2:1 beträgt.
12. Darreichungsformen nach Anspruch 10 oder 11, dadurch gekennzeichnet, daß Tramadol und Diclofenac zumindest teilweise mit derselben Geschwindigkeit freigesetzt werden.
13. Darreichungsformen nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß Tramadol und Diclofenac äquimolar als eine in situ gebildete Verbindung vorliegen und jeweils mit derselben Geschwindigkeit freigesetzt werden.

27
74

24.08.1999

14. Darreichungsformen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 13, dadurch gekennzeichnet, daß sie multipartikulär, vorzugsweise als Granulate, Mikropartikel, Mikrotabletten oder Pellets, besonders bevorzugt als Pellets, gegebenenfalls in Kapseln abgefüllt formuliert vorliegen.
15. Darreichungsformen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 13, dadurch gekennzeichnet, daß sie als Dragees, Tabletten, vorzugsweise schnell zerfallende Tabletten, besonders bevorzugt als aus Pellets verpreßte Tabletten, formuliert vorliegen.
16. Darreichungsformen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 15, dadurch gekennzeichnet, daß sie wenigstens einen magensaftresistenten Überzug aufweist.
17. Darreichungsformen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 16 mit analgetischer Wirkung.
18. Verfahren zur Herstellung zumindest teilweise retardierter, oraler Darreichungsformen nach einem der Ansprüche 1 bis 17, dadurch gekennzeichnet, daß Tramadol und ein acider pharmazeutischer Wirkstoff oder Hilfsstoff bzw. deren jeweiligen wasserlöslichen Salze und ggf. Hilfsstoffe gemischt, angefeuchtet und unter Energieeintrag formuliert werden.
19. Verfahren nach Anspruch 18, dadurch gekennzeichnet, daß die Mischung mit wässrigen Medien, vorzugsweise Wasser oder wässrigen Bindemittellösungen angefeuchtet wird.
20. Verfahren nach Anspruch 18 oder 19, dadurch gekennzeichnet, daß der Energieeintrag in Form von Druck und/oder Wärme erfolgt.

98
75

24.08.1999

21. Verfahren nach einem der Ansprüche 18 bis 20, dadurch gekennzeichnet, daß die Mischung nach dem Anfeuchten ggf. noch mehrmals granuliert und mindestens einmal extrudiert und ggf. endformuliert wird.
22. Verfahren nach einem der Ansprüche 18 bis 21, dadurch gekennzeichnet, daß die Mischung nach dem Anfeuchten ggf. mehrfach extrudiert und/oder nach dem Trocknen und ggf. Abmischen mit weiteren Hilfsstoffen pelletisiert und ggf. zu Tabletten verpreßt wird.
23. Verfahren nach Anspruch 22, dadurch gekennzeichnet, daß die Pellets vor dem Verpressen mit wenigstens einem magensaftresistenten Überzug überzogen werden.
24. Verfahren nach einem oder mehreren Ansprüchen 18 bis 23, dadurch gekennzeichnet, daß als Tramadolsalz Tramadolhydrochlorid und als weiterer Wirkstoff Diclofenac-Natrium umgesetzt werden.

29
26

24.08.1999

Zusammenfassung:

Die vorliegende Erfindung betrifft zumindest teilweise retardierte, orale, pharmazeutische Darreichungsformen, deren pharmazeutischer Wirkstoff Tramadol zumindest teilweise als eine in situ gebildete Verbindung mit einer Wasserlöslichkeit ≤ 50 mg/ml vorliegt sowie Verfahren zu deren Herstellung.

77 88

INFORME DE PROTOCOLO

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Expediente 00-64191

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 _____.

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



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

2020
Bogotá, D.C.

Doctor
JOSE ANTONIO LLOREDA
Representante

REFERENCIA:	Radicación No.	00-64191
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio No.	0483
	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 2001.

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