

00 64191

JD DE
E DE
ION

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 00064191 00000000
Fecha (AMD): 2000-08-28 17:48:26 Folios: 43
Trámite : 000 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

DATOS DEL SOLICITANTE

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

No. de Identificación

Representante Legal (Persona Jurídica) JOSE ANTONIO LLOREDA

País de Domicilio Alemania

Departamento o Estado

Dirección Zieglerstrasse 6 D-52078 Aachen, Alemania

Ciudad

Aachen

Teléfono 0598 2 402 4002

(74) DATOS DEL APODERADO

Nombre

JOSE ANTONIO LLOREDA

Dirección y Domicilio

Calle 72 No. 5-83 Piso 6, Santafé de Bogotá, Colombia

Ciudad

Teléfono 326 42 70

DATOS DEL INVENTOR

(72) Nombre del Inventor(es) Dr Iris Ziegler y Dr. Johannes Bartholomäus.

Identificación

Im Dickenbruch 6 D-52159 Rott-Roetgen, Alemania y In den Atzenbenden

Dirección

54 D-52080 Aachen, Alemania

Ciudad

Root-Roetgen, Aachen.

Teléfono 0598 2 402 4002

DATOS DE LA PATENTE DE INVENCION

(54) Título de la Invención "FORMAS FARMACEUTICAS DE ADMINISTRACION ORAL AL MENOS PARCIALMENTE RETARDADAS CUYA SUSTANCIA ACTIVA TRAMADOL SE ENCUENTRA AL MENOS PARCIALMENTE EN FORMA DE COMPUESTO FORMADO IN SITU CON UNA HIDROSOLUBILIDAD $\leq$ 100 MG/ML, Y PROCEDIMIENTOS PARA SU PREPARACION"

PRIORIDAD REIVINDICADA

SI ☒ NO ☐

TIPO DE PRIORIDAD

ANDINA ☐

UNIONISTA ☒

(33) País DE

(32) Fecha 31-08-99

(31) No. Solicitud 19940944.7

Para Publicar a los

☐

6 meses

☐

12 meses

☐

18 meses a partir de la fecha de la presente Solicitud

(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL

AGIK⁹/28⁹

RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCION

La invención se refiere a formas farmacéuticas de administración oral al menos parcialmente retardadas cuya sustancia activa farmacéutica tramadol se encuentra al menos parcialmente en forma de compuesto formado in situ con una hidrosolubilidad ≥ 100 mg/ml, y procedimientos para su preparación.

ANEXOS DE LA SOLICITUD

Certificado de Existencia y Representación Legal cuando el solicitante sea Persona Jurídica	☐
Los poderes debidamente otorgados, o mención de su protocolización ante la S.I.C. 18.684	☒
Recibo de la tasa respectiva \$608.000.00	☒
Recibo de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación	☐
Si se reivindica prioridad Andina:	
Copia de la primera solicitud	☐
Traducción oficial	☐
Si se reivindica prioridad Unionista:	
Copia certificada de la primera solicitud:	☐
Nota: Debe presentarse dentro de los tres (3) meses, contados a partir de la fecha de radicación de la solicitud posterior	
Traducción Simple	☒
Capítulo descriptivo	☒
Dibujos, planos necesarios	☐
Capítulo reivindicatorio	☒
Tarjeta archivo propietarios según formato	☒
Tarjeta archivo temático según formato	☒
Extracto para publicación según formato	☒
Arte final 12 x 12 cms. Y 6x6 cms	☐
Otros Documentos	☐
Nota: Anexo información sobre la fuente normativa de reciprocidad y petición Reconocimiento Personería	☒

SOLICITO LA CONCESIÓN DE LA PATENTE DE INVENCION Y DECLARO QUE LA INVENCION ES NUEVA Y DE MI PROPIEDAD

FIRMA

NOMBRE JOSE ANTONIO LLOREDA

C.C. 17.159.681 de Bogotá TP No. 10.784

42

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 49,289
FECHA : AGOSTO 9 DE 2000

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 00064191 00000000 Folios: 40
Fecha (AMD): 2000-08-28 17:40:26
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	SUCURSAL	CUENTA	Nº. PAGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	BOGOTA	050-00110-6	2879084	5,925,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	608,000.00
		TOTAL : *	\$ 608,000.00

SON: SEISCIENTOS OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5 y 10
Conmutador: 334 12 21
Fax: 281 31 25
Santa Fe de Bogotá, D.C., Colombia

73

ANEXO

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

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

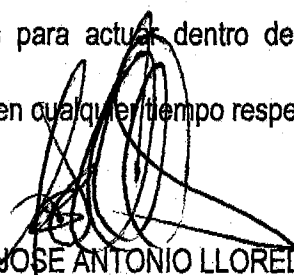
Dicho Artículo establece que en lo que respecta a las partes II, III y IV del Acuerdo (referidas a la existencia, alcance y ejercicio de los derechos de propiedad intelectual, entre otros) los Miembros cumplirán los artículos 1 a 12 y el Artículo 19 del Convenio de París —el Artículo que establece la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

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

82

ANEXO

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



JOSE ANTONIO LLOREDA

T.P. No. 10.784

CODIGO 231

5
5

RESUMEN OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

La invención se refiere a formas farmacéuticas de administración oral al menos parcialmente retardadas cuya sustancia activa farmacéutica tramadol se encuentra al menos parcialmente en forma de compuesto formado in situ con una hidrosolubilidad ≤ 100 mg/ml, y procedimientos para su preparación.

La invención se refiere a formas de administración farmacéuticas orales al menos parcialmente retardadas, su agente activo farmacéutico tramadol en forma de compuesto formado al menos parcialmente in situ con una solubilidad en agua $\leq$ 100 mg/ml así como a procedimientos para su preparación.

La aplicación de sustancias activas farmacológicas en forma de preparaciones retardadas constituye para muchas de estas sustancias activas y en particular para sustancias activas analgésicas una mejora terapéutica.

El retardo permite disponer también para sustancias activas farmacológicas con un tiempo medio relativamente corto en el organismo de una preparación con efecto prolongado, permite evitar efectos secundarios manteniendo un nivel en sangre más uniforme y mejorar el mantenimiento de las prescripciones de dosificación por parte del paciente.

El retardo de sustancias activas farmacológicas puede obtenerse, por ejemplo, por la incrustación de las sustancias activas en una matriz retardante o por la aplicación de películas de revestimiento retardantes. El retardo de sustancias activas de alta solubilidad en agua, como por ejemplo clorhidrato de tramadol, que es un analgésico para combatir dolores intensos hasta muy intensos, con ayuda de películas de revestimiento, frecuentemente es complejo porque las películas de revestimiento para estas sustancias activas

frecuentemente sólo constituyen una barrera de difusión insuficiente o porque la permeabilidad de estas películas de revestimiento se modifica durante el almacenaje (P.B. O'Donnel, 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).

La preparación de composiciones con revestimientos de películas retardantes que se aplican a partir de dispersiones acuosas exige por lo tanto procedimientos de revestimiento complejos con películas de varias capas o lentos procedimientos de templado, como se los describe en las patentes de Estados Unidos 5.645.858, 5.580.578, 5.681.585, 5.472.712 y en las publicaciones K. Bauer, "Coated Pharmaceutical Dosage Forms", medpharm Scientific Publishers, Stuttgart 1998, B. Sutter, Dissertation, Universität Dusseldorf, 1987 o en F. N. Christensen, Proceed. Intern. Symp. Contr. Rel. Biact. Mater. 17, 124, 1990.

El retardo de las sustancias activas farmacéuticas también puede lograrse disminuyendo su solubilidad, por ejemplo formando sales difícilmente solubles (H. Sucker, Tecnología Farmacéutica, Editorial Georg Thieme, Stuttgart, New York 1991). Sin embargo, la utilización de estas sustancias difícilmente solubles en formas de administración

exige en parte procedimientos de preparación muy complejos para estas sales.

En consecuencia, la finalidad de la invención era la de proponer formas de administración que no adolezcan de estos inconvenientes del estado de la técnica.

Imprevisiblemente se ha hallado ahora que se logra esta finalidad ofreciendo formas farmacéuticas de administración oral del tramadol al menos parcialmente retardadas, cuya proporción retardada de sustancia activa existe como un compuesto formado in situ de tramadol y otra sustancia activa y/o excipiente con una solubilidad en agua ≤ 100 mg/ml.

Preferiblemente la solubilidad en agua del compuesto formado in situ es ≤ 50 mg/ml, preferiblemente ≤ 30 mg/ml y con particular preferencia ≤ 10 mg/ml.

Para la preparación del compuesto formado in situ la sustancia activa tramadol preferiblemente en forma de sal hidrosoluble, y con particular preferencia como clorhidrato de tramadol, se hace reaccionar con una sal hidrosoluble farmacéuticamente tolerable de otra sustancia activa ácida o excipiente farmacéutico ácido que forma con el tramadol un compuesto con una hidrosolubilidad ≤ 100 mg/ml, preferiblemente ≤ 50 mg/ml y con particular preferencia ≤ 30 mg/ml y especialmente ≤ 10 mg/ml. Estos compuestos se clasifican como difícilmente solubles en agua.

La formación in situ de acuerdo con la presente invención significa que el tramadol o su sal hidrosoluble, en la fabricación de las formas de administración según la invención preferiblemente se mezcla con otra sustancia farmacéutica ácida o excipiente ácido o sus correspondientes sales hidrosolubles, se humedece varias veces, eventualmente se extruye o se formula con otro aporte de energía.

Como sal hidrosoluble de la otra sustancia farmacéutica ácida y/o excipiente ácido biológicamente tolerable para la preparación del compuesto de tramadol formado in situ, se utiliza preferiblemente la sal sódica de diclofenac, naproxen, ácido acetilsalicílico, ácido salicílico, ácido benzoico o sacarina, ciclamato o acesulfam.

Las formas farmacéuticas de administración oral retardadas según la presente invención pueden contener la componente tramadol y la sustancia activa farmacéutica y/o excipiente adicional en cualquier relación molar relativa.

En una modalidad de realización preferida de las formas de administración según la invención, la componente tramadol se encuentra en exceso y se libera con al menos dos velocidades distintas. Esto significa que, además de la liberación retardada del tramadol del compuesto formado in situ, una parte de la sustancia activa se libera rápidamente como dosis inicial.

En otra modalidad de realización preferida de las formas

de administración de la invención la componente tramadol y el excipiente o sustancia farmacéutica ácida adicional se encuentran en cantidades equimolares en calidad del compuesto difícilmente soluble formado in situ. De esta manera se logra que las dos sustancias activas o la sustancia activa y el excipiente, a pesar de su solubilidad en agua original eventualmente distinta, se liberan en forma retardada con la misma velocidad.

En una modalidad de realización particularmente preferida de las formas de administración de la invención se han hecho reaccionar clorhidrato de tramadol y diclofenac sódico in situ para formar un compuesto difícilmente soluble con una hidrosolubilidad $\leq 0,3$ mg/ml. Preferiblemente, la relación ponderal de tramadol a diclofenac en esta forma de administración según la invención es de 0,5:1 hasta 4:1, preferiblemente 1:1 hasta 2:1. Preferiblemente se utiliza tramadol en exceso con relación al diclofenac con el cual se hace reaccionar in situ, de manera que estas formas de administración presentan una dosis inicial de tramadol de rápida liberación y una liberación de tramadol y diclofenac con la misma velocidad. Por la combinación con la sustancia activa inmediatamente liberada en forma de dosis inicial puede obtenerse un rápido alivio del dolor. La lenta liberación de la sustancia activa de la forma retardada permite luego mantener el efecto analgésico durante un tiempo

prolongado.

Otras formas de administración retardadas según la invención contienen un compuesto formado in situ constituido de cantidades equimolares de las sustancias activas tramadol y diclofenac de manera que la proporción total de cada sustancia activa se libera en forma retardada con la misma velocidad.

Las formas farmacéuticas de administración oral al menos parcialmente retardadas según la invención se presentan preferiblemente en forma de múltiples partículas, con particular preferencia como granulado, micropartículas, microtabletas o pellas, y con particular preferencia como pellas y eventualmente cargados en cápsulas. Las pellas están preparadas preferiblemente por extrusión y esferonización y tienen preferiblemente un diámetro de 0,1 a 3 mm. Las formas de administración de la invención también pueden estar formuladas como grageas o tabletas, preferiblemente tabletas de rápida disgregación. Las tabletas pueden estar constituidas de pellas comprimidas que se descomponen en forma particularmente rápida.

Otra ventaja de las formas de administración de la invención consiste en que el retardo del tramadol ya se logra durante la preparación de la forma de administración debido a la formación in situ de un compuesto con una solubilidad en agua ≤ 100 mg/ml de tramadol y otra sustancia activa o

excipiente sin la utilización de una matriz retardante y/o un revestimiento retardante.

Las formas de administración farmacéuticas de la invención presentan preferiblemente al menos un revestimiento resistente al jugo gástrico que se disuelve en función del pH. Mediante este revestimiento se logra que pasen sin disolverse por el tracto gástrico y que las sustancias activas y/o excipientes recién llegan a una liberación controlada en el tracto intestinal. El revestimiento resistente a jugo gástrico puede ser aplicado a partir de una solución o dispersión acuosa y/o de una solución orgánica. Preferiblemente el revestimiento resistente a jugo gástrico se disuelve a pH entre 5 y 7.

El revestimiento resistente a jugo gástrico consiste preferiblemente en goma laca, copolímero acrilato de etilo/ácido polimetacrílico o copolímero de ácido metacrílico/acrilato de metilo/metacrilato de metilo o copolímeros de ácido metacrílico/metacrilato de metilo, acetato-succinato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato-ftalato de celulosa, acetato-ftalato de polivinilo, ftalato hidroxipropilmetilcelulosa y/o acetato-trimelitato de celulosa.

Un retardo que supere el retardo producido por reacción in situ y por lo tanto otra modificación de la liberación de la sustancia activa tramadol y de las eventuales otras

sustancias activas puede realizarse mediante métodos convencionales.

Preferiblemente puede obtenerse otro retardo con ayuda de revestimientos retardantes. Los revestimientos retardantes adecuados comprenden ceras o polímeros insolubles en agua, como por ejemplo resinas acrílicas, preferiblemente poliacrilatos o polimetacrilatos, o celulosas insolubles en agua, preferiblemente etilcelulosa. Estos materiales son conocidos en el estado de la técnica, por ejemplo Bauer, Lehmann, Osterwald, Rothgang "Formas medicamentosas revestidas", Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart, Alemania, 1988, página 69 y siguientes, incorporada en la presente como referencia.

Además de los polímeros insolubles en agua para regular la velocidad de liberación de las sustancias activas, los revestimientos retardantes pueden contener eventualmente polímeros hidrosolubles no retardantes en cantidades hasta 30% en peso, tales como polivinilpirrolidona o celulosas hidrosolubles, preferiblemente hidroxipropilmetilcelulosa o hidroxipropilcelulosa y/o formadores hidrófilos de poros tales como sacarosa, cloruro de sodio o manitol y/o los plastificantes convencionales.

También preferiblemente las formas de administración según la invención pueden contener para un retardo adicional el compuesto de tramadol difícilmente soluble formado in situ

14
14

dentro de una matriz retardante, preferiblemente en forma uniformemente distribuida.

Como materiales para la matriz pueden utilizarse materiales hidrófilos fisiológicamente tolerables conocidos a peritos en estas artes. Preferiblemente se utilizan polímeros como materiales de matriz hidrófilos, con particular preferencia éteres de celulosa, ésteres de celulosa y/o resinas acrílicas. Con particular preferencia se utilizan como materiales de matriz etilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroximetilcelulosa ácido poliacrílico, ácido polimetacrílico y/o sus derivados tales como sales, amidas o ésteres.

También se prefieren materiales de matriz de materiales hidrófugos tales como polímeros hidrófugos, ceras, grasas, ácidos grasos de cadena larga, alcoholes grasos o los correspondientes ésteres o éteres o sus mezclas. Se prefieren particularmente como materiales hidrófugos los mono o diglicéridos de ácido graso $C_{12}-C_{30}$ y/o alcoholes grasos $C_{12}-C_{30}$ y/o ceras o sus mezclas.

También es posible utilizar como materiales de matriz retardantes mezclas de los materiales hidrófilos e hidrófugos citados. Se prefiere regular la liberación de la sustancia activa de manera que las formas de administración de la invención deban ser ingeridas a lo sumo dos veces y

preferiblemente solamente una vez por día. Los peritos en estas artes saben en base al efecto de los analgésicos cuál es la dosificación adecuada para obtener el efecto deseado.

Otra posibilidad de modificar la liberación de la sustancia activa tramadol y eventualmente otras sustancias activas en las formas de administración según la invención es la variación de su superficie y/o el uso de excipientes hidrófilos. El aumento de la superficie, por ejemplo por el uso de pellas más pequeñas, produce una liberación más rápida de la sustancia activa. Un aumento de la cantidad de auxiliares hidrófilos en el núcleo de las pellas, como por ejemplo lactosa, también produce una liberación más rápida de la o las sustancias activas.

Las formas de administración según la invención son adecuadas preferiblemente para combatir dolores y/o para tratar incontinencia urinaria, tos, reacciones inflamatorias y/o alérgicas, depresiones, abuso de drogas y/o alcohol, gastritis, diarrea, enfermedades cardiovasculares, enfermedades de las vías respiratorias, enfermedades psíquicas o epilepsia.

Otro objeto de la invención son procedimientos para la preparación de formas farmacéuticas de administración oral al menos parcialmente retardadas en las cuales el tramadol o su sal y otra sustancia activa farmacéutica ácida o excipiente ácido o sus respectivas sales hidrosolubles y eventualmente

otros excipientes son mezclados, varias veces humedecidos y formulados con aporte de energía.

La mezcla se humedece preferiblemente con medios acuosos, con particular preferencia con agua o soluciones acuosas de aglutinantes. El aporte de energía se efectúa preferiblemente en forma de presión y/o calor.

En una modalidad de realización preferida del procedimiento de la invención, la mezcla se somete a un múltiple humedecimiento y granulación y al menos una extrusión y eventualmente se realiza la formulación final.

Preferiblemente, después de cada etapa de humedecimiento y granulación se realiza una extrusión y/o secado de la muestra.

Preferiblemente, la mezcla después del múltiple humedecimiento, granulación, extrusión y/o secado se aglomera y eventualmente se comprime en forma de tabletas eventualmente después del agregado de otros excipientes. Preferiblemente se lleva a cabo una extrusión antes de la aglomeración.

En una modalidad de realización particularmente preferida del procedimiento de la invención, se granula la mezcla humedecida de las sales, se extruye, se humedece y granula nuevamente, se extruye y luego se esferoniza. En otra modalidad de realización particularmente preferida la mezcla humedecida se granula, se seca, se humedece nuevamente, se

granula, se extruye y luego se esferoniza.

Las pellas preferiblemente se proveen con un revestimiento resistente a jugo gástrico, antes de su compresión.

En una modalidad de realización particularmente preferida del procedimiento de la invención se utiliza para la preparación del compuesto formado in situ clorhidrato de tramadol y diclofenac sódico.

Cuando se lleva a cabo una formulación final de la forma de administración de la invención, esto puede tener lugar por métodos convencionales.

Las formas de administración de la invención pueden contener además y de acuerdo con la modalidad de realización y como otros componentes los aditivos y excipientes convencionales. Cuando las formas de administración de la invención tienen revestimientos, éstos pueden ser aplicados por procedimientos convencionales como por ejemplo grageado, rociado de soluciones, dispersiones o suspensiones, por proceso de fusión o aplicación de polvo.

Las formas de administración según la invención se distinguen imprevisiblemente por el hecho que la liberación de la sustancia activa tramadol y eventualmente otras sustancias activas de dichas formas de administración según la invención no es influenciada por una variación de las condiciones dentro de los límites habituales, como por

ejemplo por la concentración iónica de los tampones, la presencia de sustancias tensioactivas, la utilización de diversos tipos de tampones y/o diversas sollicitaciones mecánicas. Incluso después de almacenaje prolongado a temperaturas elevadas hasta 40°C no se modifican las velocidades de liberación de la o las sustancias activas de las formas de administración según la invención. Las formas de administración obtenidas tienen un perfil de liberación estable en almacenaje.

Esta liberación de las sustancias activas de las formas farmacéuticas de administración oral de la invención al menos parcialmente retardadas se produce según una cinética de liberación que de otra manera solamente puede lograrse por complejos sistemas matriciales. Imprevisiblemente se ha demostrado que el retardo de las sustancias activas farmacéuticas es posible sin el uso de los sistemas convencionales de retardo. Los perfiles de liberación pueden modelarse por la variación del tamaño de la forma medicamentosa y la incorporación de excipientes solubles manteniendo la velocidad de liberación común para ambas sustancias activas. Esta liberación de ambas sustancias activas a partir de los compuestos difícilmente solubles de tramadol y diclofenac preparados in situ se produce imprevisiblemente a pesar de su tamaño de partícula muy pequeño, en promedio $\leq 5 \mu\text{m}$, con el mismo retardo que la

liberación de las sales de tramadol y diclofenac preparadas por separado a partir de formas de administración idénticas pero con tamaño de partículas sustancialmente mayor, de aproximadamente 20 a 200 μm .

Como el retardo de la sustancia activa tramadol y las eventuales sustancias activas adicionales en las formas de administración según la invención pueden lograrse sin utilizar otros sistemas de retardo, éstas pueden prepararse en menor tiempo, con menor costo y con excelente reproducibilidad.

La solubilidad de los compuestos de tramadol y la correspondiente sustancia activa farmacéutica o excipiente ácido adicional se determina de la siguiente forma:

Se introduce en agua deionizada y a una temperatura de 25°C una cantidad de pellas preparadas según el procedimiento de la invención y carentes de revestimiento retardante y que contienen un compuesto de tramadol (1RS,2RS)-2-[(dimetilamino)metil]-1-(3-metoxifenil)-ciclohexanol y la correspondiente sustancia activa farmacéutica ácida o excipiente (correspondiente a aproximadamente 25 mg de pellas en 5 ml de agua deionizada) de manera que a esta temperatura se forma una solución saturada que incluso después de 24 horas de agitación (Vibrax, ajuste del baño de agitación = 1200 a 25°C) aún se hallaba saturada. El correspondiente intervalo de solubilización hasta saturación se determinó en

ensayos previos a base de sales de tramadol y la correspondiente sustancia activa farmacéutica ácida o excipiente preparados por separado.

Después de la sedimentación de la solución saturada se separa el sobrenadante claro mediante pipeta y se centrifuga a 3500 revoluciones por minuto durante 5 minutos.

Una parte del sobrenadante claro resultante se carga en probetas HPLC y se determina la concentración del compuesto de tramadol y el correspondiente excipiente o sustancia activa farmacéutica ácida en comparación con clorhidrato de tramadol como patrón.

El perfil de liberación de los preparados obtenidos en los ejemplos se determina de la siguiente manera:

Los preparados se ensayan ya sea en un aparato de canastilla giratoria (Ejemplos 1 a 6) o en un aparato de paleta giratoria (Ejemplo 7) según Farmacopea Europea a una temperatura de $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ y a una velocidad de rotación de 100 minutos^{-1} respectivamente 50 minutos^{-1} . En el ejemplo 1 se ensayó el preparado durante 10 horas, en el ejemplo 6 durante 5 horas y en el ejemplo 5 durante 4 horas en 900 ml de jugo intestinal sintético sin enzimas (pH 7,2). En los ejemplos 2 a 4 y 7 se ensayó el preparado primeramente durante 2 horas en 600 ml de jugo gástrico sintético sin enzimas (pH 1,2), y luego durante otras ocho horas en 900 ml de jugo intestinal sintético sin enzimas (pH 7,2). La cantidad de sustancia

21

activa liberada en cada instante se determinó por HPLC. Los valores y curvas indicados son promedios de tres ensayos cada uno.

La invención será ilustrada a continuación en base a los siguientes ejemplos no limitativos.

Ejemplo 1:

125 g de clorhidrato de tramadol, 125 g de diclofenac sódico y 250 g de celulosa microcristalina (denominación comercial Avicel PH 101, FMC) se mezclaron homogéneamente durante 10 minutos en una mezcladora Kenwood Chef y luego se granularon con una cantidad de agua suficiente para el humedecimiento. La masa de granulado pegajosa y aterronada se extruyó luego en una extrusora NICA (tipo E140) con una matriz de extrusión de 1,0 mm. Mientras los cordones de extruido al principio aún eran extremadamente pegajosos, se produjo durante la extrusión la conversión a un extruido muy seco con plasticidad insuficiente para la esferonización subsiguiente. El extruido fue nuevamente humedecido y nuevamente granulado. El granulado resultante fue nuevamente extruido en extrusora NICA y el extruido húmedo fue luego esferonizado en esferonizador NICA (tipo S450) para dar pellas redondas de tamaño uniforme. Las pellas fueron secadas en estufa a una temperatura de aproximadamente 50°C y fraccionadas por tamizado, hallándose $\geq 90\%$ de las pellas dentro de la clase de tamizado deseada de 800 a 1250 μm .

Composición de las pellas:

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

La solubilidad en agua de la sustancia activa tramadol a partir del compuesto formado in situ, determinada para las pellas preparadas en la forma citada y por los métodos indicados, era de 0,36 mg/ml.

El perfil de liberación determinado por el método arriba citado era el siguiente:

Tiempo en minutos	Cantidad liberada en mg de 200 mg de pellas	
	para tramadol	para diclofenac
30	10	7
120	18	15
300	26	24
600	35	33

Ejemplo 2:

200 mg de clorhidrato de tramadol, 100 g de diclofenac sódico, 22 g de ácido succínico pulverizado y 332 g de celulosa microcristalina (Avicel PH 101, FMC) se mezclaron homogéneamente durante 10 minutos en mezcladora Kenwood Chef y se convirtieron en pellas en forma análoga al ejemplo 1.

Composición de las pellas

~~23~~
23

Clorhidrato de tramadol	100 mg
Diclofenac sódico	50 mg
Acido succínico pulverulento	11 mg
<u>Celulosa microcristalina (Avicel PH 101, FMC)</u>	<u>166 mg</u>
	327 mg

Luego 500 g de las pellas, clasificadas en capa fluidizada a una temperatura de aire aportado de 40°C, se recubrieron con una solución acuosa de goma laca con un aumento de peso de 5% en peso de goma laca con relación al peso de las pellas para formar un revestimiento resistente a jugo gástrico.

Película para revestimiento para 500 g de pellas

Solución de goma laca acuosa ASL 125

(20% de sólidos, Marchand & Cie)	125 g
Citrato de trietilo	1,25 g
Agua	136,25 g

El perfil de liberación determinado en la forma arriba indicada era el siguiente:

Tiempo en minutos	Cantidad liberada en	
	mg de 344 mg de pellas	
	para tramadol	para diclofenac

29
24

120	0	0
240	61	10
480	76	25
600	84	28

Ejemplo 3:

1,25 kg de clorhidrato de tramadol, 1,25 kg de diclofenac sódico, 1,0 kg de monohidrato de lactosa, 0,75 kg de celulosa microcristalina (Avicel PH 101, FMC) y 0,75 kg de celulosa microcristalina coloidal (Avicel RC 591, FMC) fueron mezclados en una mezcladora Diosna (tipo P25) y granulados. La preparación de las pellas se efectúa análogamente en el ejemplo 1 con las siguientes modificaciones. El granulado húmedo pegajoso no fue extruido después de la granulación sino que fue directamente extendido sobre chapas de secado recubiertas con película y calentado durante 20 minutos en estufa a 50 a 70°C evitando pérdida de humedad. Luego el granulado fue nuevamente humedecido y granulado. La extrusión se llevó a cabo en extrusora NICA tipo E140 con una matriz de extrusión de 0,8 mm. La esferonización del extruido se llevó a cabo en esferonizador NICA tipo S450. Después de secar las pellas en estufa, éstas fueron clasificadas obteniéndose > 90% de las pellas dentro de la clasificación de tamiz deseada entre 0,63 y 1,0 mm.

Composición de las pellas

Clorhidrato de tramadol	75 mg
Diclofenac sódico	75 mg
Monohidrato de lactosa	60 mg
Celulosa microcristalina (Avicel PH 101, FMC)	45 mg
<u>Celulosa microcristalina coloidal (Avicel RC 591, FMC)</u>	<u>45 mg</u>
	300 mg

5 kg de las pellas fueron revestidas en una paila de Hüttlin a una temperatura de aire aportado de 40°C con 21% en peso de Eudragit L-55 con relación al peso total de las pellas, con una dispersión acuosa de la siguiente composición.

Película de revestimiento para 5 kg de pellas

Eudragit L30D-55 (Röhm,	3500 g
Dispersión acuosa al 30% de copolímero de ácido polimetacrílico/acrilato de etilo 1:1	
Eudragit NE30 D (Röhm,	315 g
Dispersión acuosa al 30% de copolímero de poliacrilato de etilo metacrilato de etilo	
Citrato de trietilo	175 g
Talco micronizado	262,5 g
Agua	3657,5 g

Composición de las cápsulas

400 mg de las pellas revestidas fueron cargadas conjuntamente con 46 mg de pellas de dosis inicial de tramadol

26
26

(correspondiente a 25 mg de clorhidrato de tramadol, 10,5 mg Avicel PH 105 y 10,5 mg I-HPC LH31) en una máquina encapsuladora Zanasi E6 con dos estaciones de dosificación de pellas, en cápsulas de gelatina dura de tamaño 0.

El perfil de liberación determinado en la forma precedentemente indicada fue el siguiente:

Tiempo en minutos	Cantidad liberada en mg por cápsula para	
	tramadol (dosis 100 mg)	para diclofenac (dosis 75 mg)
30	25	0
120	28	0
240	56	29
480	79	50
600	85	56

Ejemplo 4:

1,5 kg de clorhidrato de tramadol, 1,0 kg de diclofenac sódico, 1,0 kg de monohidrato de lactosa, 0,75 kg de celulosa microcristalina (Avicel PH 101, FMC) y 0,75 kg de celulosa microcristalina coloidal (Avicel RC 591, FMC) fueron mezclados en una mezcladora Diosna (tipo P25) y granulados. La preparación de las pellas se efectúa según lo indicado en el ejemplo 3 con las siguientes modificaciones. La reacción del diclofenac sódico con el clorhidrato de tramadol se

produjo directamente después de la primera granulación en la mezcladora por calentamiento de la camisa a una temperatura de 70°C durante 30 minutos activándose algunas veces durante corto tiempo las paletas agitadoras. Después de la reacción se llevó a cabo directamente una segunda granulación sin vaciado.

Composición de las pellas

Clorhidrato de tramadol ✓	75 mg
Diclofenac sódico	50 mg
Monohidrato de lactosa	50 mg
Celulosa microcristalina (Avicel PH 101, FMC)	37,5mg
<u>Celulosa microcristalina coloidal (Avicel RC 591, FMC)</u>	<u>37,5mg</u>
	250 mg

5 kg de pellas fueron revestidas en una paila de Hüttlin, con una temperatura de aire de aporte de 40°C, con 22% en peso de Eudragit L-55 con relación al peso total de las pellas, mediante una dispersión acuosa de la siguiente composición.

Película de revestimiento para 5 kg de pellas

Eudragit L30D-55 (Röhm,	3667 g
Dispersión acuosa al 30% de copolímero de ácido polimetacrílico/acrilato de etilo 1:1	
Citrato de trietilo	220 g
Talco micronizado	550 g
Agua	4913,5 g

Composición de las cápsulas

348 mg de pellas revestidas fueron cargadas conjuntamente con 46 mg de pellas de dosis inicial de tramadol (correspondientes a 25 mg de clorhidrato de tramadol, 10,5 mg Avicel PH 105 y 10,5 mg I-HPC LH31) en una máquina encapsuladora Zanasi E6 con dos estaciones de dosificación de pellas, en cápsulas de gelatina dura de tamaño 0.

El perfil de liberación determinado en la forma precedentemente indicada fue el siguiente:

Tiempo en minutos	Cantidad liberada en mg por cápsula para	
	tramadol (dosis 100 mg)	para diclofenac (dosis 50 mg)
30	27	0
120	32	0
240	78	24
480	94	40
600	99	45

Ejemplo 5:

100 g de clorhidrato de tramadol, 69 g de sacarina sódica y 169 g de celulosa microcristalina (Avicel PH 101, FMC) fueron mezclados homogéneamente durante 10 minutos en una mezcladora Kenwood Chef y luego fueron procesados según el ejemplo 1 para dar pellas.

Composición de las pellas

~~27~~
29

Clorhidrato de tramadol	100 mg
Sacarina sódica	69 mg
<u>Celulosa microcristalina (Avicel PH 101, FMC)</u>	<u>169 mg</u>
	338 mg

El perfil de liberación determinado en la forma precedente era el siguiente:

Tiempo en minutos	Proporción liberada en % para tramadol
30	84
120	100
240	104

Ejemplo 6:

100 g de clorhidrato de tramadol, 84 g de naproxen sódico y 184 g de celulosa microcristalina (Avicel PH 101, FMC) fueron mezclados homogéneamente durante 10 minutos en una mezcladora Kenwood Chef y luego fueron procesados según el ejemplo 1 para dar pellas.

Composición de las pellas

Clorhidrato de tramadol	100 mg
Naproxen sódico	84 mg
<u>Celulosa microcristalina (Avicel PH 101, FMC)</u>	<u>184 mg</u>
	368 mg

El perfil de liberación determinado en la forma arriba indicada era el siguiente:

Tiempo en minutos	Proporción liberada en %	
	para tramadol	para naproxen
30	72	55
120	91	88
240	101	100
300	102	102

Ejemplo 7:

1,5 kg de clorhidrato de tramadol, 1,0 kg de diclofenac sódico y 1,0 kg de monohidrato de lactosa, 0,75 kg de celulosa microcristalina (Avicel PH 101, FMC) y 0,75 kg de celulosa microcristalina coloidal (Avicel RC 591, FMC) fueron mezclados homogéneamente durante 10 minutos en una mezcladora Diosna tipo P 25 y procesados según el ejemplo 3 para dar pellas.

Composición de las pellas

Clorhidrato de tramadol	75 mg
Diclofenac sódico	50 mg
Monohidrato de lactosa	50 mg
Celulosa microcristalina (Avicel PH 101, FMC)	37,5 mg
<u>Celulosa microcristalina coloidal (Avicel RC591, FMC)</u>	<u>37,5 mg</u>
	250 mg

Luego, 5 kg de las pellas fueron revestidas en una paila de Hüttlin a una temperatura de aire de aporte de 40°C con 21% en peso de Eudragit L-55 con relación al peso total de

las pellas y con la siguiente composición a partir de la dispersión acuosa.

Película de revestimiento para 5 kg de pellas

Eudragit L30D-55 (Röhm,	3500 g
Dispersión acuosa al 30% de copolímero de ácido polimetacrílico/acrilato de etilo 1:1	
Eudragit FS30 D (Röhm,	350 g
Dispersión acuosa al 30% de copolímero de ácido polimetacrílico/acrilato de metilo/ metacrilato de metilo	
Citrato de trietilo	210 g
Monoestearato de glicerilo (Cutina GMS, Henkel)	92,4 g
Agua	3134,6 g

A continuación 322,5 mg de pellas, correspondientes a una dosis de 75 mg de clorhidrato de tramadol y 50 mg de diclofenac sódico se mezclaron primeramente con 22,5 mg de polivinilpirrolidona transversalmente reticulada (Kollidon CL, BASF) y luego con 205,6 mg de celactosa (Meggle), 25 mg de clorhidrato de tramadol así como 1,4 mg de estearato de magnesio y comprimidos para dar tabletas oblongas de 7 x 14 mm con muesca de fractura y un peso de 577 mg. Estas en medio acuoso se disgregan nuevamente en las pellas individuales.

El perfil de liberación determinado en la forma arriba

32
32

indicada era el siguiente:

Tiempo en minutos	Cantidad liberada por tableta para tramadol dosis (100 mg)	para diclofenac dosis (50 mg)
30	25	0
120	25	0
240	65	22
360	77	31
420	81	35
600	91	42

Reivindicaciones

1.- Formas farmacéuticas de administración oral de tramadol, al menos parcialmente retardada, caracterizadas porque la proporción retardada de la sustancia activa farmacéutica está constituida por un compuesto formado ⁵⁷ *Terminios de resultados a obtener* in situ de tramadol y otro excipiente ácido y/o sustancia activa farmacéutica ácida con una solubilidad en agua ≤ 100 mg/ml.

2.- Formas de administración según la reivindicación 1, caracterizadas porque la solubilidad en agua es de ≤ 50 mg/ml, preferiblemente ≤ 30 mg/ml, con particular preferencia ≤ 10 mg/ml.

3.- Formas de administración según las reivindicaciones 1 ó 2, caracterizadas porque el tramadol para la preparación del compuesto formado in situ es su sal hidrosoluble, *Prep. H.* preferiblemente 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 una sal hidrosoluble farmacéuticamente tolerable de otro excipiente ácido o sustancia activa farmacéutica ácida.

5.- Formas de administración según la reivindicación 4, ¹ *Tramadol* caracterizadas porque como sal se utiliza la sal sódica de diclofenac, naproxen, ácido acetilsalicílico, ácido salicílico, ácido benzoico, sacarina, ciclámato o acesulfam.



00 64191

UD DE
E DE
ION

Radicación : 00264191 00000000
Fecha (AMD) : 2002-08-28 17:40:26
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRADO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
Folios: 42

DATOS DEL SOLICITANTE

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

No. de Identificación _____

Representante Legal (Persona Jurídica) JOSE ANTONIO LLOREDA

País de Domicilio Alemania

Departamento o Estado _____

Dirección Zieglerstrasse 6 D-52078 Aachen, Alemania

Ciudad Aachen Teléfono 0598 2 402 4002

(74) DATOS DEL APODERADO

Nombre JOSE ANTONIO LLOREDA

Dirección y Domicilio Calle 72 No. 5-83 Piso 6, Santafé de Bogotá, Colombia

Ciudad _____ Teléfono 326 42 70

DATOS DEL INVENTOR

(72) Nombre del Inventor(es) Dr Iris Ziegler y Dr. Johannes Bartholomäus.

Identificación Im Dickenbruch 6 D-52159 Rott-Roetgen, Alemania y In den Atzenbenden

Dirección 54 D-52080 Aachen, Alemania

Ciudad Root-Roetgen, Aachen. Teléfono 0598 2 402 4002

DATOS DE LA PATENTE DE INVENCION

(54) Título de la Invención "FORMAS FARMACEUTICAS DE ADMINISTRACION ORAL AL MENOS PARCIALMENTE RETARDADAS CUYA SUSTANCIA ACTIVA TRAMADOL SE ENCUENTRA AL MENOS PARCIALMENTE EN FORMA DE COMPUESTO FORMADO IN SITU CON UNA HIDROSOLUBILIDAD $\leq$ 100 MG/ML, Y PROCEDIMIENTOS PARA SU PREPARACION"

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

(33) País DE (32) Fecha 31-08-99 (31) No. Solicitud 19940944.7

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

(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL

A61K9/28⁽⁹⁾

Yum

RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCION

La invención se refiere a formas farmacéuticas de administración oral al menos parcialmente retardadas cuya sustancia activa farmacéutica tramadol se encuentra al menos parcialmente en forma de compuesto formado in situ con una hidrosolubilidad ≥ 100 mg/ml, y procedimientos para su preparación.

ANEXOS DE LA SOLICITUD

Certificado de Existencia y Representación Legal cuando el solicitante sea Persona Jurídica	☐
Los poderes debidamente otorgados, o mención de su protocolización ante la S.I.C. 18.684	☒
Recibo de la tasa respectiva \$608.000.00	☒
Recibo de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación	☐
Si se reivindica prioridad Andina:	
Copia dela primera solicitud	☐
Traducción oficial	☐
Si se reivindica prioridad Unionista:	
Copia certificada de la primera solicitud:	☐
Nota: Debe presentarse dentro de los tres (3) meses, contados a partir de la fecha de radicación de la solicitud posterior	
Traducción Simple	☒
Capítulo descriptivo	☒
Dibujos, planos necesarios	☐
Capítulo reivindicatorio	☒
Tarjeta archivo propietarios según formato	☒
Tarjeta archivo temático según formato	☒
Extracto para publicación según formato	☒
Arte final 12 x 12 cms. Y 6x6 cms	☐
Otros Documentos	☐
Nota: Anexo información sobre la fuente normativa de reciprocidad y petición Reconocimiento Personería	☒

SOLICITO LA CONCESIÓN DE LA PATENTE DE INVENCION Y DECLARO QUE LA INVENCION ES NUEVA Y DE MI PROPIEDAD

FIRMA

NOMBRE JOSE ANTONIO LLOREDA

C.C. 17.159.681 de Bogotá TP No. 10.784

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 49,289
FECHA : AGOSTO 9 DE 2000

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO
Radicacion : 00064191 00000000 Folios: 40
Fecha (AMD): 2000-08-28 17:40:26
Trasite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	SUCURSAL	CUENTA	No. PAGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	BOGOTA	050-00110-6	2879084	5,925,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	608,000.00
		TOTAL :	\$ 608,000.00

SON: SEISCIENTOS OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5 y 10
Conmutador: 334 12 21
Fax: 281 31 25
Santa Fe de Bogotá, D.C., Colombia

73

ANEXO

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

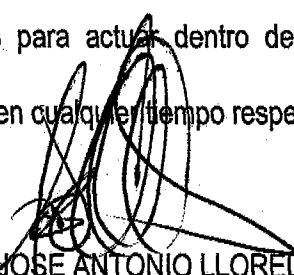
- a) En el Artículo 2 del Anexo 1C, Aspectos de los Derechos de Propiedad Intelectual relacionados con el Comercio, del Acuerdo por el cual se establece la "Organización Mundial de Comercio (OMC)" suscrito en Marruecos el 15 de abril de 1994. Este acuerdo fue aprobado por el Congreso de Colombia mediante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

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

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

ANEXO

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



JOSE ANTONIO LLORED A

T.P. No. 10.784

CODIGO 231

5
5

RESUMEN OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

La invención se refiere a formas farmacéuticas de administración oral al menos parcialmente retardadas cuya sustancia activa farmacéutica tramadol se encuentra al menos parcialmente en forma de compuesto formado in situ con una hidrosolubilidad $\leq$ 100 mg/ml, y procedimientos para su preparación.

La invención se refiere a formas de administración farmacéuticas orales al menos parcialmente retardadas, su agente activo farmacéutico tramadol en forma de compuesto formado al menos parcialmente in situ con una solubilidad en agua $\leq$ 100 mg/ml así como a procedimientos para su preparación.

La aplicación de sustancias activas farmacológicas en forma de preparaciones retardadas constituye para muchas de estas sustancias activas y en particular para sustancias activas analgésicas una mejora terapéutica.

El retardo permite disponer también para sustancias activas farmacológicas con un tiempo medio relativamente corto en el organismo de una preparación con efecto prolongado, permite evitar efectos secundarios manteniendo un nivel en sangre más uniforme y mejorar el mantenimiento de las prescripciones de dosificación por parte del paciente.

El retardo de sustancias activas farmacológicas puede obtenerse, por ejemplo, por la incrustación de las sustancias activas en una matriz retardante o por la aplicación de películas de revestimiento retardantes. El retardo de sustancias activas de alta solubilidad en agua, como por ejemplo clorhidrato de tramadol, que es un analgésico para combatir dolores intensos hasta muy intensos, con ayuda de películas de revestimiento, frecuentemente es complejo porque las películas de revestimiento para estas sustancias activas

frecuentemente sólo constituyen una barrera de difusión insuficiente o porque la permeabilidad de estas películas de revestimiento se modifica durante el almacenaje (P.B. O'Donnel, 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).

La preparación de composiciones con revestimientos de películas retardantes que se aplican a partir de dispersiones acuosas exige por lo tanto procedimientos de revestimiento complejos con películas de varias capas o lentos procedimientos de templado, como se los describe en las patentes de Estados Unidos 5.645.858, 5.580.578, 5.681.585, 5.472.712 y en las publicaciones K. Bauer, "Coated Pharmaceutical Dosage Forms", medpharm Scientific Publishers, Stuttgart 1998, B. Sutter, Dissertation, Universität Dusseldorf, 1987 o en F. N. Christensen, Proceed. Intern. Symp. Contr. Rel. Biact. Mater. 17, 124, 1990.

El retardo de las sustancias activas farmacéuticas también puede lograrse disminuyendo su solubilidad, por ejemplo formando sales difícilmente solubles (H. Sucker, Tecnología Farmacéutica, Editorial Georg Thieme, Stuttgart, New York 1991). Sin embargo, la utilización de estas sustancias difícilmente solubles en formas de administración

exige en parte procedimientos de preparación muy complejos para estas sales.

En consecuencia, la finalidad de la invención era la de proponer formas de administración que no adolezcan de estos inconvenientes del estado de la técnica.

Imprevisiblemente se ha hallado ahora que se logra esta finalidad ofreciendo formas farmacéuticas de administración oral del tramadol al menos parcialmente retardadas, cuya proporción retardada de sustancia activa existe como un compuesto formado in situ de tramadol y otra sustancia activa y/o excipiente con una solubilidad en agua ≤ 100 mg/ml.

Preferiblemente la solubilidad en agua del compuesto formado in situ es ≤ 50 mg/ml, preferiblemente ≤ 30 mg/ml y con particular preferencia ≤ 10 mg/ml.

Para la preparación del compuesto formado in situ la sustancia activa tramadol preferiblemente en forma de sal hidrosoluble, y con particular preferencia como clorhidrato de tramadol, se hace reaccionar con una sal hidrosoluble farmacéuticamente tolerable de otra sustancia activa ácida o excipiente farmacéutico ácido que forma con el tramadol un compuesto con una hidrosolubilidad ≤ 100 mg/ml, preferiblemente ≤ 50 mg/ml y con particular preferencia ≤ 30 mg/ml y especialmente ≤ 10 mg/ml. Estos compuestos se clasifican como difícilmente solubles en agua.

La formación in situ de acuerdo con la presente invención significa que el tramadol o su sal hidrosoluble, en la fabricación de las formas de administración según la invención preferiblemente se mezcla con otra sustancia farmacéutica ácida o excipiente ácido o sus correspondientes sales hidrosolubles, se humedece varias veces, eventualmente se extruye o se formula con otro aporte de energía.

Como sal hidrosoluble de la otra sustancia farmacéutica ácida y/o excipiente ácido biológicamente tolerable para la preparación del compuesto de tramadol formado in situ, se utiliza preferiblemente la sal sódica de diclofenac, naproxen, ácido acetilsalicílico, ácido salicílico, ácido benzoico o sacarina, ciclamato o acesulfam.

Las formas farmacéuticas de administración oral retardadas según la presente invención pueden contener la componente tramadol y la sustancia activa farmacéutica y/o excipiente adicional en cualquier relación molar relativa.

En una modalidad de realización preferida de las formas de administración según la invención, la componente tramadol se encuentra en exceso y se libera con al menos dos velocidades distintas. Esto significa que, además de la liberación retardada del tramadol del compuesto formado in situ, una parte de la sustancia activa se libera rápidamente como dosis inicial.

En otra modalidad de realización preferida de las formas

de administración de la invención la componente tramadol y el excipiente o sustancia farmacéutica ácida adicional se encuentran en cantidades equimolares en calidad del compuesto difícilmente soluble formado in situ. De esta manera se logra que las dos sustancias activas o la sustancia activa y el excipiente, a pesar de su solubilidad en agua original eventualmente distinta, se liberan en forma retardada con la misma velocidad.

En una modalidad de realización particularmente preferida de las formas de administración de la invención se han hecho reaccionar clorhidrato de tramadol y diclofenac sódico in situ para formar un compuesto difícilmente soluble con una hidrosolubilidad $\leq 0,3$ mg/ml. Preferiblemente, la relación ponderal de tramadol a diclofenac en esta forma de administración según la invención es de 0,5:1 hasta 4:1, preferiblemente 1:1 hasta 2:1. Preferiblemente se utiliza tramadol en exceso con relación al diclofenac con el cual se hace reaccionar in situ, de manera que estas formas de administración presentan una dosis inicial de tramadol de rápida liberación y una liberación de tramadol y diclofenac con la misma velocidad. Por la combinación con la sustancia activa inmediatamente liberada en forma de dosis inicial puede obtenerse un rápido alivio del dolor. La lenta liberación de la sustancia activa de la forma retardada permite luego mantener el efecto analgésico durante un tiempo

prolongado.

Otras formas de administración retardadas según la invención contienen un compuesto formado in situ constituido de cantidades equimolares de las sustancias activas tramadol y diclofenac de manera que la proporción total de cada sustancia activa se libera en forma retardada con la misma velocidad.

Las formas farmacéuticas de administración oral al menos parcialmente retardadas según la invención se presentan preferiblemente en forma de múltiples partículas, con particular preferencia como granulado, micropartículas, microtabletas o pellas, y con particular preferencia como pellas y eventualmente cargados en cápsulas. Las pellas están preparadas preferiblemente por extrusión y esferonización y tienen preferiblemente un diámetro de 0,1 a 3 mm. Las formas de administración de la invención también pueden estar formuladas como grageas o tabletas, preferiblemente tabletas de rápida disgregación. Las tabletas pueden estar constituidas de pellas comprimidas que se descomponen en forma particularmente rápida.

Otra ventaja de las formas de administración de la invención consiste en que el retardo del tramadol ya se logra durante la preparación de la forma de administración debido a la formación in situ de un compuesto con una solubilidad en agua ≤ 100 mg/ml de tramadol y otra sustancia activa o

excipiente sin la utilización de una matriz retardante y/o un revestimiento retardante.

Las formas de administración farmacéuticas de la invención presentan preferiblemente al menos un revestimiento resistente al jugo gástrico que se disuelve en función del pH. Mediante este revestimiento se logra que pasen sin disolverse por el tracto gástrico y que las sustancias activas y/o excipientes recién llegan a una liberación controlada en el tracto intestinal. El revestimiento resistente a jugo gástrico puede ser aplicado a partir de una solución o dispersión acuosa y/o de una solución orgánica. Preferiblemente el revestimiento resistente a jugo gástrico se disuelve a pH entre 5 y 7.

El revestimiento resistente a jugo gástrico consiste preferiblemente en goma laca, copolímero acrilato de etilo/ácido polimetacrílico o copolímero de ácido metacrílico/acrilato de metilo/metacrilato de metilo o copolímeros de ácido metacrílico/metacrilato de metilo, acetato-succinato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato-ftalato de celulosa, acetato-ftalato de polivinilo, ftalato hidroxipropilmetilcelulosa y/o acetato-trimelitato de celulosa.

Un retardo que supere el retardo producido por reacción in situ y por lo tanto otra modificación de la liberación de la sustancia activa tramadol y de las eventuales otras

sustancias activas puede realizarse mediante métodos convencionales.

Preferiblemente puede obtenerse otro retardo con ayuda de revestimientos retardantes. Los revestimientos retardantes adecuados comprenden ceras o polímeros insolubles en agua, como por ejemplo resinas acrílicas, preferiblemente poliacrilatos o polimetacrilatos, o celulosas insolubles en agua, preferiblemente etilcelulosa. Estos materiales son conocidos en el estado de la técnica, por ejemplo Bauer, Lehmann, Osterwald, Rothgang "Formas medicamentosas revestidas", Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart, Alemania, 1988, página 69 y siguientes, incorporada en la presente como referencia.

Además de los polímeros insolubles en agua para regular la velocidad de liberación de las sustancias activas, los revestimientos retardantes pueden contener eventualmente polímeros hidrosolubles no retardantes en cantidades hasta 30% en peso, tales como polivinilpirrolidona o celulosas hidrosolubles, preferiblemente hidroxipropilmetilcelulosa o hidroxipropilcelulosa y/o formadores hidrófilos de poros tales como sacarosa, cloruro de sodio o manitol y/o los plastificantes convencionales.

También preferiblemente las formas de administración según la invención pueden contener para un retardo adicional el compuesto de tramadol difícilmente soluble formado in situ

14
14

dentro de una matriz retardante, preferiblemente en forma uniformemente distribuida.

Como materiales para la matriz pueden utilizarse materiales hidrófilos fisiológicamente tolerables conocidos a peritos en estas artes. Preferiblemente se utilizan polímeros como materiales de matriz hidrófilos, con particular preferencia éteres de celulosa, ésteres de celulosa y/o resinas acrílicas. Con particular preferencia se utilizan como materiales de matriz etilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroximetilcelulosa ácido poliacrílico, ácido polimetacrílico y/o sus derivados tales como sales, amidas o ésteres.

También se prefieren materiales de matriz de materiales hidrófugos tales como polímeros hidrófugos, ceras, grasas, ácidos grasos de cadena larga, alcoholes grasos o los correspondientes ésteres o éteres o sus mezclas. Se prefieren particularmente como materiales hidrófugos los mono o diglicéridos de ácido graso $C_{12}-C_{30}$ y/o alcoholes grasos $C_{12}-C_{30}$ y/o ceras o sus mezclas.

También es posible utilizar como materiales de matriz retardantes mezclas de los materiales hidrófilos e hidrófugos citados. Se prefiere regular la liberación de la sustancia activa de manera que las formas de administración de la invención deban ser ingeridas a lo sumo dos veces y

preferiblemente solamente una vez por día. Los peritos en estas artes saben en base al efecto de los analgésicos cuál es la dosificación adecuada para obtener el efecto deseado.

Otra posibilidad de modificar la liberación de la sustancia activa tramadol y eventualmente otras sustancias activas en las formas de administración según la invención es la variación de su superficie y/o el uso de excipientes hidrófilos. El aumento de la superficie, por ejemplo por el uso de pellas más pequeñas, produce una liberación más rápida de la sustancia activa. Un aumento de la cantidad de auxiliares hidrófilos en el núcleo de las pellas, como por ejemplo lactosa, también produce una liberación más rápida de la o las sustancias activas.

Las formas de administración según la invención son adecuadas preferiblemente para combatir dolores y/o para tratar incontinencia urinaria, tos, reacciones inflamatorias y/o alérgicas, depresiones, abuso de drogas y/o alcohol, gastritis, diarrea, enfermedades cardiovasculares, enfermedades de las vías respiratorias, enfermedades psíquicas o epilepsia.

Otro objeto de la invención son procedimientos para la preparación de formas farmacéuticas de administración oral al menos parcialmente retardadas en las cuales el tramadol o su sal y otra sustancia activa farmacéutica ácida o excipiente ácido o sus respectivas sales hidrosolubles y eventualmente

otros excipientes son mezclados, varias veces humedecidos y formulados con aporte de energía.

La mezcla se humedece preferiblemente con medios acuosos, con particular preferencia con agua o soluciones acuosas de aglutinantes. El aporte de energía se efectúa preferiblemente en forma de presión y/o calor.

En una modalidad de realización preferida del procedimiento de la invención, la mezcla se somete a un múltiple humedecimiento y granulación y al menos una extrusión y eventualmente se realiza la formulación final.

Preferiblemente, después de cada etapa de humedecimiento y granulación se realiza una extrusión y/o secado de la muestra.

Preferiblemente, la mezcla después del múltiple humedecimiento, granulación, extrusión y/o secado se aglomera y eventualmente se comprime en forma de tabletas eventualmente después del agregado de otros excipientes. Preferiblemente se lleva a cabo una extrusión antes de la aglomeración.

En una modalidad de realización particularmente preferida del procedimiento de la invención, se granula la mezcla humedecida de las sales, se extruye, se humedece y granula nuevamente, se extruye y luego se esferoniza. En otra modalidad de realización particularmente preferida la mezcla humedecida se granula, se seca, se humedece nuevamente, se

granula, se extruye y luego se esferoniza.

Las pellas preferiblemente se proveen con un revestimiento resistente a jugo gástrico, antes de su compresión.

En una modalidad de realización particularmente preferida del procedimiento de la invención se utiliza para la preparación del compuesto formado in situ clorhidrato de tramadol y diclofenac sódico.

Cuando se lleva a cabo una formulación final de la forma de administración de la invención, esto puede tener lugar por métodos convencionales.

Las formas de administración de la invención pueden contener además y de acuerdo con la modalidad de realización y como otros componentes los aditivos y excipientes convencionales. Cuando las formas de administración de la invención tienen revestimientos, éstos pueden ser aplicados por procedimientos convencionales como por ejemplo grageado, rociado de soluciones, dispersiones o suspensiones, por proceso de fusión o aplicación de polvo.

Las formas de administración según la invención se distinguen imprevisiblemente por el hecho que la liberación de la sustancia activa tramadol y eventualmente otras sustancias activas de dichas formas de administración según la invención no es influenciada por una variación de las condiciones dentro de los límites habituales, como por

ejemplo por la concentración iónica de los tampones, la presencia de sustancias tensioactivas, la utilización de diversos tipos de tampones y/o diversas sollicitaciones mecánicas. Incluso después de almacenaje prolongado a temperaturas elevadas hasta 40°C no se modifican las velocidades de liberación de la o las sustancias activas de las formas de administración según la invención. Las formas de administración obtenidas tienen un perfil de liberación estable en almacenaje.

Esta liberación de las sustancias activas de las formas farmacéuticas de administración oral de la invención al menos parcialmente retardadas se produce según una cinética de liberación que de otra manera solamente puede lograrse por complejos sistemas matriciales. Imprevisiblemente se ha demostrado que el retardo de las sustancias activas farmacéuticas es posible sin el uso de los sistemas convencionales de retardo. Los perfiles de liberación pueden modelarse por la variación del tamaño de la forma medicamentosa y la incorporación de excipientes solubles manteniendo la velocidad de liberación común para ambas sustancias activas. Esta liberación de ambas sustancias activas a partir de los compuestos difícilmente solubles de tramadol y diclofenac preparados in situ se produce imprevisiblemente a pesar de su tamaño de partícula muy pequeño, en promedio $\leq 5 \mu\text{m}$, con el mismo retardo que la

liberación de las sales de tramadol y diclofenac preparadas por separado a partir de formas de administración idénticas pero con tamaño de partículas sustancialmente mayor, de aproximadamente 20 a 200 μm .

Como el retardo de la sustancia activa tramadol y las eventuales sustancias activas adicionales en las formas de administración según la invención pueden lograrse sin utilizar otros sistemas de retardo, éstas pueden prepararse en menor tiempo, con menor costo y con excelente reproducibilidad.

La solubilidad de los compuestos de tramadol y la correspondiente sustancia activa farmacéutica o excipiente ácido adicional se determina de la siguiente forma:

Se introduce en agua deionizada y a una temperatura de 25°C una cantidad de pellas preparadas según el procedimiento de la invención y carentes de revestimiento retardante y que contienen un compuesto de tramadol (1RS,2RS)-2-[(dimetilamino)metil]-1-(3-metoxifenil)-ciclohexanol y la correspondiente sustancia activa farmacéutica ácida o excipiente (correspondiente a aproximadamente 25 mg de pellas en 5 ml de agua deionizada) de manera que a esta temperatura se forma una solución saturada que incluso después de 24 horas de agitación (Vibrax, ajuste del baño de agitación = 1200 a 25°C) aún se hallaba saturada. El correspondiente intervalo de solubilización hasta saturación se determinó en

ensayos previos a base de sales de tramadol y la correspondiente sustancia activa farmacéutica ácida o excipiente preparados por separado.

Después de la sedimentación de la solución saturada se separa el sobrenadante claro mediante pipeta y se centrifuga a 3500 revoluciones por minuto durante 5 minutos.

Una parte del sobrenadante claro resultante se carga en probetas HPLC y se determina la concentración del compuesto de tramadol y el correspondiente excipiente o sustancia activa farmacéutica ácida en comparación con clorhidrato de tramadol como patrón.

El perfil de liberación de los preparados obtenidos en los ejemplos se determina de la siguiente manera:

Los preparados se ensayan ya sea en un aparato de canastilla giratoria (Ejemplos 1 a 6) o en un aparato de paleta giratoria (Ejemplo 7) según Farmacopea Europea a una temperatura de $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ y a una velocidad de rotación de 100 minutos^{-1} respectivamente 50 minutos^{-1} . En el ejemplo 1 se ensayó el preparado durante 10 horas, en el ejemplo 6 durante 5 horas y en el ejemplo 5 durante 4 horas en 900 ml de jugo intestinal sintético sin enzimas (pH 7,2). En los ejemplos 2 a 4 y 7 se ensayó el preparado primeramente durante 2 horas en 600 ml de jugo gástrico sintético sin enzimas (pH 1,2), y luego durante otras ocho horas en 900 ml de jugo intestinal sintético sin enzimas (pH 7,2). La cantidad de sustancia

21

activa liberada en cada instante se determinó por HPLC. Los valores y curvas indicados son promedios de tres ensayos cada uno.

La invención será ilustrada a continuación en base a los siguientes ejemplos no limitativos.

Ejemplo 1:

125 g de clorhidrato de tramadol, 125 g de diclofenac sódico y 250 g de celulosa microcristalina (denominación comercial Avicel PH 101, FMC) se mezclaron homogéneamente durante 10 minutos en una mezcladora Kenwood Chef y luego se granularon con una cantidad de agua suficiente para el humedecimiento.

La masa de granulado pegajosa y aterronada se extruyó luego en una extrusora NICA (tipo E140) con una matriz de extrusión de 1,0 mm. Mientras los cordones de extruido al principio aún eran extremadamente pegajosos, se produjo durante la extrusión la conversión a un extruido muy seco con plasticidad insuficiente para la esferonización subsiguiente. El extruido fue nuevamente humedecido y nuevamente granulado. El granulado resultante fue nuevamente extruido en extrusora NICA y el extruido húmedo fue luego esferonizado en esferonizador NICA (tipo S450) para dar pellas redondas de tamaño uniforme. Las pellas fueron secadas en estufa a una temperatura de aproximadamente 50°C y fraccionadas por tamizado, hallándose $\geq 90\%$ de las pellas dentro de la clase de tamizado deseada de 800 a 1250 μm .

Composición de las pellas:

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

La solubilidad en agua de la sustancia activa tramadol a partir del compuesto formado in situ, determinada para las pellas preparadas en la forma citada y por los métodos indicados, era de 0,36 mg/ml.

El perfil de liberación determinado por el método arriba citado era el siguiente:

Tiempo en minutos	Cantidad liberada en mg de 200 mg de pellas	
	para tramadol	para diclofenac
30	10	7
120	18	15
300	26	24
600	35	33

Ejemplo 2:

200 mg de clorhidrato de tramadol, 100 g de diclofenac sódico, 22 g de ácido succínico pulverizado y 332 g de celulosa microcristalina (Avicel PH 101, FMC) se mezclaron homogéneamente durante 10 minutos en mezcladora Kenwood Chef y se convirtieron en pellas en forma análoga al ejemplo 1.

Composición de las pellas

~~23~~
23

Clorhidrato de tramadol	100 mg
Diclofenac sódico	50 mg
Acido succínico pulverulento	11 mg
<u>Celulosa microcristalina (Avicel PH 101, FMC)</u>	<u>166 mg</u>
	327 mg

Luego 500 g de las pellas, clasificadas en capa fluidizada a una temperatura de aire aportado de 40°C, se recubrieron con una solución acuosa de goma laca con un aumento de peso de 5% en peso de goma laca con relación al peso de las pellas para formar un revestimiento resistente a jugo gástrico.

Película para revestimiento para 500 g de pellas

Solución de goma laca acuosa ASL 125

(20% de sólidos, Marchand & Cie) 125 g

Citrato de trietilo 1,25 g

Agua 136,25 g

El perfil de liberación determinado en la forma arriba indicada era el siguiente:

Tiempo en minutos	Cantidad liberada en	
	mg de 344 mg de pellas	
	para tramadol	para diclofenac

~~29~~
28

120	0	0
240	61	10
480	76	25
600	84	28

Ejemplo 3:

1,25 kg de clorhidrato de tramadol, 1,25 kg de diclofenac sódico, 1,0 kg de monohidrato de lactosa, 0,75 kg de celulosa microcristalina (Avicel PH 101, FMC) y 0,75 kg de celulosa microcristalina coloidal (Avicel RC 591, FMC) fueron mezclados en una mezcladora Diosna (tipo P25) y granulados. La preparación de las pellas se efectúa análogamente en el ejemplo 1 con las siguientes modificaciones. El granulado húmedo pegajoso no fue extruido después de la granulación sino que fue directamente extendido sobre chapas de secado recubiertas con película y calentado durante 20 minutos en estufa a 50 a 70°C evitando pérdida de humedad. Luego el granulado fue nuevamente humedecido y granulado. La extrusión se llevó a cabo en extrusora NICA tipo E140 con una matriz de extrusión de 0,8 mm. La esferonización del extruido se llevó a cabo en esferonizador NICA tipo S450. Después de secar las pellas en estufa, éstas fueron clasificadas obteniéndose > 90% de las pellas dentro de la clasificación de tamiz deseada entre 0,63 y 1,0 mm.

Composición de las pellas

Clorhidrato de tramadol	75 mg
Diclofenac sódico	75 mg
Monohidrato de lactosa	60 mg
Celulosa microcristalina (Avicel PH 101, FMC)	45 mg
<u>Celulosa microcristalina coloidal (Avicel RC 591, FMC)</u>	<u>45 mg</u>
	300 mg

5 kg de las pellas fueron revestidas en una paila de Hüttlin a una temperatura de aire aportado de 40°C con 21% en peso de Eudragit L-55 con relación al peso total de las pellas, con una dispersión acuosa de la siguiente composición.

Película de revestimiento para 5 kg de pellas

Eudragit L30D-55 (Röhm,	3500 g
Dispersión acuosa al 30% de copolímero de ácido polimetacrílico/acrilato de etilo 1:1	
Eudragit NE30 D (Röhm,	315 g
Dispersión acuosa al 30% de copolímero de poliacrilato de etilo metacrilato de etilo	
Citrato de trietilo	175 g
Talco micronizado	262,5 g
Agua	3657,5 g

Composición de las cápsulas

400 mg de las pellas revestidas fueron cargadas conjuntamente con 46 mg de pellas de dosis inicial de tramadol

26
26

(correspondiente a 25 mg de clorhidrato de tramadol, 10,5 mg Avicel PH 105 y 10,5 mg I-HPC LH31) en una máquina encapsuladora Zanasi E6 con dos estaciones de dosificación de pellas, en cápsulas de gelatina dura de tamaño 0.

El perfil de liberación determinado en la forma precedentemente indicada fue el siguiente:

Tiempo en minutos	Cantidad liberada en mg por cápsula para	
	tramadol (dosis 100 mg)	para diclofenac (dosis 75 mg)
30	25	0
120	28	0
240	56	29
480	79	50
600	85	56

Ejemplo 4:

1,5 kg de clorhidrato de tramadol, 1,0 kg de diclofenac sódico, 1,0 kg de monohidrato de lactosa, 0,75 kg de celulosa microcristalina (Avicel PH 101, FMC) y 0,75 kg de celulosa microcristalina coloidal (Avicel RC 591, FMC) fueron mezclados en una mezcladora Diosna (tipo P25) y granulados. La preparación de las pellas se efectúa según lo indicado en el ejemplo 3 con las siguientes modificaciones. La reacción del diclofenac sódico con el clorhidrato de tramadol se

produjo directamente después de la primera granulación en la mezcladora por calentamiento de la camisa a una temperatura de 70°C durante 30 minutos activándose algunas veces durante corto tiempo las paletas agitadoras. Después de la reacción se llevó a cabo directamente una segunda granulación sin vaciado.

Composición de las pellas

Clorhidrato de tramadol ✓	75 mg
Diclofenac sódico	50 mg
Monohidrato de lactosa	50 mg
Celulosa microcristalina (Avicel PH 101, FMC)	37,5mg
<u>Celulosa microcristalina coloidal (Avicel RC 591, FMC)</u>	<u>37,5mg</u>
	250 mg

5 kg de pellas fueron revestidas en una paila de Hüttlin, con una temperatura de aire de aporte de 40°C, con 22% en peso de Eudragit L-55 con relación al peso total de las pellas, mediante una dispersión acuosa de la siguiente composición.

Película de revestimiento para 5 kg de pellas

Eudragit L30D-55 (Röhm,	3667 g
Dispersión acuosa al 30% de copolímero de ácido polimetacrílico/acrilato de etilo 1:1	
Citrato de trietilo	220 g
Talco micronizado	550 g
Agua	4913,5 g

Composición de las cápsulas

348 mg de pellas revestidas fueron cargadas conjuntamente con 46 mg de pellas de dosis inicial de tramadol (correspondientes a 25 mg de clorhidrato de tramadol, 10,5 mg Avicel PH 105 y 10,5 mg I-HPC LH31) en una máquina encapsuladora Zanasi E6 con dos estaciones de dosificación de pellas, en cápsulas de gelatina dura de tamaño 0.

El perfil de liberación determinado en la forma precedentemente indicada fue el siguiente:

Tiempo en minutos	Cantidad liberada en mg por cápsula para	
	tramadol (dosis 100 mg)	para diclofenac (dosis 50 mg)
30	27	0
120	32	0
240	78	24
480	94	40
600	99	45

Ejemplo 5:

100 g de clorhidrato de tramadol, 69 g de sacarina sódica y 169 g de celulosa microcristalina (Avicel PH 101, FMC) fueron mezclados homogéneamente durante 10 minutos en una mezcladora Kenwood Chef y luego fueron procesados según el ejemplo 1 para dar pellas.

Composición de las pellas

Clorhidrato de tramadol	100 mg
Sacarina sódica	69 mg
<u>Celulosa microcristalina (Avicel PH 101, FMC)</u>	<u>169 mg</u>
	338 mg

El perfil de liberación determinado en la forma precedente era el siguiente:

Tiempo en minutos	Proporción liberada en % para tramadol
30	84
120	100
240	104

Ejemplo 6:

100 g de clorhidrato de tramadol, 84 g de naproxen sódico y 184 g de celulosa microcristalina (Avicel PH 101, FMC) fueron mezclados homogéneamente durante 10 minutos en una mezcladora Kenwood Chef y luego fueron procesados según el ejemplo 1 para dar pellas.

Composición de las pellas

Clorhidrato de tramadol	100 mg
Naproxen sódico	84 mg
<u>Celulosa microcristalina (Avicel PH 101, FMC)</u>	<u>184 mg</u>
	368 mg

El perfil de liberación determinado en la forma arriba indicada era el siguiente:

Tiempo en minutos	Proporción liberada en %	
	para tramadol	para naproxen
30	72	55
120	91	88
240	101	100
300	102	102

Ejemplo 7:

1,5 kg de clorhidrato de tramadol, 1,0 kg de diclofenac sódico y 1,0 kg de monohidrato de lactosa, 0,75 kg de celulosa microcristalina (Avicel PH 101, FMC) y 0,75 kg de celulosa microcristalina coloidal (Avicel RC 591, FMC) fueron mezclados homogéneamente durante 10 minutos en una mezcladora Diosna tipo P 25 y procesados según el ejemplo 3 para dar pellas.

Composición de las pellas

Clorhidrato de tramadol	75 mg
Diclofenac sódico	50 mg
Monohidrato de lactosa	50 mg
Celulosa microcristalina (Avicel PH 101, FMC)	37,5 mg
Celulosa microcristalina coloidal (Avicel RC591, FMC)	37,5 mg
	250 mg

Luego, 5 kg de las pellas fueron revestidas en una paila de Hüttlin a una temperatura de aire de aporte de 40°C con 21% en peso de Eudragit L-55 con relación al peso total de

las pellas y con la siguiente composición a partir de la dispersión acuosa.

Película de revestimiento para 5 kg de pellas

Eudragit L30D-55 (Röhm,	3500 g
Dispersión acuosa al 30% de copolímero de ácido polimetacrílico/acrilato de etilo 1:1	
Eudragit FS30 D (Röhm,	350 g
Dispersión acuosa al 30% de copolímero de ácido polimetacrílico/acrilato de metilo/metacrilato de metilo	
Citrato de trietilo	210 g
Monoestearato de glicerilo (Cutina	
GMS, Henkel)	92,4 g
Agua	3134,6 g

A continuación 322,5 mg de pellas, correspondientes a una dosis de 75 mg de clorhidrato de tramadol y 50 mg de diclofenac sódico se mezclaron primeramente con 22,5 mg de polivinilpirrolidona transversalmente reticulada (Kollidon CL, BASF) y luego con 205,6 mg de celactosa (Meggle), 25 mg de clorhidrato de tramadol así como 1,4 mg de estearato de magnesio y comprimidos para dar tabletas oblongas de 7 x 14 mm con muesca de fractura y un peso de 577 mg. Estas en medio acuoso se disgregan nuevamente en las pellas individuales.

El perfil de liberación determinado en la forma arriba

32
30

indicada era el siguiente:

Tiempo en minutos	Cantidad liberada por	
	tableta para tramadol dosis (100 mg)	para diclofenac dosis (50 mg)
30	25	0
120	25	0
240	65	22
360	77	31
420	81	35
600	91	42

Reivindicaciones

1.- Formas farmacéuticas de administración oral de tramadol, al menos parcialmente retardada, caracterizadas porque la proporción retardada de la sustancia activa farmacéutica está constituida por un compuesto formado ⁵⁷ *Terminos de resultados a obtener* in situ de tramadol y otro excipiente ácido y/o sustancia activa farmacéutica ácida con una solubilidad en agua ≤ 100 mg/ml.

2.- Formas de administración según la reivindicación 1, caracterizadas porque la solubilidad en agua es de ≤ 50 mg/ml, preferiblemente ≤ 30 mg/ml, con particular preferencia ≤ 10 mg/ml.

3.- Formas de administración según las reivindicaciones 1 ó 2, caracterizadas porque el tramadol para la preparación del compuesto formado in situ es su sal hidrosoluble, *preferible*, preferiblemente 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 una sal hidrosoluble farmacéuticamente tolerable de otro excipiente ácido o sustancia activa farmacéutica ácida.

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, ciclámato o acesulfam. *1 tramadol*

6.- Formas de administración según una o varias de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizadas porque la componente tramadol se encuentra en exceso.]

7.- Formas de administración según la reivindicación 6, caracterizadas porque el tramadol se libera con al menos dos velocidades distintas. → 30 y 40 mg/h.

8.- Formas de administración según una de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizadas porque el tramadol y el excipiente ácido o la sustancia activa ácida se encuentran en cantidades equimolares como un compuesto formado in situ.

9.- Formas de administración según la reivindicación 8, caracterizadas porque el tramadol y el excipiente ácido o la sustancia activa ácida 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 para la formación in situ.

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 libera respectivamente la cantidad total de cada sustancia activa 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 pellas, preferiblemente como pellas 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.

16.- Formas de administración según a reivindicación 15, caracterizadas porque las tabletas están constituidas por pellas comprimidas.

17.- Formas de administración según una o varias de las reivindicaciones 1 a 16, caracterizadas porque tienen al menos un revestimiento resistente a jugo gástrico.

18.- Formas de administración según una o varias de las reivindicaciones 1 a 17, para combatir dolores.

19.- Formas de administración según una o varias de las reivindicaciones 1 a 17, para el tratamiento de incontinencia urinaria.

36
36

20.- Procedimiento de preparación de formas de administración oral al menos parcialmente retardadas según una de las reivindicaciones 1 a 19, caracterizado porque se mezclan tramadol y un excipiente ácido y/o una sustancia activa farmacéutica ácida o sus correspondientes sales hidrosolubles y eventualmente otros excipientes, se humedecen varias veces y se formulan con aporte de energía.

21.- Procedimiento según la reivindicación 20, caracterizado porque la mezcla se humedece con medios acuosos, preferiblemente agua o soluciones acuosas de aglutinantes.

22.- Procedimiento según las reivindicaciones 20 ó 21, caracterizado porque el aporte de energía se realiza en forma de presión y/o calor.

23.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 20 a 22, caracterizado porque la mezcla se somete a un múltiple humedecimiento y granulación y al menos una extrusión y luego se hace la formulación final.

24.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 20 a 22, caracterizado porque la mezcla después de múltiple humedecimiento, granulación, extrusión y/o secado es aglomerada en forma de pellas, eventualmente después de mezclar con otros excipientes.

25.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 20 a 23, caracterizado porque la mezcla humedecida es granulada,

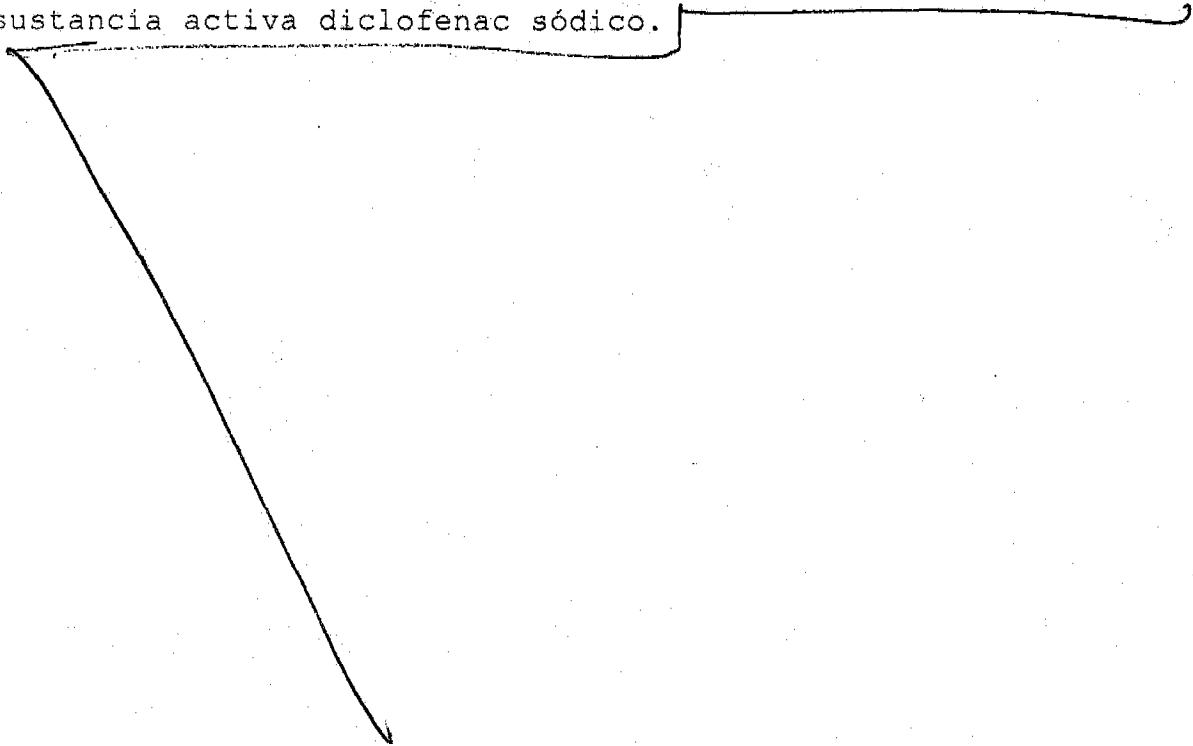
extruida, nuevamente humedecida y granulada, extruida y luego aglomerada en forma de pellas.

26.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 20 a 23, caracterizado porque la mezcla humedecida es granulada, secada, nuevamente humedecida y granulada, extruida y luego aglomerada en forma de pellas.

27.- Procedimiento según las reivindicaciones 20 a 26, caracterizado porque las pellas son comprimidas en forma de taletas.

28.- Procedimiento según la reivindicación 28, caracterizado porque las pellas son provistas con al menos un revestimiento resistente a jugo gástrico antes de la compresión.

29.- Procedimiento según una o varias de las reivindicaciones 20 a 28, caracterizado porque como sal de tramadol se utiliza clorhidrato de tramadol y como otra sustancia activa diclofenac sódico.



(4) los folios 38 a 40 son feojos y el resto *800012*

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE

PATENTE DE INVENCION [☒]

MODELO DE UTILIDAD [☒]

- Nombre e identificación del Solicitante (1)
- Nombre e identificación del Inventor (1)
- Título o nombre de la Invención (1)
- Descripción (6)
- Reivindicaciones (33)
- Resumen (3)
- Comprobante de Pago (2)

- [☒]
- [☒]
- [☒]
- [☒]
- [☒]
- [☒]
- [☒]

COMPLETA [☒]

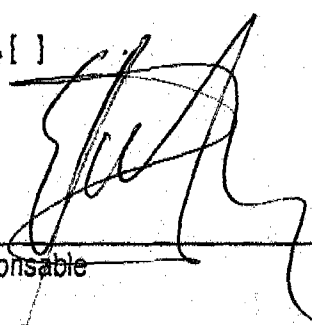
INCOMPLETA [☒]

DISEÑO INDUSTRIAL []

- Nombre e identificación del peticionario
- Nombre e identificación del inventor o diseñador
- Indicación del género de productos para los cuales debe utilizarse
- Representación gráfica
- Comprobante de pago

- []
- []
- []
- []
- []

COMPLETA []


Firma Responsable

INCOMPLETA []

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 00254191 00000000 Folios: 40
Fecha (AMD): 2000-08-28 17:40:26
Fecha: Trámite : 002 PATENTES D. 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES