

78
71

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 00064193 00000002

Folios: 121

Fecha (MIB): 2000-11-21 15:29:15

Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 329 COMPLETEN

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: P1.-GRÜNENTHAL GmbH.-Solicitud de Patente de Invención para "FORMAS DE ADMINISTRACIÓN DE TRAMADOL RETARDADAS MEDIANTE UN REVESTIMIENTO QUE CONTIENE LA SUSTANCIA ACTIVA TRAMADOL EN FORMA DE SACARINATO DE TRAMADOL ASÍ COMO EVENTUALMENTE OTROS EXCIPIENTES".-Clase A.61.-Expediente número 00-064.193.-

1. Me refiero a solicitud arriba nombrada de fecha 28 de Agosto de 2000.
2. Anexos me permito presentar a usted:
 - (1) Copias autenticas (3) de las primeras solicitudes de patente presentadas para el invento arriba nombrado respecto de la cual reclamo prioridad, a saber:
 - (a) Copia autentica debidamente certificada de la solicitud alemana número 19940740.1 de 31 de Agosto de 1999, junto con la traducción oficial No. 8018, correspondiente a las legalizaciones y reivindicaciones de dicho documento;
 - (b) Copia autentica debidamente certificada de la solicitud alemana número 19940944.7 de 31 de Agosto de 1999, junto con la traducción oficial No. 8019, correspondiente a las legalizaciones y reivindicaciones de dicho documento; y
 - (c) Copia autentica debidamente certificada de la solicitud alemana número 10023899.5 de 16 de Mayo de 2000, junto con la traducción Oficial No. 7953, correspondiente a las legalizaciones y reivindicaciones de dicho documento;
 - (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 solicitudes alemanas número 19940740.1, 19940944.7 y 10023699.5, respecto de las cuales se reivindica prioridad en el presente caso;

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

Señor Superintendente,



JOSE ANTONIO LLOREDA

T.P. 10.784

Código 231

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

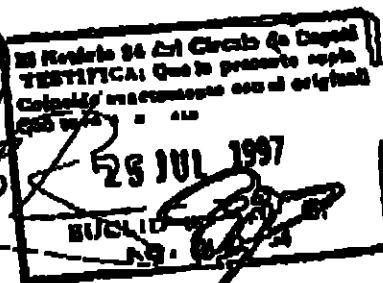
CERTIFICA

Que, revisados los registros que se llevan en la oficina de legalizaciones aparece la firma de la señora **LUZ ARRIAGA DE HERBER** como traductora e intérprete oficial para los idiomas **ALEMAN ESPANOL, ESPANOL ALEMAN** según resolución No. 509 de 1 de marzo de 1978

La anterior certificación se expide a solicitud de quien se identificó con cédula de extranjería 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



TRADUCCION OFICIAL NO. 8018

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

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

REPUBLICA FEDERAL DE ALEMANIA**Certificación de prioridad sobre la presentación
de una solicitud de patente**

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

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

Munich, 21 de septiembre 2000
Oficina Alemana de Marcas y Patentes
El Presidente
(p.e.) Fdo.: firma ilegible
Dzierzon

(Cinta y sello de oblea)

C-GR 2910

LUZ ARRIAGA DE HERBER
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL

[Firma]
Resolución No. 699 Minjusticia

Reivindicaciones

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

C-GR 2910

LUZ ARRIAGA DE HERBER
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
f. ber
Resolución No. 609 Mmyusúche

85
76

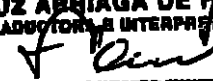
6. Empleo de al menos una sal de tramadol según una de las reivindicaciones 1 a 3, para la preparación de un medicamento para combatir el dolor.
7. Empleo de al menos una sal de tramadol según una de las reivindicaciones 1 a 3, para la preparación un medicamento para tratar la incontinencia urinaria.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

82
77

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

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

C-GR 2910

LUZ ABRIAGA DE HERBER
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL

Resolución No.699 Minjusticia

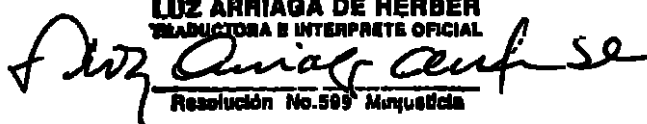
21. Formas de administración según la reivindicación 18, caracterizadas porque están formuladas como gel, goma de mascar, jugo, preferiblemente jugo oleoso o acuoso, o como spray, preferiblemente como spray sublingual.

22. Formas de administración según una o varias de las reivindicaciones 18 a 20, caracterizadas porque tienen al menos una matriz retardante.

23. Formas de administración según una o varias de las reivindicaciones 18 a 20 ó 22, caracterizadas porque tienen al menos un revestimiento retardante.

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

Bogotá, 15 de noviembre 2000.


LUZ ARRIAGA DE HERBER
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
Resolución No.569 Managua

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND85
- 80**Prioritätsbescheinigung über die Einreichung
einer Patentanmeldung**

Aktenzeichen: 199 40 740.1 ✓

Anmeldetag: 31. August 1999 ✓

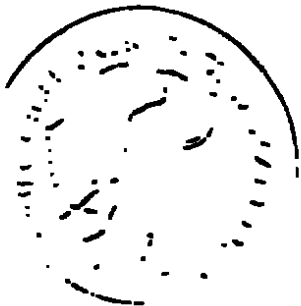
Anmelder/Inhaber: Grünenthal GmbH, Aachen/DE

Bezeichnung: Pharmazeutische Salze

IPC: A 61 K, A 61 P



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



München, den 21. September 2000
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

Dzierzon

Pharmazeutische Salze

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Beispiel 1:

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

Beispiel 2:

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

Beispiel 3:

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

Beispiel 4:

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

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

Beispiel 5:

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

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

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

Beispiel 6:

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

Beispiel 7:

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

Beispiel 8:

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

Patentansprüche

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

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

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

QA

Zusammenfassung:

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

Grünenthal
00.064.193
1
100
95

TRADUCCION OFICIAL NO. 8019

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, 28 de septiembre 2000
Oficina Alemana de Marcas y Patentes
El Presidente
(p.e.) Fdo.: firma ilegible
Dzierzon

(Cinta y sello de oblea)

G2909
GR1999/8

LUZ ARRIAGA DE HEA BER
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
[Firma]
Resolución No.599 Minjusticia

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

G2909
GR1999/8

LUZ ARRIAGA DE VERBER
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
[Firma]
Resolución No. 688 Minjusticia

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.

G2909
GR1999/8

LUZ ABUAGA DE HERBER
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
f. Abuaga
Resolución No. 888 Minjusticia

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.

G2909
GR1999/8

LUZ ARRIAGA DE HERBER
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
[Firma]
Resolución No. 500 Municipal

104
99

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.

G2909
GR1999/8

LUZ ARRAGA DE HERBER
TRADUCTORA e INTERPRETE OFICIAL
[Firma]
Resolución No 558 Anjujuch

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.

G2909
GR1999/8

LUX ARRIAGA DE HERBER
TRADUCTOR Y INTERPRETE OFICIAL
[Firma]
Resolución No.500 Minjusstia

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, 15 de noviembre 2000.

LIZ ARRIAGA DE HERBER
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
Liz Arriaga de Herber
Resolución No.599 Minjusticia



**Prioritätsbescheinigung über die Einreichung
einer Patentanmeldung**

Aktenzeichen: 189 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 Patentanmeldung.**

München, den 28. September 2000
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

Dietz



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 Temperverfahren, 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.

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, Mikrotabletten 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 Hilfstoff(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 Polymethacrylsäuremethylacrylatmethylemethacrylat Copolymer Polymethacrylsäuremethylmethacrylat Copolymeren, Hydroxypropylmethylcelluloseacetatsuccinat, Celluloseacetatphthalat,

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.

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.

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

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 ($\pm 0,5$ °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.

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.

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

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 $\geq 90\%$ 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:

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 Polyethylacrylatmethylmethacrylat 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 Hartgelatine kapseln 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

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.

Filmüberzug 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 Zanasi E6 Steckkapselmaschine mit 2 Pelletdosierstationen in Hartgelatinekapseln der Größe 0 gefüllt.

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

122
122

24.05.1999

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

120
123

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.

129
124

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 Polymethacrylsäuremethacrylatmethylmethacrylat Copolymer Triethylcitrat	350 g 210 g
Glycerinmonostearat (Cutina GMS, Henkel)	92,4 g
Wasser	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 (Meggle), 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

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.

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.

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.

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.

Grünenthal
00.064.193
130

TRADUCCION OFICIAL No. 7953

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 una certificación de prioridad sobre la presentación de una solicitud de patente alemana No. 100 23 699.5, escrita en alemán)

REPUBLICA FEDERAL DE ALEMANIA

Certificación de prioridad sobre la presentación
de una solicitud de patente

Expediente:	100 23 699.5
Fecha solicitud	16 de mayo 2000
Solicitante/titular	Grünenthal GmbH, Aachen/DE
Denominación:	Forma de administración retardada que contienen sacarinato de tramadol
Prioridad:	31.08.1999 DE 299 23 344.8 31.08.1999 DE 299 23 345.6
IPC:	A 61 K 31/135

100 23 699.5

Grünenthal
TRADUCTORA OFICIAL
Resolución Nr. 100 23 699.5

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

Munich, 7 de agosto 2000

Oficina Alemana de Marcas y Patentes

El Presidente

(p.e.) Fdo.: firma ilegible

Seiler

(Cinta y sello de oblea)

LUZ ASTRADA DE KERNER
TRADUCCION DE INTERPART/OFICIAL
F. Seiler
Resolución No. 198 de 1998

100 23 699.5

129
132
3

REIVINDICACIONES

1. Forma de administración de tramadol que tiene al menos un revestimiento retardante y que contienen la sustancia activa tramadol en forma de sacarinato de tramadol y eventualmente otros excipientes.
2. Forma de administración según la reivindicación 1, caracterizadas porque la sal, al menos en parte, ha sido formada in situ.
3. Forma de administración según la reivindicación 2, caracterizadas porque para la preparación de la sal se emplea una sal de tramadol hidrosoluble farmacéuticamente compatible, preferiblemente clorhidrato de tramadol y una sal hidrosoluble farmacéuticamente compatible de la sacarina, preferiblemente la sal sódica, potásica, cálcica o amónica, y con particular preferencia la sal sódica.
4. Forma de administración según una de las reivindicaciones 1 a 3 para aplicación oral.

100 23 699.5

FIJZ ANHAG. DE H. FUDON
CONDUCTORA, H. H. PALTE, OHL. 21
[Signature]
Resolución de H. H. FUDON

5. Forma de administración según la reivindicación 4, caracterizadas porque se encuentra en forma de tabletas, cápsulas o suspensiones.
6. Forma de administración según la reivindicación 4, caracterizada porque existe en forma de múltiples partículas, preferiblemente en forma de microtabletas, microcápsulas, micropellets, granulados, cristales de sustancia activa o pellets, eventualmente cargados en cápsulas o comprimidos en forma de tabletas o en líquido hidrófilo o lipófilo especialmente en forma de jarabes o dispersiones orales.
7. Forma de administración según la reivindicación 6, caracterizada porque los granulados o pellets tienen un tamaño en el rango de 0,1 a 3 mm, preferiblemente de 0,5 a 2 mm.
8. Forma de administración según la reivindicación 6, caracterizada porque las microtabletas tienen un diámetro de 0,5 a 5 mm, preferiblemente 1 a 3 mm, y con particular preferencia 1 a 2 mm.

9. Forma de administración según la reivindicación 6, caracterizada porque los cristales de sustancia activa, micropartículas, micropellets o microcápsulas tienen un diámetro de 10 μm a 1 mm, preferiblemente 15 μm a 0,5 mm, y con particular preferencia 30 μm a 200 μm .
10. Forma de administración según una de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizada porque el revestimiento retardante está basado en un polímero insoluble en agua natural, semisintético o sintético o grasa o alcohol graso o una mezcla de al menos dos de estos componentes.
11. Forma de administración según la reivindicación 10, caracterizada porque como polímero insoluble en agua se emplea un polimetacrilato, preferiblemente un polimetacrilato de (C_{1-4}) -alquilo, un polimetacrilato de (C_{1-4}) -dialquilamino- (C_{1-4}) -alquilo y/o sus copolímeros, preferiblemente un copolímero de acrilato de etilo/metacrilato de metilo con una relación molar de los monómeros de 2 : 1 (Eudragit NE30D®), un copolímero de acrilato de etilo/metacrilato de metilo/cloruro de metracrilato de etil-trimetilamonio con una relación

molar de los monómeros de 1 : 2 : 0,1 (Eudragit RS30D®) un copolímero de acrilato de etilo/metacrilato de metilo/cloruro de metacrilato de etiltrimetilamonio con una relación molar de los monómeros de 1 : 2 : 0,2 (Eudragit RS30D®) o una mezcla de al menos dos de estos polímeros.

12. Forma de administración según la reivindicación 10, caracterizada porque como polímeros insolubles en agua se emplean derivados de celulosa, preferiblemente alquilcelulosa y con particular preferencia etilcelulosa, o ésteres de celulosa, preferiblemente acetato de celulosa.
13. Forma de administración según las reivindicaciones 11 o 12, caracterizada porque los polímeros se emplean a partir de un medio acuoso, preferiblemente a partir de un látex acuoso o dispersiones de pseudolátex.
14. Forma de administración según la reivindicación 10, caracterizada porque como polímeros se emplea una mezcla de acetato de polivinilo y polivinilpirrolidona,

14
136

preferiblemente en forma de dispersiones acuosas de pseudolátex.

15. Forma de administración según la reivindicación 10, caracterizada porque como cera se emplea ceras de tipo cera carnauba o cera de abejas o monoestearato de glicerilo o behenato de glicerilo (Compritol ATO888®), ditripalmitoestearato de glicerilo (Precirol ATO5®), cera microcristalina o una mezcla de al menos de estos componentes, aplicado preferiblemente por fusión.
16. Forma de administración según una de las reivindicaciones 11 a 13, caracterizadas porque los polímeros se emplean en combinación con plastificantes convencionales.
17. Forma de administración según la reivindicación 16, caracterizadas porque como plastificante se emplea un diéster, lipófilo de ácido dicarboxílico alifático o aromático C₆-C₄₀ y un alcohol alifático con C₁-C₈, preferiblemente ftalato de dibutilo, ftalato de dietilo, sebacato de dibutilo o sebacato de dietilo, un éster hidrófilo o lipófilo de ácido cítrico, preferiblemente

100 23 699.5

REG. APT. G. D. P. E. R. U. E. N.
INDUSTRIA Y COMERCIO
F. Am
Resolución N.º 1.000.000

celulosa y/o resinas acrílicas, y con especial preferencia etilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroximetilcelulosa, ácido polimetacrílico y/o sus sales, amidas y/o ésteres.

21. Forma de administración según la reivindicación 19 o 20, caracterizada porque la matriz contiene como material de matriz hidrófugo, preferiblemente polímeros, ceras, grasas, ácidos grasos de cadena larga, alcoholes grasos o los correspondientes ésteres o éteres o sus mezclas, con particular preferencia mono o diglicéridos de ácidos grasos $C_{12}-C_{30}$ y/o alcoholes grasos $C_{12}-C_{30}$ y/o ceras o sus mezclas.
22. Forma de administración según una de las reivindicaciones 1 a 21, caracterizada porque contiene adicionalmente un revestimiento resistente al jugo gástrico.
23. Forma de administración según la reivindicación 22, caracterizada porque el revestimiento resistente a jug gástrico está compuesto por goma laca,

100 23 699.5

ESTADO DE SERBIEN
MINISTERIO DE SALUD
FARMACIA
Resolución No. 100 23 699.5

acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetatoftalato de celulosa o una mezcla de al menos dos de estos componentes, eventualmente también en combinación con polimetacrilatos, preferiblemente Eudragit NE30D® y/o Eudragit RL30D® y/o Eudragit RS30D®

100 23 699.5

DIRECTOR, FBI
 FROM: SAC, NEW YORK
 SUBJECT: [illegible]
 RE: [illegible]

~~145~~
140

25. Forma de administración según una de las reivindicaciones 1 a 24, caracterizada porque presenta para la sustancia activa tramadol un perfil de liberación retardado, estable en almacenamiento, inmediatamente después de su fabricación.
26. Forma de administración según una de las reivindicaciones 1 a 25, caracterizadas porque el revestimiento se aplica a partir de medios acuosos y no es templado después del secado habitual.
27. Forma de administración según una de las reivindicaciones 1 a 26 para una única aplicación diaria, caracterizada porque contiene de 10 a 1200 mg, preferiblemente de 20 a 1000 mg y con particular preferencia de 100 a 800 mg de tramadol.
28. Forma de administración según una de las reivindicaciones 1 a 26, para dos aplicaciones diarias, caracterizada porque contiene de 5 a 600 mg, preferiblemente de 10 a 500 mg, y con particular preferencia de 50 a 400 mg de tramadol.

100 23 699.5

100% ARRIVAL GUARANTEED
 SHADDOCKS, HILFEN & OTHERS
 [Signature]
 Telephone No 799 Lima 135

46
141

29. Forma de administración según una de las reivindicaciones 1 a 28 para combatir el dolor.
30. Forma de administración según una de las reivindicaciones 1 a 28 para el tratamiento de la incontinencia urinaria.
31. Forma de administración según una de las reivindicaciones 1 a 28 para el tratamiento de la tos.
32. Forma de administración según una de las reivindicaciones 1 a 28 para el tratamiento de las reacciones inflamatorias y/o alérgicas.
33. Forma de administración según una de las reivindicaciones 1 a 28 para el tratamiento de depresiones.
34. Forma de administración según una de las reivindicaciones 1 a 28 para el tratamiento del abuso de drogas y/o alcohol.

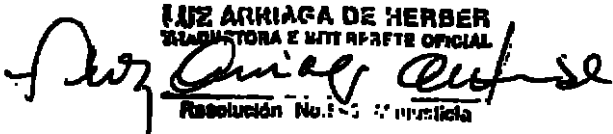
LUZ ANTIGUA DE CORDERO
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
Fau
Resolución 11.000.000.000.000.000

47
142

35. Forma de administración según una de las reivindicaciones 1 a 28 para el tratamiento de la gastritis.
36. Forma de administración según una de las reivindicaciones 1 a 28 para el tratamiento de la diarrea.
37. Forma de administración según una de las reivindicaciones 1 a 28 para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares.
38. Forma de administración según una de las reivindicaciones 1 a 28 para el tratamiento de enfermedades de las vías respiratorias.
39. Forma de administración según una de las reivindicaciones 1 a 28 para el tratamiento de enfermedades psíquicas.
40. Forma de administración según una de las reivindicaciones 1 a 28 para el tratamiento de la epilepsia.

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

Bogotá, 21 de octubre 2000.


LIZ ARRIAGA DE HERBER
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
Resolución No. 143 de 2000



**Prioritätsbescheinigung über die Einreichung
einer Patentanmeldung**

Aktenzeichen: 100 23 699.5

Anmeldetag: 16. Mai 2000

Anmelder/Inhaber: Grünenthal GmbH, Aachen/DE

Bezeichnung: Retardierte Darreichungsform enthaltend
Tramadolsaccharinat

Priorität: 31.08.1999 DE 299 23 344.8
31.08.1999 DE 299 23 345.6

IPC: A 61 K 31/135

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



München, den 7. August 2000
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

Siller

Siller

Retardierte Darreichungsform enthaltend Tramadolsaccharinat

Die vorliegende Erfindung betrifft eine durch einen Überzug retardierte Tramadol-Darreichungsform, die den Wirkstoff Tramadol als Tramadolsaccharinat sowie ggf. weitere Hilfsstoffe enthält.

Das sehr gut wasserlösliche Tramadolhydrochlorid - (1RS,2RS)-2-[[Dimethylamino)methyl]-1-(3-methoxyphenyl)-cyclohexanol-Hydrochlorid - wird häufig zur Bekämpfung starker und mittelstarker Schmerzen verwendet.

Die Applikation des Tramadolhydrochlorids in Form retardierter Zubereitungen stellt für diesen Wirkstoff eine Therapieverbesserung dar. Die Retardierung ermöglicht es, auch für diesen Wirkstoff mit einer relativ kurzen Halbwertszeit im Organismus, eine Zubereitung mit lang anhaltender Wirkung zur Verfügung zu stellen und durch gleichmäßigere Blutspiegel außerdem Nebenwirkungen zu vermindern sowie die Einhaltung der Dosierungsvorschrift bei den Patienten zu verbessern.

Die Retardierung des Wirkstoffes Tramadolhydrochlorid kann z.B. durch das Überziehen von Tramadolhydrochlorid-haltigen Arzneiformen mit retardierenden Filmüberzügen erreicht werden. Eine Retardierung dieses Wirkstoffes mit Hilfe von Filmüberzügen ist jedoch mit einem relativ hohen Aufwand verbunden, da Filmüberzüge aus wässrigen Überzugssystemen für solche sehr gut wasserlöslichen Wirkstoffe häufig nur eine unzureichende Diffusionsbarriere darstellen und sich die Permeabilität dieser Filmüberzüge für Tramadolhydrochlorid während der Lagerung meistens ändert (P.B. O'Donnell, J.W. McGlinity, „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. McGlinity, Marcel Decker, New York, Basel, Hong Kong 1997).

Die Herstellung dieser retardierten Tramadolhydrochlorid-Zubereitungen erfordert daher relativ aufwendige Überzugsverfahren mit mehrschichtigen Filmen oder zeitintensive Tempverfahren, 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 sowie 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. Sofern solche Überzüge aus organischen Lösungsmitteln aufgebracht werden, verteuert die damit verbundene Umwelt- und Lösungsmittelrückstandproblematik zusätzlich die Retardierung von Tramadolhydrochlorid.

Die der Erfindung zugrundeliegende Aufgabe bestand daher darin, eine mit Hilfe eines Überzugs retardierte Darreichungsform des Wirkstoffes Tramadol zur Verfügung zu stellen, die unmittelbar nach ihrer Herstellung ein lagerstabiles Wirkstoff-Freisetzungsprofil aufweist, ohne daß aufwendige und kostspielige Überzugsverfahren oder zeit- und daher kostenintensive Temperverfahren erforderlich sind.

Erfindungsgemäß wird diese Aufgabe durch die Bereitstellung einer mit einem retardierenden Überzug versehenen Darreichungsform gelöst, die den Wirkstoff Tramadol als Tramadolsaccharinat sowie ggf. weitere Hilfsstoffe enthält.

Die erfindungsgemäße, retardierte Darreichungsform zeigt überraschenderweise bereits unmittelbar nach ihrer Herstellung ein lagerstabiles Wirkstoff-Freisetzungsprofil, ohne daß eine sich an die übliche Trocknung anschließende Temperung des retardierenden Überzuges erforderlich ist.

Zur Herstellung des Tramadolsaccharinates wird das Tramadol - (1RS,2RS)-2-[(Dimethylamino)methyl]-1-(3-methoxyphenyl)-cyclohexanol - und/oder wenigstens ein entsprechendes, vorzugsweise wasserlösliches Salz mit Saccharin und/oder wenigstens einem, vorzugsweise wasserlöslichem Salz des Saccharins umgesetzt. Als Salz des Tramadols wird bevorzugt Tramadolhydrochlorid, als Salz des Saccharins bevorzugt dessen Natrium-, Kalium-, Kalzium- oder Ammoniumsalz, besonders bevorzugt dessen Natriumsalz eingesetzt.

Das Tramadolsaccharinat kann auch in situ gebildet werden.

In situ Bildung im Sinne der vorliegenden Erfindung bedeutet, daß ein leicht wasserlösliches Salz des Tramadols, vorzugsweise bei der Herstellung der erfindungsgemäßen Darreichungsform, mit einem wasserlöslichen Salz des Saccharins gemischt, angefeuchtet, gegebenenfalls extrudiert und unter sonstigem Energieeintrag, vorzugsweise unter Druck und/oder Erhitzen formuliert wird.

Zur in-situ Bildung des Tramadolsaccharinates kann das Tramadol als wasserlösliches, pharmazeutisch verträgliches Salz, bevorzugt als Tramadolhydrochlorid mit einem wasserlöslichen, pharmazeutisch verträglichen Salz des Saccharins, bevorzugt mit dessen Natrium-, Kalium-, Kalzium- oder Ammoniumsalz, besonders bevorzugt mit dessen Natriumsalz umgesetzt werden.

Die erfindungsgemäße, mit einem retardierenden Überzug versehene Darreichungsform eignet sich bevorzugt zur oralen Applikation.

In einer bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung liegt die erfindungsgemäße Darreichungsform in Form von Tabletten, Kapseln oder Suspensionen vor.

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung liegt die erfindungsgemäße Darreichungsform in multipartikulärer Form, vorzugsweise in Form von Mikrotabletten, Mikrokapselfn, Mikropellets, Granulaten, Wirkstoffkristallen oder Pellets, ggf. in Kapseln abgefüllt oder zu Tabletten verpreßt, oder in einer hydrophilen oder lipophilen Flüssigkeit, vorzugsweise homogen suspendiert, besonders bevorzugt in Form von Säften oder Oraldispersionen, vor.

Sofern die erfindungsgemäße Darreichungsform in Form von Granulaten oder Pellets vorliegt, können diese vorzugsweise eine Größe im Bereich von 0,1 bis 3 mm, besonders bevorzugt im Bereich von 0,5 bis 2 mm aufweisen.

Liegt die erfindungsgemäße Darreichungsform in Form von Mikrotabletten vor, können diese bevorzugt einen Durchmesser im Bereich von 0,5 bis 5 mm, besonders bevorzugt im Bereich von 1 bis 3 mm und ganz besonders bevorzugt im Bereich von 1 bis 2 mm aufweisen.

Liegt die erfindungsgemäße Darreichungsform in Form von Wirkstoffkristallen, Mikropartikeln, Mikropellets oder Mikrokapseln vor, so können diese bevorzugt einen Durchmesser im Bereich von 10 µm bis 1 mm, besonders bevorzugt im Bereich von 15 µm bis 0,5 mm und ganz besonders bevorzugt im Bereich von 30 µm bis 200 µm aufweisen.

Die erfindungsgemäße Darreichungsform kann außerdem je nach Ausführungsform als weitere Bestandteile die üblichen, dem Fachmann bekannten Hilfsstoffe enthalten.

Sofern die erfindungsgemäße Darreichungsform in Form von Tabletten oder Mikrotabletten vorliegt, können diese als weitere Hilfsstoffe vorzugsweise mikrokristalline Cellulose, Celluloseether, Lactose, Stärke und Stärkederivate, Zuckeralkohole, Calciumhydrogenphosphat sowie die üblichen, dem Fachmann bekannten Bindemittel, Fließregulationsmittel, Gleitmittel und gegebenenfalls Sprengmittel enthalten.

Liegt die erfindungsgemäße Darreichungsform in Form von Pellets, Granulaten oder Mikropellets vor, können diese als weitere Hilfsstoffe bevorzugt mikrokristalline Cellulose, Celluloseether, Lactose, Stärke und Stärkederivate, Zuckeralkohole, Calciumhydrogenphosphat, Fettalkohole, Ester des Glycerins oder Fettsäureester enthalten.

Liegt die erfindungsgemäße Darreichungsform in Form von Mikrokapseln oder Mikropartikeln vor, so können diese je nach Art des zu ihrer Herstellung eingesetzten Verfahrens die üblichen, dem Fachmann bekannten Hilfsstoffe enthalten.

Die Herstellung der verschiedenen Ausführungsformen der erfindungsgemäßen Darreichungsform kann nach den verschiedenen, dem Fachmann bekannten Methoden erfolgen.

Sofern die erfindungsgemäße Darreichungsform in Form von Tabletten vorliegt, können diese beispielsweise durch das Verpressen mittels Feucht-, Trocken-, oder Schmelzgranulation hergestellter Granulate oder durch direkte Tablettierung des Tramadolsaccharinates, ggf. mit weiteren Hilfsstoffen hergestellt werden. Desweiteren können die Tabletten durch Verpressen überzogener Pellets, Wirkstoffkristalle, Mikropartikel oder Mikrokapseln hergestellt werden.

Die erfindungsgemäße Darreichungsform in Form von Pellets kann durch Extrusion und Spheronisation, durch Aufbaupelletisierung oder durch Direktpelletisierung in einem hochtourigen Mischer oder in der Rotorwirbelschicht hergestellt werden. Besonders bevorzugt ist die Herstellung der Pellets durch Extrusion feuchter Massen und anschließender Spheronisation.

Die Herstellung von Mikrokapseln erfolgt nach üblichen Mikroverkapselungsverfahren, wie z.B. durch Sprühtrocknung, Sprüherstarrung oder Koazervation.

In einer bevorzugten Ausführungsform der erfindungsgemäßen Darreichungsform basiert der retardierende Überzug vorzugsweise auf einem wasserunlöslichen, gegebenenfalls modifizierten natürlichen und/oder synthetischen Polymeren oder auf einem natürlichen, halbsynthetischen oder synthetischen Wachs oder auf einem Fett oder einem Fettalkohol oder auf einem Gemisch aus wenigstens zwei der vorstehend genannten Komponenten.

Als wasserunlösliche Polymere werden zur Herstellung des retardierenden Überzugs der erfindungsgemäßen Darreichungsform vorzugsweise Poly(meth)acrylate, besonders bevorzugt Poly(C₁₋₄)-Alkyl(meth)acrylate, Poly(C₁₋₄)-dialkylamino-(C₁₋₄)alkyl(meth)acrylate und/oder deren Copolymere, ganz besonders bevorzugt Polyethylacrylatmethylmethacrylat-Copolymere mit einem molaren Verhältnis der jeweiligen Monomeren von 2 : 1 (Eudragit NE30D®), Polyethylacrylatmethylmethacrylat-trimethylammonioethylmethacrylatchlorid-

Copolymere mit einem molaren Verhältnis der jeweiligen Monomeren von 1 : 2 : 0,1 (Eudragit RS30D®),

Polyethylacrylatmethylmethacrylattrimethylammonioethylmethacrylatchlorid-

Copolymere mit einem molaren Verhältnis der jeweiligen Monomeren von 1 : 2 : 0,2 (Eudragit RL30D®) oder ein Gemisch aus wenigstens zwei dieser vorstehend genannten Polymeren eingesetzt. Diese Überzugsmaterialien sind als 30 Gew.-%-ige wäßrige Latexdispersionen am Markt erhältlich.

Ebenfalls bevorzugt können als wasserunlösliche Polymere zur Herstellung des retardierenden Überzugs der erfindungsgemäßen Darreichungsform Polyvinylacetate ggf. in Kombination mit weiteren Hilfsstoffen eingesetzt werden. Diese sind als wäßrige Dispersion enthaltend 27 Gew.-% Polyvinylacetat, 2,5 Gew.-% Povidon und 0,3 Gew.-% Natriumlaurylsulfat (Kollcoat SR 30 D®) am Markt erhältlich.

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform weisen die retardierenden Überzüge der erfindungsgemäßen Darreichungsform als wasserunlösliche Polymere Cellulosederivate, vorzugsweise Alkylcellulose wie z.B. Ethylcellulose oder Celluloseester, wie z.B. Celluloseacetat auf. Die Überzüge aus Ethylcellulose oder Celluloseacetat werden bevorzugt aus wäßriger Pseudolatexdispersion aufgebracht. Wäßrige Ethylcellulose-Pseudolatexdispersionen werden als 30 Gew.-%-ige Dispersion (Aquacoat®) oder als 25 Gew.-%-ige Dispersion (Surelease®) am Markt geführt.

Als natürliche, halbsynthetische oder synthetische Wachse, Fette bzw. Fettalkohole kann der retardierende Überzug der erfindungsgemäßen Darreichungsform vorzugsweise Carnaubawachs, Bienenwachs, Glycerinmonostearat, Glycerinmonobehenat (Compritol ATO888®), Glycerinditripalmitostearat (Precirol ATO5®), mikrokristallines Wachs, Cetylalkohol, Cetylstearylalkohol oder Gemische aus wenigstens zwei dieser Komponenten enthalten.

Sofern der retardierende Überzug auf einem wasserunlöslichen, gegebenenfalls modifizierten natürlichen und/oder synthetischen Polymeren basiert, kann dieser neben dem entsprechendem Polymer einen üblichen, dem Fachmann bekannten, physiologisch verträglichen Weichmacher aufweisen.

Geegnerte Weichmacher sind beispielsweise lipophile Diester aus einer aliphatischen oder aromatischen Dicarbonsäure mit C_6 - C_{40} und einem aliphatischen Alkohol mit C_1 - C_8 , wie z.B. Dibutylphthalat, Diethylphthalat, Dibutylsebacat oder Diethylsebacat, hydrophile oder lipophile Ester der Zitronensäure, wie z.B. Triethylcitrat, Tributylcitrat, Acetyltributylcitrat oder Acetyltriethylcitrat, Polyethylenglycole, Propylenglycol, Ester des Glycerins, wie z.B. Triacetin, Myvacet® (acetylierte Mono- und Diglyceride, $C_{23}H_{44}O_5$ bis $C_{25}H_{47}O_7$), mittelkettige Triglyceride (Miglyol®), Ölsäure oder Gemische aus wenigstens zwei der genannten Weichmacher.

Vorzugsweise enthält der retardierende Überzug der erfindungsgemäßen Darreichungsform den/die Weichmacher in Mengen von 5 bis 50 Gew.-%, besonders bevorzugt 10 bis 40 Gew.-% und ganz besonders bevorzugt 10 bis 30 Gew.-%, bezogen auf die Menge an des/der eingesetzten Polymer(en). In Einzelfällen, beispielsweise für Celluloseacetat können auch höhere Mengen an Weichmachern, vorzugsweise bis zu 110 Gew.-% eingesetzt werden.

Desweiteren kann der retardierende Überzug weitere übliche, dem Fachmann bekannte Hilfsstoffe, wie z.B. Gleitmittel, vorzugsweise Talkum oder Glycerinmonostearat, Farbpigmente, vorzugsweise Eisenoxide oder Titandioxid, oder Tenside, wie z.B. Tween 80® aufweisen.

Das unmittelbar nach der Herstellung der erfindungsgemäßen Darreichungsform erhaltene Freisetzungsprofil von Tramadol kann durch die üblichen, dem Fachmann bekannten Methoden, wie z.B. durch die Dicke des Überzugs oder durch den Einsatz weiterer Hilfsstoffe als Bestandteile des Überzugs eingestellt werden. Geeignete Hilfsstoffe sind beispielsweise hydrophile oder pH-abhängige Porenbildner, wie z.B. Natrium-Carboxymethylcellulose, Celluloseacetatphthalat, Hydroxypropylmethylcelluloseacetatsuccinat, Lactose, Polyethylenglykol oder Mannitol oder wasserlösliche Polymere, wie z.B. Polyvinylpyrrolidon oder wasserlösliche Cellulosen, vorzugsweise Hydroxypropylmethylcellulose oder Hydroxypropylcellulose.

Der retardierende Überzug kann auch unlösliche bzw. lipophile Hilfsstoffe, wie z.B. alkylisiertes Siliciumdioxid, das z.B. als Aerosil R972® am Markt geführt wird, oder Magnesiumstearat zur weiteren Verstärkung der Retardierung enthalten.

Die erfindungsgemäße Darreichungsform zur Freisetzung des Tramadolsaccharinates kann zusätzlich auch einen magensaftresistenten Überzug aufweisen, der sich pH-abhängig auflöst. Durch diesen Überzug kann erreicht werden, daß die erfindungsgemäße Darreichungsform den Magen trakt unaufgelöst passiert und das Tramadolsaccharinat erst im Darm trakt zur Freisetzung gelangt. Vorzugsweise löst sich der magensaftresistente Überzug bei einem pH-Wert zwischen 5 und 7,5 auf.

Der magensaftresistente Überzug besteht vorzugsweise aus

Polymethacrylsäuremethacrylat-Copolymeren mit einem molaren Verhältnis der jeweiligen Monomeren von 1 : 1 (Eudragit L®),

Polymethacrylsäuremethacrylat-Copolymeren mit einem molaren Verhältnis der jeweiligen Monomeren von 1 : 2 (Eudragit S®),

Polymethacrylsäureethylacrylat-Copolymeren mit einem molaren Verhältnis der jeweiligen Monomeren von 1 : 1 (Eudragit L30D-55®)

Polymethacrylsäuremethacrylatmethacrylat mit einem molaren Verhältnis der jeweiligen Monomeren von 7 : 3 : 1 (Eudragit FS®), Schellack

Hydroxypropylmethylcelluloseacetatsuccinate, Celluloseacetatphthalate oder einer Mischung aus wenigstens zwei dieser Komponenten, die ggf. auch in Kombination mit den vorstehend genannten wasserunlöslichen Poly(meth)acrylaten, vorzugsweise in Kombination mit Eudragit NE30D® und/oder Eudragit RL30D® und/oder Eudragit RS30D® eingesetzt werden können.

Die Überzüge der erfindungsgemäßen Darreichungsform können nach den üblichen, für den jeweiligen Überzug geeigneten, dem Fachmann bekannten Verfahren, wie z.B. durch Aufsprühen von Lösungen, Dispersionen oder Suspensionen, durch Schmelzverfahren oder durch Pulverauftragsverfahren aufgebracht werden. Die Lösungen, Dispersionen oder Suspensionen können in Form von wäßrigen oder organischen Lösungen oder Dispersionen eingesetzt werden. Dabei werden wäßrige Lösungen oder Dispersionen bevorzugt eingesetzt. Als organische Lösungsmittel oder Dispersionsmittel können Alkohole, beispielsweise Ethanol oder Isopropanol,

Ketone, wie z.B. Aceton, Ester, beispielsweise Ethylacetat, chlorierte Kohlenwasserstoffe, wie z.B. Dichlormethan verwendet werden, wobei Alkohole und Ketone bevorzugt eingesetzt werden. Es ist auch möglich Mischungen aus wenigstens zwei der vorstehend genannten Lösungsmittel einzusetzen. Diese Verfahren sind aus dem Stande der Technik, z.B. H. Sucker, Georg Thieme Verlag, 1991, Seiten 347 ff. bekannt. Sie werden hiermit als Referenz eingeführt und gelten somit als Teil der Offenbarung.

Sofern die erfindungsgemäße Darreichungsform in multipartikulärer Form vorliegt, wird der retardierende Überzug vorzugsweise aufgebracht, indem man die multipartikulären Formen enthaltend das Tramadolsaccharinat nach ihrer Herstellung mit den jeweiligen Polymeren und ggf. weiteren Hilfsstoffen aus wässrigen und/oder organischen Medien, vorzugsweise aus wässrigen Medien, mit Hilfe des Wirbelschichtverfahrens überzieht und den Überzug vorzugsweise gleichzeitig bei üblichen Temperaturen in der Wirbelschicht trocknet, vorzugsweise ohne den Überzug zu tempern. Vorzugsweise erfolgt die Trocknung des Überzuges für Poly(meth)acrylatüberzüge bei einer Zulufttemperatur im Bereich von 30 bis 50 °C, besonders bevorzugt im Bereich von 35 bis 45 °C.

Für Überzüge auf Cellulosebasis, wie z.B. Ethylcellulose oder Celluloseacetat erfolgt die Trocknung bevorzugt bei einer Temperatur im Bereich von 50 bis 80 °C, besonders bevorzugt im Bereich von 55 bis 65 °C.

Wachsüberzüge können durch Schmelzüberziehen in der Wirbelschicht aufgebracht werden und bei Temperaturen unterhalb des jeweiligen Schmelzbereiches nach dem Überziehen zur vollständigen Verfestigung abgekühlt werden. Das Aufbringen von Wachsüberzügen kann auch durch Aufsprühen von deren Lösungen in organischen Lösungsmitteln erfolgen.

Zur weiteren Modifizierung des Wirkstoff-Freisetzungsprofils kann die erfindungsgemäße, retardierte Darreichungsform das Tramadolsaccharinat 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 C₁₂-C₃₀-Fettsäuren und/oder C₁₂-C₃₀-Fettalkohole und/oder Wachse oder deren Gemische eingesetzt.

Es ist auch möglich, Mischungen der genannten hydrophilen und hydrophoben Materialien als retardierendes Matrixmaterial einzusetzen.

Die Herstellung der retardierenden Matrix kann nach den üblichen, dem Fachmann bekannten Methoden erfolgen.

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform enthält die erfindungsgemäße Darreichungsform den Wirkstoff Tramadol neben seiner retardierten Form auch in seiner unretardierten Form. Durch Kombination mit dem sofort freigesetzten Wirkstoff läßt sich eine hohe Initialdosis zur schnellen Schmerzlinderung erzielen. Die langsame Freisetzung aus der retardierten Form verhindert dann ein Abklingen der analgetischen Wirkung.

Die an den Patienten zu verabreichende Menge des Tramadols variiert z.B. in Abhängigkeit vom Gewicht des Patienten, von der Indikation sowie dem Schweregrad der Schmerzen bzw. der Erkrankung. Vorzugsweise wird die zu verabreichende Menge des Tramadols sowie dessen Freisetzung so eingestellt, daß eine Applikation höchstens zweimal, vorzugsweise nur einmal täglich erfolgen muß.

Bei einer einmaligen Applikation pro Tag enthält die erfindungsgemäße Darreichungsform bevorzugt 10 bis 1200 mg, besonders bevorzugt 20 bis 1000 mg und ganz besonders bevorzugt 100 bis 800 mg Tramadol.

Bei einer zweimaligen Applikation pro Tag enthält die erfindungsgemäße Darreichungsform vorzugsweise 5 bis 600 mg, besonders bevorzugt 10 bis 500 mg und ganz besonders bevorzugt 50 bis 400 mg Tramadol.

Vorzugsweise können die erfindungsgemäßen Darreichungsformen zur Bekämpfung von/Behandlung bei Schmerzen und/oder Harninkontinenz und/oder Husten und/oder inflammatorischen Reaktionen und/oder allergischen Reaktionen und/oder Depressionen und/oder Drogenmißbrauch und/oder Alkoholmißbrauch und/oder Gastritis und/oder Diarrhoe und/oder kardiovaskulären Erkrankungen und/oder Atemwegserkrankungen und/oder seelischen Erkrankungen und/oder Epilepsie, besonders bevorzugt zur Bekämpfung von/Behandlung bei Schmerzen und/oder Harninkontinenz und/oder Husten eingesetzt werden.

Die erfindungsgemäße Darreichungsform hat den Vorteil, daß sie bereits unmittelbar nach ihrer Herstellung ein lagerstabiles Wirkstoff-Freisetzungsprofil aufweist, ohne daß eine sich an die übliche Trocknung anschließende Temperung oder ein aufwendiges Überzugsverfahren erforderlich ist. Dies ermöglicht es, die Zeit und damit auch die Kosten für die Herstellung der erfindungsgemäßen Darreichungsform zu verringern.

Darüber hinaus erfolgt die Freisetzung des Wirkstoffes Tramadol aus der erfindungsgemäßen, mit einem aus wäßrigem Medium aufgetragenen, retardierenden Überzug versehenen Darreichungsform weit stärker retardiert als aus durch einen retardierenden Überzug retardierten Darreichungsformen, die den Wirkstoff Tramadol in Form des Tramadolhydrochlorids enthalten. Das Aufbringen des retardierenden Überzuges aus wäßrigem Medium hat weiterhin den Vorteil, daß eine aufwendige Rückgewinnung der organischen Lösemittel nicht erforderlich ist, und daß die erfindungsgemäßen Darreichungsformen keine Lösemittelrückstände mehr enthalten.

Desweiteren zeichnen sich die erfindungsgemäßen Darreichungsformen dadurch aus, daß die Freisetzung des Wirkstoffes Tramadol aus den erfindungsgemäßen Darreichungsformen durch eine Variation der Freisetzungsbedingungen im üblichen Rahmen, wie z.B. durch die Ionenkonzentrationen der Puffer, durch die Anwesenheit von oberflächenaktiven Substanzen oder durch unterschiedliche mechanische Belastung nicht beeinflußt wird.

Die Freisetzungsprofile der erfindungsgemäßen Darreichungsformen wurde wie folgt bestimmt:

Die erfindungsgemäße Darreichungsform wurde in der Körbchenapparatur oder der Blattrührerapparatur des Pharm. Eur. bei einer Temperatur des Freisetzungsmediums von $37 \pm 0,5$ °C bei einer Umdrehungsgeschwindigkeit von 100 Umdrehungen pro Minute bzw. 50 Umdrehungen pro Minute im Falle der Blattrührerapparatur 2 Stunden lang in 600 ml künstlichem Magensaft bei pH 1,2 geprüft. Anschließend wurde die Darreichungsform weitere 8 Stunden lang in 900 ml künstlichem Darmsaft bei pH 7,2 geprüft. Die jeweils zu einem Zeitpunkt freigesetzte Menge an Tramadolsaccharinat wurde mittels HPLC bestimmt. Die dargestellten Werte sind die Mittelwerte aus jeweils 3 Proben.

Im folgenden wird die Erfindung anhand der Beispiele 1 bis 11 erläutert. Diese Erläuterungen sind lediglich beispielhaft und schränken den allgemeinen Erfindungsgedanken nicht ein.

Beispiele:**Beispiel 1:****Herstellung der Pellets:**

2500 g Tramadolaccharinat und 2500 g mikrokristalline Cellulose (Avicel PH 105®, FMC) werden für 10 Minuten in einem Dlosna P25 Schnellmischer gemischt und anschließend mit 3300 g demineralisiertem Wasser für 10 Minuten granuliert. Das feuchte Granulat wird im NICA E140 Extruder mit einer 1,0 x 2,0 mm Extrusionsmatrize extrudiert und das feuchte Extrudat in Chargen von 2,7 kg im NICA Spheronizer 15 Minuten bei 800 Umdrehungen pro Minute (UPM) spheronisiert. Die Pellets werden anschließend über Nacht bei 50°C im Trockenschrank getrocknet. Die Ausbeute an Pellets mit einer Partikelgröße im Bereich von 800 bis 1250 µm beträgt über 90%.

Aufbringen des Überzuges:

3 kg dieser Pellets (800 - 1250 µm) werden in der Wirbelschicht (Hüttlin HKC05) mit einer wässrigen Dispersion der nachstehenden Zusammensetzung bei einer Produkttemperatur von 28 bis 30°C bis zu einer Gewichtszunahme von 16 Gew.-% (bezogen auf das Gewicht der Ausgangspellets) überzogen. Dieser Überzugsauftrag entspricht einem Polymerauftrag von 13 Gew.-% (bezogen auf das Gewicht der Ausgangspellets). Die Pellets werden anschließend 10 Minuten in der Wirbelschicht bei 45°C getrocknet.

Wässrige Dispersion für 3 kg Pellets:

Eudragit RS 30 D®	1049,0 g
Eudragit RL 30 D®	296,0 g
Triethylcitrat	80,7 g
Glycerinmonostearat	20,2 g
Tween 80®	1,9 g
<u>Demineralisiertes Wasser</u>	<u>1074,2 g</u>
Gesamt:	2522,0 g

157

345 mg mit Retardüberzug versehene Pellets enthalten 149 mg Tramadolsaccharinat, entsprechend einer Wirkstoffmenge von 100 mg Tramadolhydrochlorid.

Das Freisetzungsprofil wurde gemäß der oben angegebenen Methode in der Körbchenapparatur bestimmt und ist in der nachfolgenden Tabelle 1 sowie in Figur 3 wiedergegeben.

Tabelle 1:

Zeit (min)	Freigesetztes Tramadolsaccharinat in % der Gesamtdosis an Wirkstoff
0	0
60	11
120	32
180	46
240	57
300	67
360	76
480	93
600	105

Desweiteren wurde die Wirkstofffreisetzung aus den so hergestellten, mit Retardüberzug versehenen Pellets in Freisetzungsmedien unterschiedlicher Zusammensetzung gemäß der nachstehenden Tabelle 2 geprüft:

Aufbringen des Überzuges:

320 g dieser Pellets (800 - 1250 μm) wurden in der Wirbelschicht (Aeromatic, Strea 1) mit einer wäßrigen Dispersion der nachstehenden Zusammensetzung bei einer Produkttemperatur von 26 bis 32°C bis zu einer Gewichtszunahme von 25 Gew.-% (bezogen auf das Gewicht der Ausgangspellets) überzogen. Dieser Überzugsauftrag entspricht einem Polymerauftrag von 16 Gew.-% (bezogen auf das Gewicht der Ausgangspellets). Die Pellets werden anschließend 10 Minuten in der Wirbelschicht bei 45°C getrocknet.

Wäßrige Dispersion für 320 g Pellets:

 Eudragit RS 30 D®	152,8 g
Eudragit RL 30 D®	13,9 g
Triethylcitrat	15,0 g
Talkum	15,0 g
<u>Demineralisiertes Wasser</u>	<u>203,3 g</u>
Gesamt:	400,0 g

228 mg mit Retardüberzug versehene Pellets enthalten 100 mg Tramadolhydrochlorid.

 Das Freisetzungsprofil wurde gemäß der oben angegebenen Methode in der Körbchenapparatur bestimmt. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen sowie der für die erfindungsgemäßen Pellets gemäß Beispiel 1 sind in Figur 4 wiedergegeben.

Wie aus Figur 4 ersichtlich ist, zeigen die mit einem Retardüberzug versehenen Tramadolsaccharinat-Pellets eine Wirkstofffreisetzung über 10 Stunden, während die mit einem Retardüberzug versehenen Tramadolhydrochlorid-Pellets trotz des dickeren Polymerüberzugs und der weniger permeablen Polymerzusammensetzung des Überzuges nach einer kurzen Verzögerungszeit den Wirkstoff nahezu vollständig bereits innerhalb von 4 Stunden freisetzen.

Weiterhin wurde die intrinsische Wirkstoff-Freisetzung des Wirkstoffes Tramadolhydrochlorid bzw. Tramadolsaccharinat bestimmt.

Die Bestimmung der intrinsischen Wirkstofffreisetzung erfolgt sowohl für Tramadolhydrochlorid als auch für Tramadolsaccharinat in demineralisiertem Wasser ($37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$) entsprechend der Methode "<1087> intrinsic dissolution" veröffentlicht in USP 24-NF19 first supplement (S. 2706 f). Für jeden der beiden Wirkstoffe wird die intrinsische Freisetzung aus der Steigung der kumulativen Wirkstofffreisetzung bis einschließlich des Zeitpunktes, an dem 10% des Präßlings freigesetzt worden sind, berechnet und als Freisetzungsrate in $\text{mg} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{cm}^{-2}$ dargestellt.

 Intrinsische Freisetzung in Wasser:

Tramadolhydrochlorid: $21 \text{ mg} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{cm}^{-2}$

Tramadolsaccharinat: $2 \text{ mg} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{cm}^{-2}$

Der Unterschied in der intrinsischen Wirkstoff-Freisetzung zeigt deutlich, daß Tramadolsaccharinat wesentlich langsamer aus Arzneiformen freigesetzt wird als Tramadolhydrochlorid und deshalb auch langsamer durch Diffusionsbarrieren permeiert.

 Beispiel 2:

Herstellung der Pellets:

505 g Tramadolsaccharinat und 505 g mikrokristalline Cellulose (Avicel PH 105[®], FMC) werden für 10 Minuten im Kennwood Chef Planetenmischer gemischt und anschließend mit 630 g demineralisiertem Wasser 10 Minuten granulliert. Das feuchte Granulat wird im NICA E140 Extruder mit einer 1,0 x 2,0 mm Extrusionsmatrize extrudiert und das feuchte Extrudat im NICA Spheronizer 15 Minuten bei 800 UPM spheronisiert. Die Pellets werden anschließend über Nacht bei 50°C im Trockenschrank getrocknet. Die Ausbeute an Pellets mit einer Partikelgröße im Bereich von 800 bis $1250 \mu\text{m}$ beträgt über 90%.

Aufbringen des Überzuges:

200 g dieser Pellets (800 - 1250 µm) werden in der Wirbelschicht (Aeromatic, Strea 1) mit einer wässrigen Dispersion der nachstehenden Zusammensetzung bei einer Produkttemperatur von 26 bis 30°C bis zu einer Gewichtszunahme von 27 Gew-% (bezogen auf das Gewicht der Ausgangspellets) überzogen. Dieser Überzug entspricht einem Polymerauftrag von 21 Gew.-% (bezogen auf das Gewicht der Ausgangspellets). Die überzogenen Pellets werden anschließend 10 Minuten in der Wirbelschicht bei 45°C getrocknet.

Wässrige Dispersion für 200 g Pellets:

Eudragit RS 30 D®	108,6 g
Eudragit RL 30 D®	30,6 g
Triethylcitrat	8,3 g
Glycerinmonostearat	2,1 g
Tween 80®	0,2 g
<u>Demineralisiertes Wasser</u>	<u>111,2 g</u>
Gesamt:	261,0 g

379 mg mit Retardüberzug versehene Pellets enthalten 149 mg Tramadolsaccharinat, entsprechend einer Wirkstoffmenge von 100 mg Tramadolhydrochlorid.

Das Freisetzungsprofil wurde gemäß der obenstehend beschriebenen Methode in der Körbchenapparatur bestimmt und ist in der nachfolgenden Tabelle 3 sowie in Figur 3 wiedergegeben. Abweichend von den obenstehend beschriebenen Bedingungen wurden die überzogenen Pellets 10 Stunden in künstlichem Darmsaft bei pH 7,2 geprüft.

Tabelle 3:

Zeit (min)	Freigesetztes Tramadolsaccharinat in % der Gesamtdosis an Wirkstoff
0	0
60	3
120	14
180	26
240	35
300	46
360	56
480	74
600	91
720	100

Beispiel 3:

Herstellung der Pellets:

505 g Tramadolsaccharinat und 505 g mikrokristalline Cellulose (Avicel PH 105®, FMC) werden für 10 Minuten im Kennwood Chef Planetenmischer gemischt und anschließend mit 630 g demineralisiertem Wasser 10 Minuten granuliert. Das feuchte Granulat wird im NICA E140 Extruder mit einer 1,0 x 2,0 mm Extrusionsmatrize extrudiert und das feuchte Extrudat im NICA Spheronizer 15 Minuten bei 800 UPM spheronisiert. Die Pellets werden anschließend über Nacht bei 50°C im Trockenschrank getrocknet. Die Ausbeute an Pellets mit einer Partikelgröße im Bereich von 800 bis 1250 µm beträgt über 90%.

Aufbringen des Überzuges:

200 g dieser Pellets (800 - 1250 μm) werden in der Wirbelschicht (Aeromatic, Strea 1) mit einer wäßrigen Dispersion der nachstehenden Zusammensetzung bei einer Produkttemperatur von 26 bis 30°C bis zu einer Gewichtszunahme von 21 Gew.-% (bezogen auf das Gewicht der Ausgangspellets) überzogen. Dieser Überzugsauftrag entspricht einem Polymerauftrag von 14 Gew.-% (bezogen auf das Gewicht der Ausgangspellets). Die überzogenen Pellets werden entweder direkt nach dem Überziehen und dem üblichen Trocknen bzw. nach einer Temperung bei 40°C über 15 Stunden im Trockenschrank der Freisetzungsprüfung unterzogen.

Wäßrige Dispersion für 200 g Pellets:

Eudragit RS 30 D®	80,0 g
Eudragit RL 30 D®	20,0 g
Triethylcitrat	6,0 g
Talkum	6,0 g
<u>Demineralisiertes Wasser</u>	<u>88,0 g</u>
Gesamt:	200,0 g

361 mit Retardüberzug versehene Pellets enthalten 149 mg Tramadolsaccharinat, entsprechend einer Wirkstoffmenge von 100 mg Tramadolhydrochlorid.

Die jeweiligen Freisetzungsprofile wurden gemäß der obenstehend beschriebenen Methode in der Körbchenapparatur bestimmt und sind in der nachfolgenden Tabelle 4 sowie für die ungetemperten Pellets in Figur 3 wiedergegeben.

Tabelle 4:

Zeit (min)	Freigesetztes Tramadolsaccharinat in % der Gesamtdosis an Wirkstoff ohne Tempern	Freigesetztes Tramadolsaccharinat in % der Gesamtdosis an Wirkstoff 15 h Temperung bei 40°C
0	0	0
60	16	15
120	29	27
180	37	34
240	45	41
360	63	57
480	79	73
600	92	87

Die Unterschiede zwischen den Werten für die Wirkstoff-Freisetzung ohne und mit Temperung von circa 5% entsprechen der üblichen Streuung der Meßwerte. Die Temperung nach dem Aufbringen des Überzuges ist daher ohne Einfluß auf das Freisetzungsprofil.

Beispiel 4:**Herstellung der Pellets:**

252,5 g Tramadolsaccharinat und 252,5 g mikrokristalline Cellulose (Avicel PH 105®, FMC) werden für 10 Minuten in einem Kenwood Chef Planetenmischer gemischt und anschließend mit 338,0 g demineralisiertem Wasser für 10 Minuten granuliert. Das feuchte Granulat wird im NICA E140 Extruder mit einer 1,0 x 2,0 mm Extrusionsmatrize extrudiert und das feuchte Extrudat im NICA Spheronizer 15 Minuten bei 800 UPM spheronisiert. Die Pellets werden anschließend über Nacht bei 50°C im Trockenschrank getrocknet. Die Ausbeute an Pellets mit einer Partikelgröße im Bereich von 800 bis 1250 µm beträgt über 90%.

Aufbringen des Überzuges:

170 g dieser Pellets (800 - 1250 µm) werden in der Wirbelschicht (Aeromatic, Strea 1) mit einer wässrigen Dispersion der nachfolgenden Zusammensetzung bei einer Produkttemperatur von 26 bis 30°C bis zu einer Gewichtszunahme von 28% Gew.-% (bezogen auf das Gewicht der Ausgangspellets) überzogen. Dieser Überzugsauftrag entspricht einem Polymerauftrag von 20% Gew.-% (bezogen auf das Gewicht der Ausgangspellets). Die überzogenen Pellets werden anschließend 10 Minuten in der Wirbelschicht bei 45°C getrocknet.

Wässrige Dispersion für 170 g Pellets:

Eudragit RS 30 D®	68,1 g
Eudragit RL 30 D®	45,4 g
Triethylcitrat	6,8 g
Talkum	6,8 g
<u>Demineralisiertes Wasser</u>	<u>99,9 g</u>
Gesamt:	227,0 g

381 mg mit Retardüberzug versehene Pellets enthalten 149 mg
Tramadolsaccharinat, entsprechend einer Wirkstoffmenge von 100 mg
Tramadolhydrochlorid.

Das Freisetzungsprofil wurde gemäß der oben angegebenen Methode in der Körbchenapparatur bestimmt und ist in der nachfolgenden Tabelle 5 sowie in Figur 3 wiedergegeben. Abweichend von den obenstehend beschriebenen Bedingungen wurden die überzogenen Pellets 6 Stunden in künstlichem Darmsaft bei pH 7,2 geprüft.

Tabelle 5:

Zeit (min)	Freigesetztes Tramadolsaccharinat in % der Gesamtdosis an Wirkstoff
0	0
30	4
120	62
240	94
300	99
480	100

Beispiel 5:

Herstellung der Pellets:

505,0 g Tramadolsaccharinat und 505,0 g mikrokristalline Cellulose (Avicel PH 105®, FMC) werden 10 Minuten lang in einem Kennwood Chef Planetenmischer gemischt und anschließend mit 630,0 g demineralisiertem Wasser 10 Minuten granuliert. Das feuchte Granulat wird im NICA E140 Extruder mit einer 1,0 x 2,0 mm Extrusionsmatrize extrudiert und das feuchte Extrudat im NICA Spheronizer 15 Minuten bei 800 UPM spheronisiert. Die Pellets werden anschließend über Nacht bei 50°C im Trockenschrank getrocknet. Die Ausbeute an Pellets mit einer Partikelgröße im Bereich von 800 bis 1250 µm beträgt über 90%.

Aufbringen des Überzuges:

200 g dieser Pellets (800 - 1250 µm) werden in der Wirbelschicht (Aeromatic, Strea 1) mit einer wässrigen Dispersion der nachfolgenden Zusammensetzung bei einer Produkttemperatur von 26 bis 30°C bis zu einer Gewichtszunahme von 20% Gew.-% (bezogen auf das Gewicht der Ausgangspellets) überzogen. Dieser Überzugsauftrag entspricht einem Polymerauftrag von 16% Gew.-% (bezogen auf das Gewicht der

Ausgangspellets). Die überzogenen Pellets werden anschließend 10 Minuten in der Wirbelschicht bei 45°C getrocknet.

Wässrige Dispersion für 200 g Pellets:

Eudragit RS 30 D®	106,1 g
Triethylcitrat	6,4 g
Glycerinmonostearat	1,6 g
Tween 80®	0,2 g
<u>Demineralisiertes Wasser</u>	<u>84,7 g</u>
Gesamt:	199,0 g



358 mg mit Retardüberzug versehene Pellets enthalten 149 mg

Tramadolsaccharinat, entsprechend einer Wirkstoffmenge von 100 mg

Tramadolhydrochlorid.

Das Freisetzungsprofil wurde nach der obenstehend angegebenen Methode in der Körbchenapparatur bestimmt und ist in der nachfolgenden Tabelle 6 sowie in Figur 3 wiedergegeben. Abweichend von den obenstehend beschriebenen Bedingungen wurden die überzogenen Pellets 14 Stunden in künstlichem Darmsaft bei pH 7,2 geprüft.

Tabelle 6:

Zeit (min)	Freigesetztes Tramadolsaccharinat in % der Gesamtdosis an Wirkstoff
0	0
60	0
120	0
180	0
240	2
300	3
360	5
420	7
480	8
600	10
720	12
840	14
960	15

Beispiel 6:

Untersuchung der Lagerstabilität von mit einem Retardüberzug versehenen Tramadolsaccharinat-Pellets:

Die gemäß Beispiel 1 hergestellten mit einem Retardüberzug versehenen Pellets wurden jeweils in geschlossenen Gläsern für 1 Woche bzw. für 2 Wochen entweder bei 30 °C und 70 % relativer Luftfeuchtigkeit, bei 40 °C trocken oder bei 40°C und 75% relativer Luftfeuchtigkeit gelagert und jeweils das Freisetzungsprofil gemäß der obenstehend beschriebenen Methode nach der Lagerung bestimmt. Abweichend von den obenstehend beschriebenen Bedingungen wurden die überzogenen Pellets 10 Stunden in künstlichem Darmsaft bei pH 7,2 geprüft.

Die Ergebnisse dieser jeweiligen Untersuchungen sind in Figur 2 dargestellt.

Wie aus Figur 2 ersichtlich ist, zeigt die Lagerung bei 30°C und 70 % relativer Luftfeuchtigkeit sowie bei 40°C trocken keinerlei Einfluß auf das Wirkstoff-Freisetzungsprofil. Auch nach Lagerung bei 40 °C und 75 % relativer Luftfeuchtigkeit kommt es lediglich zu einer geringfügigen Verlangsamung der Freisetzung aus den zum Teil verklebten Pellets.

Beispiel 7:

Herstellung der Pellets:

250 g Tramadolsaccharinat und 250 g mikrokristalline Cellulose (Avicel PH 105®) werden 10 Minuten in einem Kenwood Chef Planetenmischer gemischt und anschließend mit der 443 g demineralisiertem Wasser 10 Minuten granuliert. Das feuchte Granulat wird im NICA E140 Extruder mit einer 1,0 x 2,0 mm Extrusionsmatrize extrudiert und das feuchte Extrudat anschließend im NICA Spheronizer 15 Minuten bei 800 UPM spheronisiert. Die Pellets werden anschließend über Nacht bei 50°C im Trockenschrank getrocknet. Die Ausbeute an Pellets mit einer Partikelgröße im Bereich von 800 bis 1250 µm beträgt über 90%.

Aufbringen des Überzuges:

170 g dieser Pellets (800 - 1250 µm) werden in der Wirbelschicht (Aeromatic, Strea 1) mit einer wäßrigen Dispersion der nachstehenden Zusammensetzung bei einer Produkttemperatur von 35 bis 40°C bis zu einer Gewichtszunahme von 5 Gew.-% (bezogen auf das Gewicht der Ausgangspellets) überzogen. Die überzogenen Pellets werden anschließend zwei Stunden bei 60°C im Trockenschrank getrocknet.

Wäßrige Dispersion für 170 g Pellets:

Surelease E-7-7050® *	34,0 g
<u>Dem. Wasser</u>	<u>23,0 g</u>
Gesamt:	57,0 g

* 25%ige wäßrige Ethylcellulosepseudolatexdispersion. Die handelsübliche Fertigdispersion enthält Dibutylsebacat als Weichmacher und Siliciumdioxid als Gleitmittel.

313 mg mit Retardüberzug versehene Pellets enthalten 149 mg Tramadolsaccharinat, entsprechend einer Dosierung von 100 mg Tramadolhydrochlorid.

Das Freisetzungsprofil wurde nach der oben angegebenen Methode in der Körbchenapparatur bestimmt und ist in der nachfolgenden Tabelle 7 sowie in Figur 3 wiedergegeben.

 Tabelle 7:

Zeit (min)	Freigesetztes Tramadolsaccharinat in % der Gesamtdosis an Wirkstoff
0	0
30	15
120	58
240	69
300	71
480	76
600	79



Beispiel 8:**Herstellung von Tabletten:****Zusammensetzung pro Tablette:**

Tramadolsaccharinat	149 mg
Cellactose	148 mg
Magnesiumstearat	3 mg

Die Cellactose und das Magnesiumstearat werden gesiebt und anschließend mit dem Tramadolsaccharinat 10 Minuten in einem Freifallmischer (Bohle, LM 40) homogen gemischt. Dieses Gemisch wird auf einer Korsch EK0 Exzenterpresse mit einem Stempelwerkzeug zu 10 mm großen Draggee-gewölbten Tabletten mit einer Höhe von ca. 5 mm und einem Wölbungsradius von 8 mm verpreßt.

Aufbringen des Überzuges:

2000 dieser Tabletten werden in der Wirbelschicht (Aeromatic, Strea 1) mit einer wäßrigen Dispersion der nachstehenden Zusammensetzung bei einer Produkttemperatur von 26 bis 30°C bis zu einer Gewichtszunahme von 6,5 Gew.-% (bezogen auf das Gewicht der Ausgangstablette) überzogen. Dieser Überzugauftrag entspricht einem Polymerauftrag von 5,0 Gew.-% (bezogen auf das Gewicht der Ausgangstablette). Die überzogenen Tabletten werden 10 Minuten bei 40°C im Trockenschrank getrocknet.

177
172**Wäßrige Dispersion für 2000 Tabletten:**

Eudragit RS 30 D®	69,7 g
Eudragit RL 30 D®	29,8 g
Triethylcitrat	6,0 g
Glycerinmonostearat	1,5 g
Tween 80®	0,1 g
<u>Demineralisiertes Wasser</u>	<u>92,4 g</u>
Gesamt:	199,5 g

Das Freisetzungsprofil wurde nach der obenstehend angegebenen Methode in der Blattrührapparatur bestimmt und ist in der untenstehenden Tabelle 8 wiedergegeben.

Vergleichsbeispiel 2:**Herstellung von Tabletten:****Zusammensetzung pro Tablette:**

Tramadolhydrochlorid	100 mg
Cellactose	98 mg
Magnesiumstearat	2 mg

Die Cellactose und das Magnesiumstearat werden gesiebt und anschließend mit dem Tramadolsaccharinat 10 Minuten in einem Freifallmischer (Bohle, LM 40) homogen gemischt. Dieses Gemisch wird auf einer Korsch EK0 Exzenterpresse mit einem Stempelwerkzeug zu 9 mm großen Draggee-gewölbten Tabletten mit einer Höhe von ca. 5 mm und einem Wölbungsradius von 8 mm verpreßt.

Aufbringen des Überzuges:

2000 dieser Tabletten werden in der Wirbelschicht (Aeromatic, Strea 1) mit einer wäßrigen Dispersion der nachstehenden Zusammensetzung bei einer Produkttemperatur von 26 bis 30°C bis zu einer Gewichtszunahme von 6,5 Gew.-%

(bezogen auf das Gewicht der Ausgangstablette) überzogen. Dieser Überzugsauftrag entspricht einem Polymerauftrag von 5,0 Gew.-% (bezogen auf das Gewicht der Ausgangstablette). Die überzogenen Tabletten werden 10 Minuten bei 40°C im Trockenschrank getrocknet.

Wäßrige Dispersion für 2985 Tabletten:

Eudragit RS 30 D®	69,7 g
Eudragit RL 30 D®	29,8 g
Triethylcitrat	6,0 g
Glycerinmonostearat	1,5 g
Tween 80®	0,1 g
<u>Demineralisiertes Wasser</u>	<u>92,4 g</u>
Gesamt:	199,5 g

Das Freisetzungsprofil wurde nach der obenstehend angegebenen Methode in der Blattrührapparatur bestimmt und ist in der nachfolgenden Tabelle 8 wiedergegeben.

Tabelle 8:

Zeit (min)	Freigesetztes Tramadolsaccharinat in % der Gesamtdosis an Wirkstoff	Freigesetztes Tramadolhydrochlorid in % der Gesamtdosis an Wirkstoff
0	0	0
30	1	2
240	9	91
480	17	96
720	25	98

Während der Wirkstoff Tramadolhydrochlorid aus den überzogenen Tabletten innerhalb von 4 Stunden bereits zu > 90 % freigesetzt wird, erfolgt die Freisetzung des Tramadalsaccharinates aus den überzogenen Tabletten wesentlich langsamer und mit konstanter Freisetzungsrage, wobei nach 12 Stunden erst 25 % der Gesamtdosis freigesetzt werden.

Auch hierbei zeigt sich deutlich, daß die langsamere Lösungsgeschwindigkeit des Tramadalsaccharinates bei identischen Diffusionsbarrieren zu einer stärkeren Retardierung führt als bei Tramadolhydrochlorid und im Gegensatz zu diesem bereits bei niedrigeren Filmschichtdicken zu einer Freisetzungskinetik 0. Ordnung führt.

Beispiel 9:

Herstellung der Pellets:

500 g Tramadolhydrochlorid, 345 g Natriumsaccharinat und 845 g mikrokristalline Cellulose (Avicel PH 101[®]) werden 10 Minuten gemischt und anschließend mit einer zur Granulation ausreichenden Menge demineralisiertem Wasser 10 Minuten granuliert. Nach der Granulation wird das Granulat mit einem Nica E140 Extruder mit einer 0,8 x 1,6 mm Extrusionsmatrize extrudiert und das Extrudat erneut mit einer ausreichenden Menge an Wasser granuliert, so daß eine plastische Masse entsteht. Diese wird nochmals extrudiert. Das feuchte Extrudat wird im Nica Spheroniser Typ S450 spheronisiert. Nach der Trocknung der Pellets im Trockenschrank werden diese klassiert, wobei > 90% der Pellets eine Größe im Bereich von 0,63 bis 1,0 mm aufweisen.

Aufbringen der Überzüge:

1000 g dieser Pellets werden in der Wirbelschicht (Hüttlin HKC05) bei einer Produkttemperatur von 26 bis 30°C bis zu einer Gewichtszunahme von 20 Gew.-% (bezogen auf das Gewicht der Ausgangspellets) mit einer wäßrigen Dispersion der nachstehenden Zusammensetzung überzogen. Dieser Überzugsauftrag entspricht einem Polymerauftrag von 16 Gew.-% (bezogen auf das Gewicht der

Ausgangspellets). Die Pellets werden anschließend 10 Minuten in der Wirbelschicht bei 45°C getrocknet.

Wäßrige Dispersion für 1000 g Pellets:

Eudragit RS30D®	499,5 g
Eudragit RL30D®	166,5 g
Triethylcitrat	40,0 g
Glycerinmonostearat	10,0 g
Tween 80®	1,1 g
<u>Demineralisiertes Wasser</u>	<u>612,9 g</u>
Gesamt:	1330 g

Abfüllung der überzogenen Pellets in Kapseln:

406 mg der mit einem Retardüberzug versehenen Pellets (entsprechend einem Wirkstoffgehalt von 100 mg Tramadolhydrochlorid) werden auf einer Zanasi E6 Steckkapselmaschine in Hartgelatine kapseln der Größe 0 gefüllt.

Das Freisetzungsprofil wurde gemäß der oben angegebenen Methode in der Körbchenapparatur bestimmt und ist in der nachfolgenden Tabelle 9 und in Figur 3 wiedergegeben. Abweichend von den obenstehend beschriebenen Bedingungen wurden die überzogenen Pellets 10 Stunden in künstlichem Darmsaft bei pH 7,2 geprüft.

Tabelle 9:

Zeit in min	Freigesetztes Tramadolsaccharinat in % der Gesamtdosis an Wirkstoff
0	0
60	7
120	22
240	53
480	91
600	99
720	100

Beispiel 10:

Die Herstellung der Pellets erfolgt gemäß Beispiel 4.

400 g dieser Pellets (800 - 1250 μm) werden in der Wirbelschicht (Aeromatic, Strea 1) mit einer wässrigen Dispersion der nachstehenden Zusammensetzung bei einer Produkttemperatur von 28 bis 30 °C bis zu einer Gewichtszunahme von 25 Gew.-% (bezogen auf das Gewicht der Ausgangspellets) überzogen. Dieser Überzugsauftrag entspricht einem Polymerauftrag von 20 Gew.-% (bezogen auf das Gewicht der Ausgangspellets). Die überzogenen Pellets werden 10 Minuten bei 40°C in der Wirbelschichtapparatur getrocknet.

187
177**Wäßrige Dispersion für 400 g Pellets:**

Eudragit RS 30 D®	200,0 g
Eudragit RL 30 D®	66,7 g
Triethylcitrat	16,0 g
Glycerinmonostearat	4,0 g
Tween 80®	0,5 g
<u>Demineralisiertes Wasser</u>	<u>212,8 g</u>
Gesamt:	500,0 g

373 mg mit einem Retardüberzug versehene Pellets enthalten 149 mg
 Tramadolaccharinat, entsprechend einer Dosierung von 100 mg
 Tramadolhydrochlorid.

Herstellung von Tabletten:**Zusammensetzung pro Tablette:**

überzogene Pellets	373 mg
Kollidon CL®	22,4 mg
Avicel PH101®	142,0 mg
<u>Magnesiumstearat</u>	<u>2,6 mg</u>
Gesamt:	540 mg

Die mit einem Retardüberzug versehenen Pellets werden 5 Minuten in einem Freifallmischer (Bohle, LM 40) mit Kollidon CL® (quervernetztes Polyvinylpyrrolidon) gemischt und anschließend weitere 10 Minuten mit mikrokristalliner Cellulose (Avicel PH 101®) und Magnesiumstearat vermischt. Diese Mischung wird auf einer Tablettenrundläuferpresse (Fette, P1200) zu runden, biplanen Tabletten mit einem Durchmesser von 12 mm, einem Gewicht von jeweils 500 mg und einer Härte von 100 bis 130 N verpreßt.

In wäßrigem Medium zerfallen diese Tabletten innerhalb von 1-2 Minuten in die einzelnen Pellets.

Das Freisetzungsprofil wurde gemäß der obenstehend beschriebenen Methode in der Blattrührerapparatur bestimmt und ist in der nachfolgenden Tabelle 10 sowie in Figur 3 wiedergegeben.

Tabelle 10:

Zeit (min)	Freigesetztes Tramadolsaccharinat in % der Gesamtdosis an Wirkstoff
0	0
30	8
120	22
240	46
300	57
480	86
600	102

Beispiel 11:

Die Herstellung der Pellets erfolgt gemäß Beispiel 2.

200 g dieser Pellets (800 - 1250 μm) werden in der Wirbelschicht (Aeromatic, Strea 1) mit einer wäßrigen Dispersion der nachstehenden Zusammensetzung bei einer Produkttemperatur von 35 bis 40°C bis zu einer Gewichtszunahme von 20 Gew.-% (bezogen auf das Gewicht der Ausgangspellets) überzogen. Dieser Überzugsauftrag entspricht einem Polymerauftrag von 15 Gew.-% (bezogen auf das Gewicht der Ausgangspellets). Die überzogenen Pellets werden 10 Minuten bei 45°C im Wirbelschichtgerät getrocknet.

184
171

Wäßrige Dispersion für 200 g Pellets:

Kollicoat® RS 30 D	100,0 g
Propylenglykol	3,0 g
Talkum	7,0 g
<u>Demineralisiertes Wasser</u>	<u>90,0 g</u>
Gesamt:	200,0 g

358 mg mit einem Retardüberzug versehene Pellets enthalten 149 mg Tramadoisaccharinat, entsprechend einer Dosierung von 100 mg Tramadolhydrochlorid.



Das Freisetzungsprofil wurde gemäß der oben angegebenen Methode in der Körbchenapparatur bestimmt und ist in der nachfolgenden Tabelle 11 wiedergegeben.

Tabelle 11:

Zeit (min)	Freigesetztes Tramadoisaccharinat in % der Gesamtdosis an Wirkstoff
0	0
30	6
120	37
180	54
240	61
300	71
480	76
600	92
720	98



Figur 3 zeigt eine Auswahl unterschiedlicher Freisetzungsprofile für den Wirkstoff Tramadolsaccharinat aus Extrusionspellets, die aus wässriger Dispersion überzogen wurden. In Abhängigkeit von der Filmzusammensetzung und der Filmschichtdicke lassen sich geeignete Wirkstoff-Freisetzungsprofile für eine Formulierung zur einmaligen Applikation pro Tag bzw. zur zweimaligen Applikation pro Tag erzielen, sowie die Freisetzungskinetik von einer Kinetik 1. Ordnung zu einer Kinetik 0. Ordnung verschieben. Dies zeigt die große Vielfalt an erzielbaren Wirkstoff-Freisetzungsprofilen wobei nur handelsübliche Polymerdispersionen in der vom Hersteller empfohlenen Verarbeitung ohne weitere Maßnahmen oder besondere Zusatzstoffe eingesetzt werden.

Patentansprüche:

1. Mit wenigstens einem retardierenden Überzug versehene Tramadol-Darreichungsform enthaltend den Wirkstoff Tramadol als Tramadolsaccharinat und ggf. weitere Hilfsstoffe.
2. Darreichungsform gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Salz zumindest teilweise in situ gebildet worden ist.
3. Darreichungsform gemäß Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß zur Herstellung des Salzes ein wasserlösliches, pharmazeutisch verträgliches Salz des Tramadols, vorzugsweise das Tramadolhydrochlorid mit einem wasserlöslichen, pharmazeutisch verträglichen Salz des Saccharins, vorzugsweise des Natrium-, Kalium-, Kalzium- oder Ammoniumsalzes, besonders bevorzugt des Natriumsalzes umgesetzt worden ist.
4. Darreichungsform gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3 zur oralen Applikation.
5. Darreichungsform gemäß Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß sie in Form von Tabletten, Kapseln oder Suspensionen vorliegt.
6. Darreichungsform gemäß Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß sie in multipartikulärer Form, vorzugsweise in Form von Mikrotabletten, Mikrokapseln, Mikropellets, Granulaten, Wirkstoffkristallen oder Pellets, ggf. in Kapseln abgefüllt oder zu Tabletten verpreßt oder in hydrophiler bzw. lipophiler Flüssigkeit, vorzugsweise homogen suspendiert, besonders bevorzugt in Form von Säften oder Oraldispersionen, vorliegt.
7. Darreichungsform gemäß Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß die Granulate oder Pellets eine Größe im Bereich von 0,1 bis 3 mm, vorzugsweise im Bereich von 0,5 bis 2 mm aufweisen.

8. Darreichungsform gemäß Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß die Mikrotabletten einen Durchmesser von 0,5 bis 5 mm, vorzugsweise 1 bis 3 mm, besonders bevorzugt 1 bis 2 mm aufweisen.
9. Darreichungsform gemäß Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß die Wirkstoffkristalle, Mikropartikel, Mikropellets oder Mikrokapselformen einen Durchmesser von 10 µm bis 1 mm, vorzugsweise 15 µm bis 0,5 mm, besonders bevorzugt 30 µm bis 200 µm aufweisen.
10. Darreichungsform gemäß einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß der Überzug auf einem wasserunlöslichen ggf. modifizierten natürlichen oder synthetischen Polymeren oder auf einem natürlichen, halbsynthetischen oder synthetischen Wachs oder Fett oder Fettalkohol oder einem Gemisch aus wenigstens zwei dieser Komponenten basiert.
11. Darreichungsform gemäß Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß als wasserunlösliches Polymeres ein Poly(meth)acrylat, bevorzugt ein Poly(C₁₋₄)-Alkyl(meth)acrylat, ein Poly(C₁₋₄)-dialkylamino-(C₁₋₄)alkyl(meth)acrylat und/oder deren Copolymer, besonders bevorzugt ein Polyethylacrylatmethylemethacrylat-Copolymeres mit einem molaren Verhältnis der jeweiligen Monomeren von 2 : 1 (Eudragit NE30D®), ein Polyethylacrylatmethylemethacrylat-trimethylammonioethylmethacrylatchlorid-Copolymeres mit einem molaren Verhältnis der jeweiligen Monomeren von 1 : 2 : 0,1 (Eudragit RS30D®), ein Polyethylacrylatmethylemethacrylat-trimethylammonioethylmethacrylatchlorid-Copolymeres mit einem molaren Verhältnis der jeweiligen Monomeren von 1 : 2 : 0,2 (Eudragit RL30D®) oder ein Gemisch aus wenigstens zwei dieser vorstehend genannten Komponenten eingesetzt worden ist.
12. Darreichungsform gemäß Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß als wasserunlösliches Polymeres ein Cellulosederivat, vorzugsweise Alkylcellulose, besonders bevorzugt Ethylcellulose oder ein Celluloseester, vorzugsweise Celluloseacetat eingesetzt worden ist.

13. Darreichungsform gemäß Anspruch 11 oder 12, dadurch gekennzeichnet, daß das/die Polymere(n) aus wäßrigem Medium, vorzugsweise aus wäßriger Latex bzw. Pseudolatexdispersion eingesetzt worden ist.
14. Darreichungsform gemäß Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß als Polymeres ein Gemisch enthaltend Polyvinylacetat und Polyvinylpyrrolidon, vorzugsweise aus wäßriger Pseudolatexdispersion eingesetzt worden ist.
15. Darreichungsform gemäß Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß als Wachs Carnaubawachs, Bienenwachs, Glycerinmonostearat, Glycerinmonobehenat (Compritol ATO888®), Glycerinditripalmitostearat (Precirol ATO5®), mikrokristallines Wachs oder ein Gemisch aus wenigstens zwei dieser Komponenten, vorzugsweise durch Schmelzüberzugsverfahren aufgetragen worden ist.
16. Darreichungsform gemäß einem der Ansprüche 11 bis 13, dadurch gekennzeichnet, daß das/die Polymer(e) in Kombination mit einem üblichen Weichmacher eingesetzt worden ist.
17. Darreichungsform gemäß Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, daß als Weichmacher ein lipophiler Diester aus einer aliphatischen oder aromatischen Dicarbonsäure mit C_8 - C_{40} und einem aliphatischen Alkohol mit C_1 - C_8 , vorzugsweise Dibutylphthalat, Diethylphthalat, Dibutylsebacat oder Diethylsebacat, ein hydrophiler oder lipophiler Ester der Zitronensäure, vorzugsweise Triethylcitrat, Tributylcitrat, Acetyltributylcitrat oder Acetyltriethylcitrat, Polyethylenglycol, Propylenglycol, Ester des Glycerins, vorzugsweise Triacetin, Myvacet® (acetylierte Mono- und Diglyceride, $C_{23}H_{44}O_5$ bis $C_{26}H_{47}O_7$), mittelkettige Triglyceride (Miglyol®), Ölsäure oder ein Gemisch aus wenigstens zwei dieser Weichmacher eingesetzt worden ist.
18. Darreichungsform gemäß Anspruch 16 oder 17, dadurch gekennzeichnet, daß der Weichmacher in Mengen von 5 bis 50 Gew.-%, vorzugsweise 10 bis 40 Gew.-%, besonders bevorzugt 10 bis 30 Gew.-%, bezogen auf das/die Polymer(e) eingesetzt ist.

19. Darreichungsform gemäß einem der Ansprüche 1 bis 18, dadurch gekennzeichnet, daß sie eine retardierende Matrix aufweist.
20. Darreichungsform gemäß Anspruch 19, dadurch gekennzeichnet, daß die Matrix hydrophiles Matrixmaterial, vorzugsweise Polymere, besonders bevorzugt Celluloseether, Celluloseester und/oder Acrylharze, ganz besonders bevorzugt Ethylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Hydroxymethylcellulose, Poly(meth)acrylsäure und/oder deren Salze, Amide und/oder Ester enthält.
21. Darreichungsform gemäß Anspruch 19 oder 20, dadurch gekennzeichnet, daß die Matrix als hydrophobes Matrixmaterial, vorzugsweise Polymere, Wachse, Fette, langkettige Fettsäuren, Fettalkohole oder entsprechende Ester oder Ether oder deren Gemische, besonders bevorzugt Mono- oder Diglyceride von C₁₂-C₃₀-Fettsäuren und/oder C₁₂-C₃₀-Fettalkoholen und/oder Wachse oder deren Gemische enthält.
22. Darreichungsform gemäß einem der Ansprüche 1 bis 21, dadurch gekennzeichnet, daß sie zusätzlich einen magensaftresistenten Überzug, aufweist.
23. Darreichungsform gemäß Anspruch 22, dadurch gekennzeichnet, daß der magensaftresistente Überzug aus Schellack,
Polymethacrylsäuremethylemethacrylat-Copolymer mit einem molaren Verhältnis der jeweiligen Monomeren von 1 : 1 (Eudragit L[®]),
Polymethacrylsäuremethylemethacrylat-Copolymer mit einem molaren Verhältnis der jeweiligen Monomeren von 1 : 2 (Eudragit S[®]),
Polymethacrylsäureethylacrylat-Copolymer mit einem molaren Verhältnis der Monomeren von 1 : 1 (Eudragit L30-D55[®])
Polymethacrylsäuremethyleacrylatmethylemethacrylat mit einem molaren Verhältnis der jeweiligen Monomeren von 7 : 3 : 1 (Eudragit FS[®]),
Hydroxypropylmethylcelluloseacetatsuccinat, Celluloseacetatphthalat oder aus einer Mischung aus wenigstens zwei dieser Komponenten, ggf. auch in

Kombination mit Poly(meth)acrylaten, vorzugsweise Eudragit NE30D® und/oder Eudragit RL30D® und/oder Eudragit RS30D® besteht.

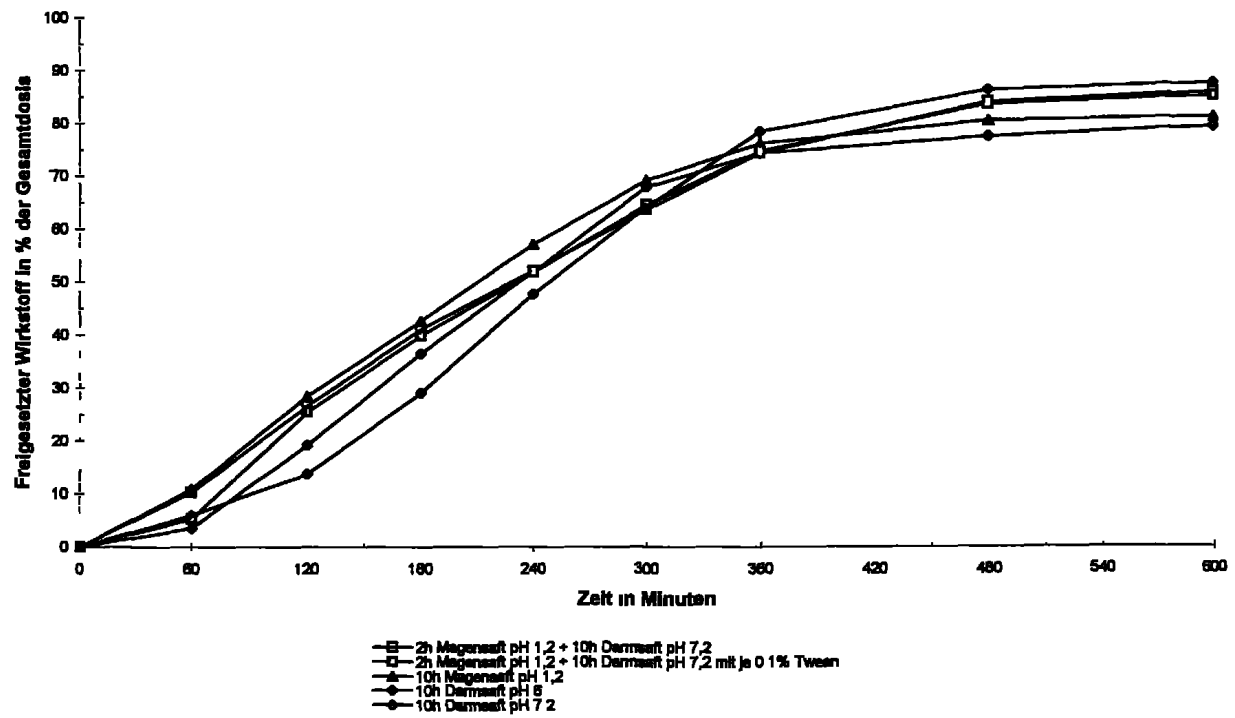
24. Darreichungsform gemäß einem Ansprüche 1 bis 23, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff Tramadol neben seiner retardierten Form auch in seiner unretardierten Form vorliegt.
25. Darreichungsform gemäß einem der Ansprüche 1 bis 24, dadurch gekennzeichnet, daß sie ein lagerstabiles Freisetzungsprofil für den Wirkstoff Tramadol unmittelbar nach der Herstellung aufweist.
26. Darreichungsform gemäß einem der Ansprüche 1 bis 25, dadurch gekennzeichnet, daß der Überzug aus wäßrigen Medien aufgebracht worden ist, und daß der Überzug nach der üblichen Trocknung nicht getempert worden ist.
27. Darreichungsform gemäß einem der Ansprüche 1 bis 26 für eine einmalige Applikation pro Tag, dadurch gekennzeichnet, daß sie 10 bis 1200 mg, vorzugsweise 20 bis 1000 mg, besonders bevorzugt 100 bis 800 mg Tramadol enthält.
28. Darreichungsform gemäß einem der Ansprüche 1 bis 26 für eine zweimalige Applikation pro Tag, dadurch gekennzeichnet, daß sie 5 bis 600 mg, vorzugsweise 10 bis 500 mg, besonders bevorzugt 50 bis 400 mg Tramadol enthält.
29. Darreichungsform gemäß einem der Ansprüche 1 bis 28 zur Bekämpfung von Schmerzen.
30. Darreichungsform gemäß einem der Ansprüche 1 bis 28 zur Behandlung von Harninkontinenz.
31. Darreichungsform gemäß einem der Ansprüche 1 bis 28 zur Behandlung von Husten.

32. Darreichungsform gemäß einem der Ansprüche 1 bis 28 zur Behandlung von inflammatorischen und/oder allergischen Reaktionen.
33. Darreichungsform gemäß einem der Ansprüche 1 bis 28 zur Behandlung von Depressionen.
34. Darreichungsform gemäß einem der Ansprüche 1 bis 28 zur Behandlung von Drogen- und/oder Alkoholmißbrauch.
35. Darreichungsform gemäß einem der Ansprüche 1 bis 28 zur Behandlung von Gastritis.
-  36. Darreichungsform gemäß einem der Ansprüche 1 bis 28 zur Behandlung Diarrhoe.
37. Darreichungsform gemäß einem der Ansprüche 1 bis 28 zur Behandlung von cardiovaskulären Erkrankungen.
38. Darreichungsform gemäß einem der Ansprüche 1 bis 28 zur Behandlung von Atemwegserkrankungen.
39. Darreichungsform gemäß einem der Ansprüche 1 bis 28 zur Behandlung von seelischen Erkrankungen.
-  40. Darreichungsform gemäß einem der Ansprüche 1 bis 28 zur Behandlung von Epilepsie.

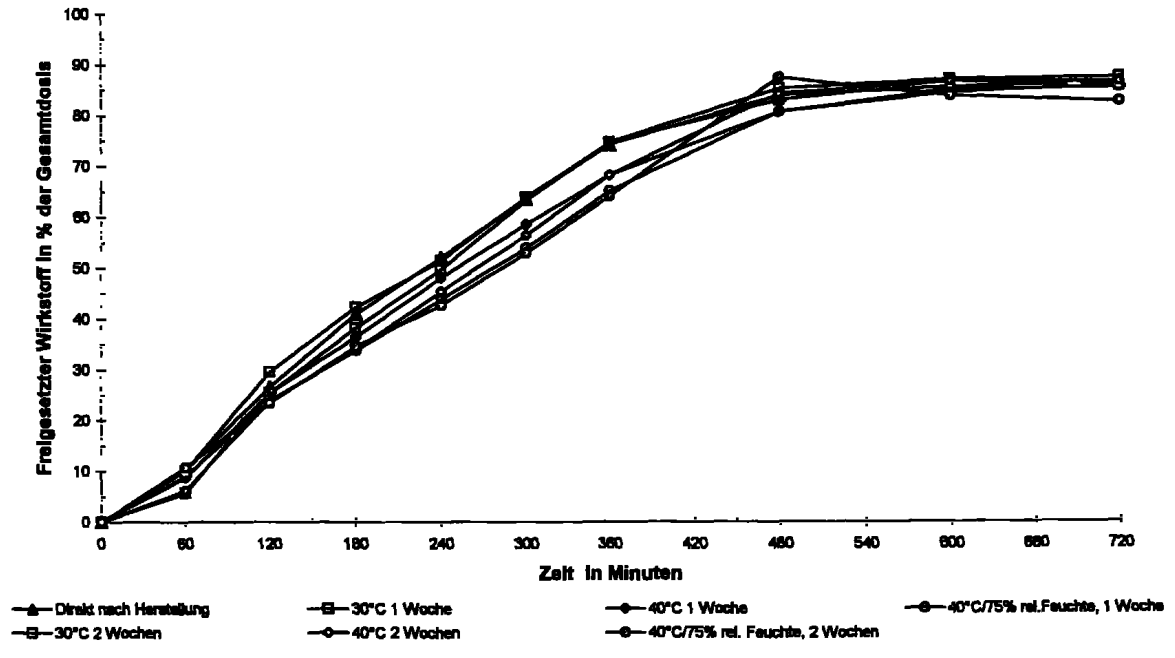
Zusammenfassung:

Die vorliegende Erfindung betrifft eine durch einen Überzug retardierte Tramadol-Darreichungsform enthaltend den Wirkstoff Tramadol als Tramadolsaccharinat und ggf. weitere Hilfsstoffe.

G3011
Figur 1



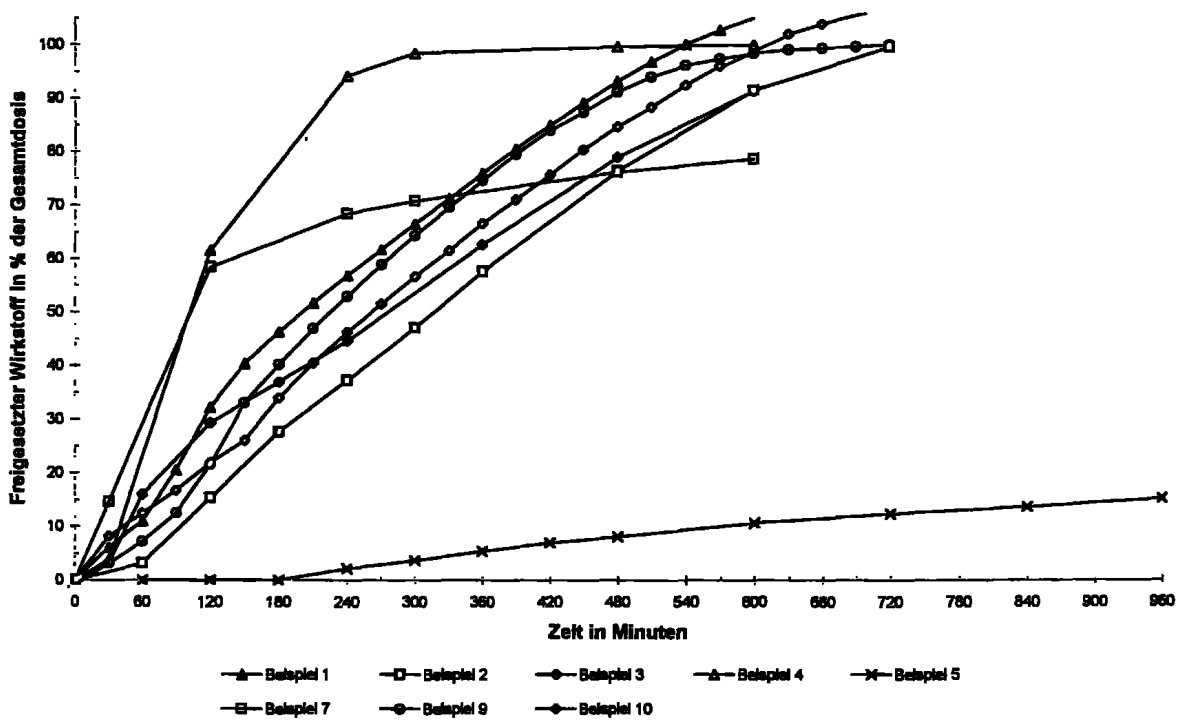
G3011
Figur 2



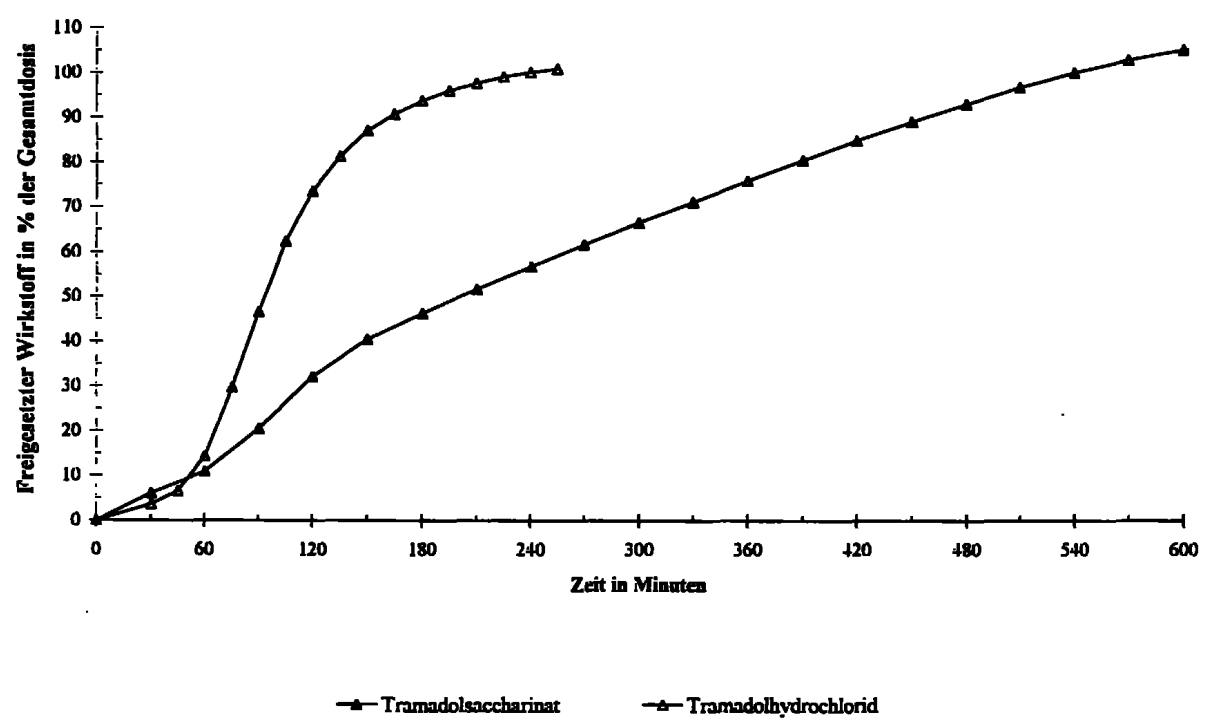
501

190

G3011
Figur 3



G3011
Figur 4



INFORME DE PROTOCOLO

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Expediente 00-64193

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 LLORED A CAMACHO y/o JOSE
ANTONIO LLORED A 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@slc.gov.co

Bogotá, D.C., Colombia

2020
Bogotá, D.C.

Doctor
JOSE ANTONIO LLOREDA
Representante

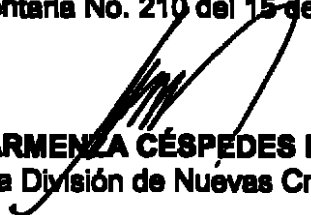
REFERENCIA:	Radicación No.	00-84193
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio No.	0484
	Folios	001

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. 28-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@slc.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia