
ASSIGNMENT BY THIS AGREEMENT

CESIÓN POR EL PRESENTE CONTRATO

Assignors:
(assignor's name)

1. **Angelika ELLERMANN**
2. **Ulrich REINHOLD**
3. **Ulrike BERTRAM**

addressed at
(assignor's address)

1. **Robensstr. 31, 52070 Aachen, DE**
2. **I. Rote-Haag Weg 44a, 52076 Aachen, DE**
3. **Schönrathstrasse 82, 52066 Aachen, DE**

Assign, sell and transfer in whole ownership and
dominion to:

Assignee:

(assignee's name)

Grünenthal GmbH

addressed at
(assignee's address)

Zieglerstraße 6, 52078 Aachen, DE

all the rights, titles and interests on the following
industrial property rights:

"TABLE FORMULATION FOR PARENTERAL
ADMINISTRATION OF TAPENTADOL"

Entry into national phase of PCT/EP2017/073983 dated
September 22, 2017

Claiming priority from EP 16190255.6 dated September
23, 2016.

The price of this transfer is the amount of:
(consideration or price of the assignment)

Freely fixed by the parties and already received by the
assignor.

date and place of execution by Assignor/Assignee
on the date of:
in the City of:

1. 10.04.2019 
Dr. Angelika Ellermann

Cedentes:
(nombre del cedente)

1. **Angelika ELLERMANN**
2. **Ulrich REINHOLD**
3. **Ulrike BERTRAM**

domiciliados en
(dirección del cedente)

1. **Robensstr. 31, 52070 Aachen, DE**
2. **I. Rote-Haag Weg 44a, 52076 Aachen, DE**
3. **Schönrathstrasse 82, 52066 Aachen, DE**

declaran que ceden, venden, traspasan en toda propiedad y
dominio a:

Cesionario:

(nombre del cesionario)

Grünenthal GmbH

Domiciliado en:
(dirección del cesionario)

Zieglerstraße 6, 52078 Aachen, DE

todos los derechos, títulos e intereses correspondientes a
los siguientes privilegios de propiedad industrial:
"Formulación estable para la administración parenteral de
Tapentadol"

Entrada en fase nacional de PCT/EP2017/073983 con
fecha 22 de Septiembre de 2017

Reivindicando prioridad de EP 16190255.6 con fecha 23
de Septiembre de 2016.

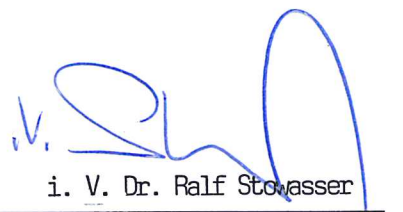
El precio de esta transferencia es la cantidad de:

Libremente fijado por las partes y ya recibido por la parte
cedente.

Aachen, 15 April 2019

Grünenthal GmbH


i.V. Dr. Alexis Schubert
Senior Patent Counsel


i. V. Dr. Ralf Stowasser
~~i.V. Dr. Kathrin Körner~~
Head of Global Patents &
Trademarks
Senior Patent Counsel

2. 10.09.2019 
Dr. Ulrich Reinhold

3. 10 Apr. 2019 
Dr. Ulrike Bertram

TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES

De la
AUTORIDAD EXAMINADORA PRELIMINAR INTERNACIONAL

Para: BÜLLE, Jan Kutzenberger Wolff & Partner Theodor-Heuss-Ring 23 50668 Köln ALLEMAGNE [Luce sello en idioma alemán]	PCT NOTIFICACIÓN DE TRANSMISIÓN DEL INFORME PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD (Regla 71.1 del PCT)
---	---

		Fecha de envío (día/mes/año) 06.12.2018
Referencia del archivo del solicitante o agente GRA4058-WO		NOTIFICACIÓN IMPORTANTE
Solicitud internacional n.º PCT/EP2017/073983	Fecha de presentación internacional (día/mes/año) 22.09.2017	Fecha de prioridad (día/mes/año) 23.09.2016
Solicitante Grünenthal GmbH		

1. Por la presente se notifica al solicitante de que esta Autoridad de Examen Preliminar Internacional con el presente transmite el informe preliminar internacional sobre patentabilidad y sus anexos, de haberlos, establecidos en la solicitud internacional.
2. Una copia del informe y sus anexos, de haberlos, se transmite a la Agencia Internacional para su comunicación a todas las Oficinas elegidas.
3. Cuando sea requerido por alguna de las Oficinas elegidas, la Agencia Internacional preparará una traducción al inglés el informe (pero no de ningún anexo) y transmitirá dicha traducción a esas Oficinas.
4. **RECORDATORIO**
El solicitante debe ingresar la fase internacional ante cada Oficina elegida al realizar determinadas acciones (traducciones de la presentación y pago de tasas nacionales) dentro de los 30 meses desde la fecha de prioridad (o después en algunas Oficinas) (Artículo 39(1)) (véase también el recordatorio enviado por la Agencia Internacional con el Formulario PCT/IB/301).
Cuando deba presentarse una traducción de la solicitud internacional a una Oficina elegida, la traducción debe contener una traducción de cualquier anexo al informe preliminar internacional sobre patentabilidad. Es la responsabilidad del solicitante preparar y proporcionar dicha traducción directamente a cada Oficina elegida concerniente.
Por detalles adicionales acerca de los límites temporales y requisitos aplicables de las Oficinas elegidas, véase el Volumen II de la Guía para Solicitantes PCT.
Cabe destacar para el solicitante que el artículo 33(5), que proporciona los criterios de novedad, actividad inventiva y aplicación industrial descritas en los Artículos 33(2) a (4) simplemente tiene los fines de examen preliminar internacional y que "cualquier Estado del Convenio puede aplicar criterios adicionales o diferentes a los fines de decidir si, en ese Estado, las invenciones reivindicadas son patentables o no" (véase también el Artículo 27(5)). Dichos criterios adicionales se pueden relacionar, por ejemplo, a exenciones de la patentabilidad, requisitos para permitir la divulgación, claridad y respaldo para las reivindicaciones.

Nombre y dirección postal de la autoridad de examinadora preliminar internacional:  Oficina Europea de Patentes P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas Tel. +31 70 340 - 2040 Fax: +31 70 340 - 3016	Funcionario autorizado Hübner, Werner Tel. +31 70 340-2665 
--	---

TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES
PCT
INFORME PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD
(Capítulo II del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes)
(Artículo 36 y Regla 70 del PCT)

Referencia del archivo del solicitante o agente GRA4058-WO	POR ACCIONES ADICIONALES Véase el formulario PCT/PEA/416	
Solicitud internacional n.º PCT/EP2017/073983	Fecha de presentación internacional (día/mes/año) 22.09.2017	Fecha de prioridad (día/mes/año) 23.09.2016
Clasificación internacional de patentes (CIP) o clasificación nacional y CIP INV. A61K9/08		
Solicitante Grünenthal GmbH		

1. Este informe es el informe de examen preliminar internacional, establecido por esta Autoridad Examinadora Preliminar Internacional de conformidad con el Artículo 35 y transmitido al solicitante de conformidad con el Artículo 36.
2. Este INFORME consiste en un total de 6 fojas, incluida esta carátula.
3. Este informe está también acompañado por ANEXOS que comprenden:
 - a. ☒ (enviadas al solicitante y a la Agencia Internacional) un total de 17 fojas, de la siguiente manera:
 - ☒ fojas de la descripción, reivindicaciones y/o figuras que fueron modificadas y/o fojas que contienen rectificaciones autorizadas por esta Autoridad, a menos que esas fojas hayan sido sustituidas o canceladas, y cualquier carta adjunta (véanse las Reglas 46.5, 66.8, 70.16, 91.2 y la sección 607 de las Instrucciones Administrativas).
 - ☐ fojas que contienen rectificaciones, donde esta Autoridad decidió no tomarlas en cuenta porque no estaban autorizadas por esta Autoridad o notificadas por esta al momento en que esta Autoridad comenzó a redactar el presente informe y cualquier carta adjunta (Reglas 66.4bis, 70.2(e), 70.16 y 91.2).
 - ☐ fojas sustituidas y cualquier carta adjunta, donde esta Autoridad considera que las fojas sustituyentes contienen una modificación que va más allá de la descripción en la solicitud internacional tal como se presentó o que las fojas sustituyentes no estaban acompañadas por una carta que indicara la base para las modificaciones en la solicitud tal como se presentó, según lo indica el numeral 4 de la Casilla n.º I y la Casilla Complementaria (véase el Regla 70.16(b)).
 - b. ☐ (enviadas únicamente a la Agencia Internacional) un total de (indicar el tipo y la cantidad de portadores electrónicos) que contienen un listado de secuencias en forma de un archivo de texto de Anexo C/ST.25, según lo indica la Casilla Complementaria referente al Listado de Secuencias (véase el párrafo 3ter del Anexo C de las Instrucciones Administrativas).
4. El presente informe contiene indicaciones con respecto a los siguientes elementos:
 - ☒ Casilla n.º I Base del informe
 - ☐ Casilla n.º II Prioridad
 - ☐ Casilla n.º III No se establece opinión con respecto a la novedad, etapa inventiva y aplicación industrial
 - ☐ Casilla n.º IV Falta de unidad de la invención
 - ☒ Casilla n.º V Declaración motivada de conformidad con el artículo 35(2), en relación con la novedad, la actividad inventiva o la aplicación industrial; citas y explicaciones en apoyo de dicha declaración
 - ☐ Casilla n.º VI Determinados documentos citados
 - ☐ Casilla n.º VII Determinados defectos en la solicitud internacional
 - ☐ Casilla n.º VII Determinadas observaciones acerca de la solicitud internacional

Fecha de presentación de la demanda 19.07.2018	Fecha de finalización de este informe 06.12.2018
Nombre y dirección postal de la autoridad de examinadora preliminar internacional:  Oficina Europea de Patentes P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas Tel. +31 70 340 - 2040 Fax: +31 70 340 - 3016	Funcionario autorizado Epskamp, Stefan Tel. +31 70 340-2857 

Casilla n.º I Base del informe

1. Con respecto al **idioma**, el presente informe se basa en
 - ☒ la solicitud internacional en el idioma en el que fue presentada
 - ☐ una traducción de la solicitud internacional al , que es el idioma de una traducción producida con el fin de:
 - ☐ búsqueda internacional (de conformidad con las Reglas 12.3(a) y 23.1(b))
 - ☐ publicación de solicitud internacional (de conformidad con la Regla 12.4(a))
 - ☐ examen preliminar internacional (de conformidad con las Reglas 55.2(a) y/o 55.3(a) y (b))
2. Con respecto a los **elementos*** de la solicitud internacional, el presente informe se basa en *(las fojas de reemplazo que se enviaron a la Oficina receptora en respuesta a una invitación de conformidad con el Artículo 14 se mencionan en el presente informe como "presentadas originalmente" y no se anexan al presente informe):*

Descripción, páginas

1-43 como se presentaron originalmente

Reivindicaciones, números

1 -92 presentadas en formato electrónico el

19-07-2018

Figuras, fojas

1/1 como se presentaron originalmente

- ☐ un listado de secuencias - véase la Casilla Complementaria referente al Listado de Secuencias.

3. ☐ Las modificaciones dieron como resultado la cancelación de:

- ☐ la descripción, páginas
- ☐ las reivindicaciones, n.º
- ☐ las figuras, fojas/fig.
- ☐ el listado de secuencias (*especificar*):

4. ☐ El presente informe se estableció como si (algunas de) las modificaciones anexas al presente informe y enumeradas a continuación no se hubieran hecho, dado que se considera que van más allá de la descripción tal como se presentó o no estaban acompañadas por una carta que indicara la base para las modificaciones en la solicitud tal como se presentó, como se indica en la Casilla Complementaria (Reglas 70.2(c) y (c-bis)):

- ☐ la descripción, páginas
- ☐ las reivindicaciones, n.º
- ☐ las figuras, fojas/fig.
- ☐ el listado de secuencias (*especificar*):

5. ☐ El presente informe se estableció:

- ☐ al tomar en cuenta la **rectificación de un error evidente** autorizada por la presente Autoridad o notificada por esta de conformidad con la Regla 91 (Reglas 66.1(d-bis) y 70.2(e)).
- ☐ sin tomar en cuenta la **rectificación de un error evidente** autorizada por la presente Autoridad o notificada por esta de conformidad con la Regla 91 (Reglas 66.4bis y 70.2(e)).

6. ☒ Con respecto a las búsquedas adicionales (Reglas 66.1ter y 70.2(f)):
- ☒ Se llevó a cabo una búsqueda adicional por esta Autoridad el 27.11.2018 (todos los documentos hallados se enumeran en la Casilla Complementaria referente a la Búsqueda Adicional).
- ☐ Se hallaron documentos relevantes adicionales durante la búsqueda adicional.
- ☐ Esta Autoridad no realizó una búsqueda adicional dado que esta no tendría utilidad práctica.
7. ☐ Se recibieron y tomaron en cuenta informes de búsqueda internacional complementarios de Autoridades para establecer el presente informe (Regla 45bis.8(b) y (c)).

* Si se aplica el numeral 4, algunas o todas estas fojas se pueden marcar como "sustituidas".

Casilla n.º V Declaración motivada de conformidad con el artículo 35(2), en relación con la novedad, la actividad inventiva o la aplicación industrial; citas y explicaciones en apoyo de dicha declaración

1. Declaración

Novedad (N)	Sí:	Reivindicaciones	<u>1-92</u>
	No:	Reivindicaciones	
Actividad inventiva (IS)	Sí:	Reivindicaciones	
	No:	Reivindicaciones	<u>1-92</u>
Aplicación industrial (IA)	Sí:	Reivindicaciones	<u>1-92</u>
	No:	Reivindicaciones	

2. Citas y explicaciones (Regla 70.7).

ver hoja separada

Re: Numeral V

Declaración motivada en relación con la novedad, la actividad inventiva o la aplicación industrial; citas y explicaciones en apoyo de dicha declaración

Se hace referencia a los siguientes documentos:

D1 WO 2012/119728 A1 (GRUENENTHAL GMBH [DE]; CHRISTOPH THOMAS [DE]; INGHELBRECHT SABINE KARI) 13 de septiembre de 2012 (2012-09-13) citado en la solicitud

D2 CN 103 735 500 A (JIANGSU HUAZE MEDICINE SCIENCE & TECHNOLOGY CO LTD; WU RENRONG) 23 de abril de 2014 (2014-04-23)

D2a traducción "humana" de partes relevantes de D2

Novedad

Las reivindicaciones 1-92 cumplen con los requisitos del Artículo 33(2) del PCT.

Actividad inventiva

La presente solicitud no cumple con los criterios del Artículo 33(1) del PCT, dado que la materia de las reivindicaciones 1-92 no implica una actividad inventiva en el sentido del Artículo 33(3) del PCT.

El documento D2 se considera técnica previa. Este describe (párrafos [0014] - [0017], [0019], [0025]; ejemplos; reivindicaciones; véase D2a) una composición de inyección de tapentadol HCl. En el ejemplo 1, se describe una formulación que comprende 50 mg/ml de tapentadol HCl, amortiguador de acetato de sodio, pH 5.5-6.5. La formulación se esteriliza por calor. Se describen formulaciones similares en los ejemplos 2-8. En el ejemplo 9 se muestra que las formulaciones de acuerdo con el ejemplo 1 son estables.

La reivindicación 1 de la presente difiere de D1 en que la composición comprende al menos 1.0 mmol/l del ácido y base conjugados que forman el sistema de amortiguador. En D2, la cantidad de amortiguador no se define de forma explícita.

No se puede observar un efecto técnico sobre el alcance total reivindicado para la concentración del amortiguador. El solicitante se refiere a la figura 1, que muestra la estabilidad del tapentadol en función del pH y la concentración de trihidrato de citrato de Na. Discute que a pH 5.0 y 5.5, la estabilidad no está en función de la concentración del amortiguador. A pH por debajo de 5, una concentración mayor del amortiguador da como resultado menos productos de degradación. Y a pH por encima de 5.5, una concentración mayor del amortiguador da como resultado más productos de degradación.

Por lo tanto, parecería que a través del intervalo total reivindicado de pH de 3.1 a 6.5 no se puede observar un efecto congruente para la concentración del amortiguador. Además, no queda claro si el efecto mostrado para el dihidrato de citrato de Na también se aplicaría a otros amortiguadores, tales como el trihidrato de acetato de Na utilizado en D2.

El problema a ser resuelto por la reivindicación 1, por lo tanto, es el proporcionar una composición alternativa de tapentadol acuoso.

La reivindicación 1 no parece ser inventiva. Para proporcionar una composición alternativa, un experto en la técnica puede adaptar la cantidad de un excipiente, tal como un amortiguador, a lo que necesite sin ninguna capacidad inventiva.

Los mismos argumentos se aplican a las reivindicaciones independientes 69, 76, 82, 85, 86 y 88, que, por lo tanto, también carecen de actividad inventiva.

Parecería que las diversas características de estabilidad de las reivindicaciones 2-12 y 92 están descritas (de manera inherente) en D2. En todo caso, el solicitante tiene la carga de probar lo contrario

Los intervalos de pH de las reivindicaciones 13-15 se consideran anticipados por el intervalo de pH 5.5-6.5 descrito en D2.

El citrato (reivindicación 16) se sugiere como regulador alternativo del pH en el párrafo [0017] de D2.

Para la cantidad de amortiguador de las reivindicaciones 17-44, se aplican los mismos argumentos que para la reivindicación 1.

El clorhidrato de tapentadol (reivindicación 45) ya se describe en D2; en ausencia de cualquier efecto técnico (inesperado), no se puede observar actividad inventiva en la forma cristalina específica (reivindicaciones 46, 83, 87) o en la cantidad de tapentadol (reivindicaciones 47-56, 67, 68, 81).

La presencia de un agente isotonzante (reivindicación 57), tal como cloruro de sodio (reivindicación 58), se prevé en D2 (reivindicaciones 2, 6; párrafo [0016]; ejemplos 5-8); no se puede observar actividad inventiva en la osmolaridad o la acidez de titulación (reivindicaciones 59-62).

El ejemplo 1 de D2 no contiene ningún antioxidante, agente quelante (reivindicación 64), ni conservante (reivindicación 65).

El volumen reivindicado en las reivindicaciones 66 y 79 se anticipa en los ejemplos de D2.

Las características de tratamiento de las reivindicaciones 70-75 si no están anticipadas por D2, son obvias para un experto en la técnica.

Ni la naturaleza de las ampollas (reivindicaciones 77, 78) ni el nivel de oxígeno (reivindicación 80) se asociaron con ningún efecto técnico y parecen ser modificaciones triviales.

Al menos algunas de las características del proceso de la reivindicación 84 fueron anticipadas por los ejemplos de D2.

Las características que definen el empaque (reivindicaciones 89-91) parecen ser modificaciones triviales que no están asociadas con ningún efecto técnico.

Aplicación industrial

Las reivindicaciones 1-92 cumplen con los requisitos del Artículo 33(4) del PCT.

KUTZENBERGER
WOLFF
PARTNERPatentanwalte
Abogados de patentes europeas

Helga Kutzenberger Dr. phil. nat.
Felix Wolff Dr. Ing. Dipl.-Ing.
Oliver Brosch Dr. rer. nat. Dipl.-Chem.
Thilo Schwöbel Dipl.-Phys.
Jan Bullé Dr. rer. nat. Dipl.-Chem.
Jan Pieter Looock Dipl.-Phys.
Gordian Prescher Dipl.-Ing. LL.M.

Of. de asesoría
email@colonia-patent.de

Patentanwaltspartnerschaft
mit beschränkter Berufshaftung
Sitz: Köln, AG Essen PR 2755

Allgemeine Mandatsbedingungen:
www.colonia-patent.de/agb

Kutzenberger Wolff & Partner – Theodor-
Heuss-Ring 23 50668 Köln

En línea

Europäisches Patentamt
Bob-van-Bentham-Platz 1
80469 München

SU REFERENCIA

NUESTRA REFERENCIA:
GRA4058-WO/JBkm

FECHA:
19 de julio de 2018/JB

Solicitud internacional n.º PCT/EP2017/073983 (WO2018/055070)

Grünenthal GmbH

“Formulación estable para la administración parenteral de Tapentadol”

Esta es una respuesta a la opinión escrita de la autoridad de búsqueda internacional con fecha 22 de diciembre de 2017 y adicional a la demanda por un examen preliminar internacional:

1. Modificaciones

Adjunto al presente se encuentra un nuevo pliego reivindicatorio propuesto para la patente. Se solicita respetuosamente que los procedimientos de examen preliminar internacional se basen en el nuevo pliego reivindicatorio presentado adjunto al presente.

Las reivindicaciones 1-92 modificadas se basan en el pliego reivindicatorio rectificado tal como se presentó originalmente.

La reivindicación 1 modificada se especificó mediante las características de las reivindicaciones 13, 16 y 32 originales, es decir, en el hecho que

- el valor de pH se encuentra en el intervalo de 3.1 a 6.5 (véase la reivindicación 13 original);
- el sistema amortiguador comprende al menos una base conjugada y al menos un ácido conjugado, caracterizada porque al menos una base conjugada y dicho al menos un ácido conjugado independientemente uno del otro comprende uno o más grupos funcionales ácidos protonados o desprotonados que se seleccionan independientemente uno del otro del grupo que consiste en carboxilato, sulfato, sulfonato, fosfato y fosfonato (véase la reivindicación 16 original); y

- la concentración total de dicha al menos una base conjugada y dicho al menos un ácido conjugado es al menos 1.0 mmol/L, en función del contenido total de dicha al menos una base conjugada y dicho al menos un ácido conjugado y en función del volumen total de la composición (véase la reivindicación 32 original).

La reivindicación 13 se limitó a su intervalo de pH preferido de 3.5 a 6.5.

La numeración de las reivindicaciones restantes, incluso sus referencias anteriores, se adaptaron de forma acorde.

Se afirma respetuosamente que las modificaciones de las reivindicaciones no van más allá de la descripción en la solicitud internacional tal como fue presentada y, por lo tanto, cumplen con las disposiciones del Artículo 34(2)(b) del PCT.

2. Novedad

Los límites modificados del intervalo de pH de la reivindicación 1 modificada se separan de forma significativa de los valores de pH de las formulaciones de los ejemplos 1 y 6 de D1 (WO 2012/119728). Además, las reivindicaciones de D1 no abordan ninguna concentración de amortiguador.

La concentración preferida de amortiguador de la reivindicación 32 original se incorporó a la reivindicación 1. D2 (CN 103 735 500) no describe ninguna concentración de amortiguador. Dado que el Examinador ya reconoció la novedad de la materia de la reivindicación 32 con respecto a D2, se cree que no es necesario ningún comentario adicional con respecto a la novedad de la materia de la reivindicación 1 modificada con respecto a D2.

En resumen, por lo tanto, se afirma respetuosamente que la materia de la reivindicación 1 modificada de la presente solicitud es novedosa con respecto a la técnica previa. Lo mismo se aplica a la materia de las reivindicaciones restantes que dependen de forma directa o indirecta de la reivindicación 1 modificada.

3. Actividad inventiva

3.1 Las formas de dosificación farmacéutica de Tapentadol son conocidas en la técnica previa. Sin embargo, se ha descubierto que, en las soluciones, el Tapentadol disuelto puede tender a que la descomposición (degradación química) tenga un impacto negativo sobre la estabilidad al almacenamiento de las formulaciones parenterales.

Es un objeto de la invención proporcionar formulaciones parenterales de Tapentadol con ventajas en comparación con las formulaciones parenterales de Tapentadol de la técnica previa. Las formulaciones parenterales deberían contener Tapentadol o sales fisiológicamente aceptables de este a concentraciones suficientemente altas, pero al mismo tiempo deberían tener una buena estabilidad al almacenamiento y semivida.

Este objetivo se logró mediante la materia de la reivindicación 1 modificada, es decir, mediante una composición farmacéutica acuosa para la administración parenteral que comprende Tapentadol o una sal fisiológicamente aceptable de este;

caracterizada porque la concentración de Tapentadol es mayor que 8.00 mg/mL, en función del peso de la base libre de Tapentadol y en función del volumen total de la composición;

caracterizada porque la composición comprende un sistema amortiguador;

caracterizada porque el sistema amortiguador comprende al menos una base conjugada y al menos un ácido conjugado, caracterizada porque al menos una base conjugada y dicho al menos un ácido conjugado independientemente uno del otro comprende uno o más grupos funcionales ácidos protonados o desprotonados que se seleccionan independientemente uno del otro del grupo que consiste en carboxilato, sulfato, sulfonato, fosfato y fosfonato;

caracterizada porque la concentración total de dicha al menos una base conjugada y dicho al menos un ácido conjugado es al menos 1.0 mmol/L, en función del contenido total de dicha al menos una base conjugada y dicho al menos un ácido conjugado y en función del volumen total de la composición y

caracterizada porque el valor de pH de la composición se encuentra en el intervalo de 3.1 a 6.5.

3.2 Los inventores han descubierto inesperadamente que la estabilidad química de Tapentadol puede mejorarse sustancialmente al proporciona un valor de pH ajustado y mantenido de manera constante. Si bien las soluciones diluidas convencionales de Tapentadol son inestables y muestran un aumento sucesivo del valor de pH después de someterlas a autoclave y almacenarlas a largo plazo, el valor de pH de la composición de acuerdo con la invención permanece sustancialmente inalterado.

Por lo tanto, se ha descubierto sorprendentemente que ajustar, especialmente reducir el valor de pH de la composición farmacéutica para administración parenteral tiene un efecto de estabilización de manera que la descomposición (degradación) de Tapentadol puede reducirse considerablemente o incluso suprimirse, también en condiciones de tensión luego de someterlas varias veces a autoclave. Parece que, en determinadas condiciones, el efecto antimicrobiano de Tapentadol por un lado (cf. D1) y la estabilidad química de Tapentadol por el otro, son ambas en función del valor del pH, pero en sentidos opuestos.

Además, se ha descubierto sorprendentemente que a bajos valores de pH por debajo de 3.0, la estabilidad de Tapentadol es en función de la concentración de amortiguador, mientras que el amortiguador tiene un efecto de estabilización relativo (a mayor concentración de amortiguador, menor degradación). Por el contrario, sin embargo, se ha descubierto sorprendentemente que a mayores valores de pH de 7.0, es decir, fuera del intervalo de pH de acuerdo con la invención, la estabilidad de Tapentadol también es en función de la concentración de amortiguador, mientras que el amortiguador tiene un efecto de desestabilización relativo (a mayor concentración de amortiguador, mayor degradación). Inesperadamente, en el intervalo de pH de acuerdo con la invención, el Tapentadol es estable contra la descomposición química a varias concentraciones de amortiguador.

Además, se ha descubierto sorprendentemente que pueden proporcionarse composiciones farmacéuticas estables para administración parenteral que no necesitan un conservante ni un antioxidante e igualmente son estables al almacenamiento por un período prolongado de tiempo.

Incluso adicionalmente, se ha descubierto sorprendentemente que la composición permanece químicamente estable en las rigurosas condiciones de autoclave, p. ej., por al menos 20 min a 2 bar y 121 °C. Por lo tanto, la estabilidad al almacenamiento de la composición de acuerdo con la invención no tiene por qué depender del efecto antimicrobiano del Tapentadol solo. El hecho de someter la composición a autoclave permite una suficiente estabilidad al almacenamiento contra la descontaminación antimicrobiana sin necesidad de conservantes.

3.3 Las ventajas inesperadas de la composición de acuerdo con la invención también se ilustran mediante los datos experimentales comparativos que contiene la presente solicitud.

Diferentes soluciones de inyección para administración intravenosa se prepararon con una concentración de Tapentadol que asciende a 20 mg/mL. En cada caso, se agregó ácido clorhídrico 1 mol q.s. en la cantidad necesaria para ajustar el valor del pH de 2.0 (comparativo), 3.0 (comparativo), 5.0 (inventivo), 5.5 (inventivo) y 7.0 (comparativo), respectivamente:

concentración de amortiguador	0.63 % en peso	0.40 % en peso	0.20 % en peso	0.10 % en peso	0.05 % en peso
pH 2	1A	2A	3A	4A	5A
pH 3	1B	2B	3B	4B	5B
pH 5	1C	2C	3C	4C	5C
pH 5.5	1D	2D	3D	4D	5D
pH 7	1E	2E	3E	4E	5E

Para ajustar un valor de pH a concentraciones de amortiguador de 0.10 % en peso y 0.05 % en peso, se agregó hidróxido de sodio 1 mol q.s. Se llenaron volúmenes de 2.00 mL en ampollas de vidrio.

Cada una de las composiciones se somete a autoclave 1 vez durante 20 minutos a 2 bar y 121 °C y 10 veces durante 20 minutos a 2 bar y 121 °C.

Se monitoreó el cambio del pH tras el autoclave. Se puede concluir de los datos experimentales que a un valor de pH de 7.0, a todas las concentraciones de amortiguador que varían de 0.05 a 0.63 % en peso, los valores de pH de todas las composiciones se redujeron después de someterlas a autoclave. Además, parece ser que a un valor de pH de 3.0, se observaron aumentos menores de los valores de pH, mientras que a un valor de pH de 5.0, el valor de pH de todas las composiciones era sólido en contraste con el autoclave (véase la presente solicitud, [0258]-[0263]).

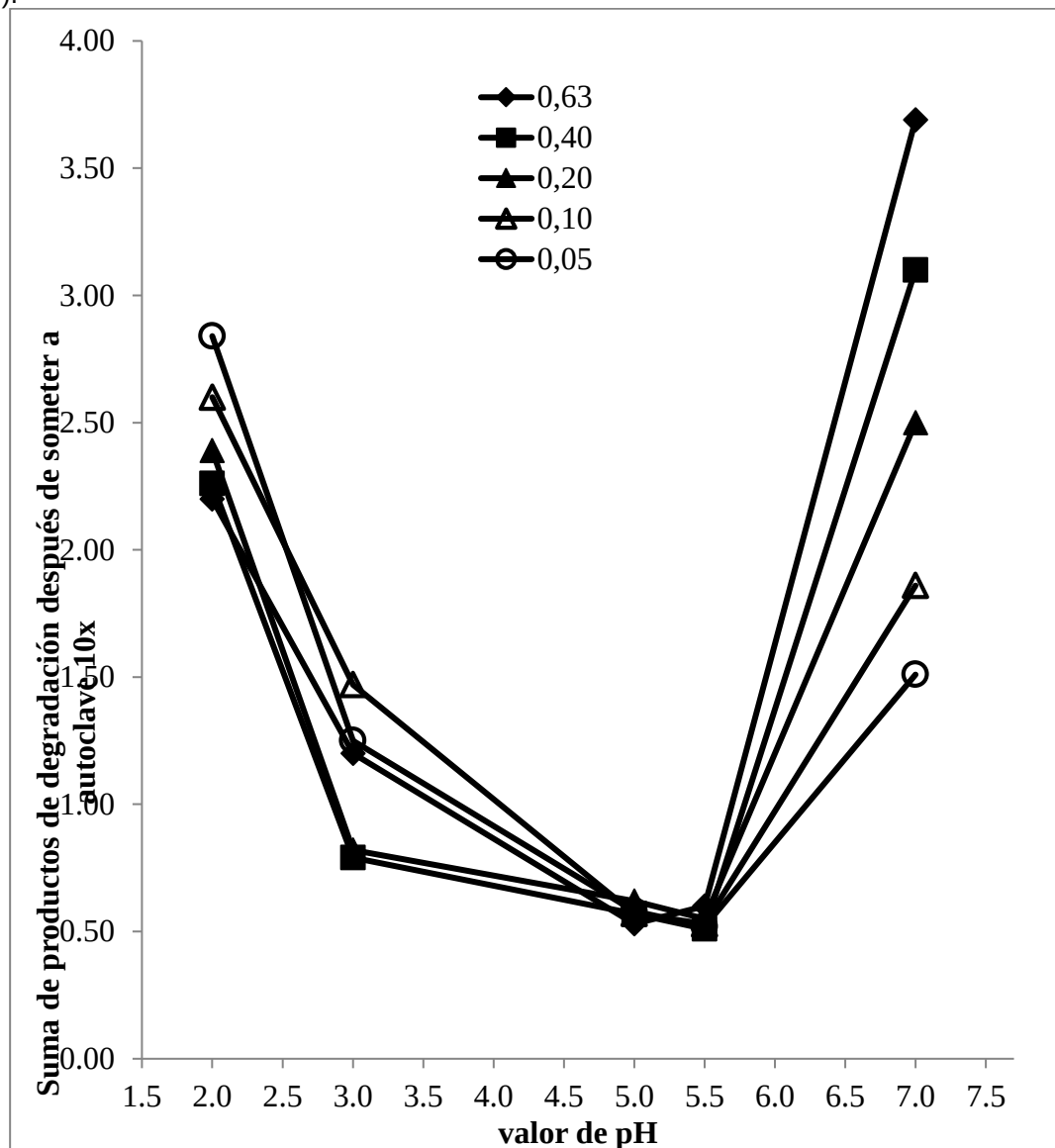
Se monitoreó el cambio de apariencia tras el autoclave. Se puede concluir de los datos experimentales que a un pH de 7.0, a todas las concentraciones de amortiguador que varían de 0.05 a 0.63 % en peso, se formó una impureza amarillenta después de someterse 10 veces a autoclave. Esta formación no se pudo observar visualmente a pH 3.0 y pH 5.0 (véase la presente solicitud, [0265]-[0271]).

Se determinó la concentración residual de Tapentadol. Se puede concluir de los datos experimentales que a un pH de 7.0, a todas las concentraciones de amortiguador que varían de 0.05 a 0.63 % en peso, la concentración residual de Tapentadol se redujo después de someterlo a autoclave. Además, parece ser que a valores de pH menores que 7.0, la estabilidad del Tapentadol puede mejorarse aumentando la concentración del amortiguador. Esto está particularmente pronunciado a pH 3.0, donde a una concentración de amortiguador de 0.05 % en peso, la concentración residual de Tapentadol se redujo relativamente en 1.5%, mientras que a mayores concentraciones de amortiguador de 0.20 % en peso y más, la reducción relativa fue apenas 0.4% y 0.5%, respectivamente.

En resumen, a todas las concentraciones de amortiguador, las composiciones con un valor de pH de 3.0 y 5.0 mostraron una mejor estabilidad en condiciones de almacenamiento severas que las composiciones a pH 7.0. Además, aumentar la concentración de amortiguador tiene un efecto estabilizante (véase la presente solicitud, [0272]-[0278]).

Se analizaron los productos de degradación de Tapentadol. Puede concluirse de los datos experimentales que, en el intervalo de pH de acuerdo con la invención, el Tapentadol está inesperadamente estabilizado contra la descomposición química. Además, a un pH de 2.0 comparativo, así como a un pH de 7.0 comparativo, el grado de descomposición química parece también estar en función de la concentración del amortiguador. Inesperadamente, si bien a pH 2.0 el amortiguador parece tener un efecto estabilizante relativo (a mayor concentración de amortiguador, menor formación de productos de degradación), a pH 7.0 el amortiguador parece tener un efecto de desestabilización relativa opuesto (a mayor concentración de amortiguador, mayor formación de productos de degradación). Sin embargo, a un pH de 5.0 y 5.5 de la invención, la estabilidad del Tapentadol contra la descomposición química se mejora sustancialmente y no es en función de la concentración de amortiguador (véase la presente solicitud, [0279]-[0288]).

Los resultados también se visualizan en la Figura 1 (♦ 0.63 % en peso de amortiguador, ■ 0.40 % en peso de amortiguador, ▲ 0.20 % en peso de amortiguador, △ 0.10 % en peso de amortiguador, ○ 0.05 % en peso de amortiguador).



Por lo tanto, la composición inventiva era sustancialmente más estable que la composición comparativa con respecto a la decoloración y formación química de productos de descomposición.

3.4 Estas ventajas no están sugeridas ni se hacen obvias mediante la técnica previa citada.

Ni D1 ni D2 mencionan la descomposición química d Tapentadol.

De acuerdo con D1 [WO 2012/119728] el Tapentadol presenta propiedades antimicrobianas. Estas propiedades antimicrobianas están más pronunciadas a mayores valores de pH.

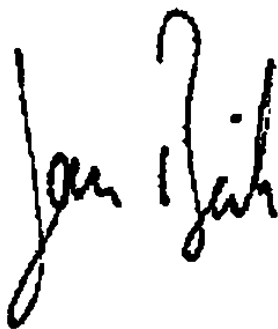
D2 [CN 103 735 500 A] describe una inyección de clorhidrato de Tapentadol, particularmente una inyección de pequeña capacidad y un método de preparación de esta. En comparación con las preparaciones orales convencionales, se dice que la inyección de clorhidrato de tapentadol tiene las ventajas de alta biodisponibilidad, efecto de buena absorción de la medicina, rápida distribución, efecto de buen tratamiento y similares. La razón medicinal del clorhidrato de Tapentadol aumenta y el nivel de medicación clínica del clorhidrato de Tapentadol se mejora.

No hay indicio en D1 ni en D2 de que la estabilidad química de Tapentadol sea un problema. No hay indicios en D1 ni en D2 de que ajustar, especialmente reducir el valor de pH de la composición farmacéutica para administración parenteral, tenga un efecto de estabilización de manera que la descomposición (degradación) de Tapentadol pueda reducirse considerablemente o incluso suprimirse, también en condiciones de tensión luego de someterlas varias veces a autoclave.

3.5 En resumen, por lo tanto, se afirma respetuosamente que la materia de la reivindicación 1 modificada de la presente solicitud no solamente es novedosa, sino que también implica una actividad inventiva. Lo mismo se aplica a la materia de las reivindicaciones restantes de la presente solicitud que dependen de forma directa o indirecta de la reivindicación 1.

4. Conclusiones

Se cree que mediante las consideraciones propuestas anteriormente se habrían superado todas las objeciones establecidas en la opinión escrita. Por lo tanto, se solicita respetuosamente la emisión temprana de un informe preliminar internacional sobre patentabilidad positivo. Sin embargo, en caso de que, por alguna razón, el Examinador no esté de acuerdo en reconocer la patentabilidad de la materia de las reivindicaciones independientes, se solicita respetuosamente que se emita una opinión escrita adicional de conformidad con la Regla 66.4 del PCT y en el informe preliminar internacional sobre patentabilidad se identifiquen, respectivamente, las reivindicaciones dependientes respecto de las cuales se puede reconocer la patentabilidad.



Dr. Jan Bülle
Abogado de patentes europeas
Kutzenberger Wolff & Partner
N.º de asociación 636

Adj.: Reivindicaciones modificadas

Reivindicaciones de la patente:

1. Una composición farmacéutica acuosa para la administración parenteral que comprende Tapentadol o una sal fisiológicamente aceptable de este;
caracterizada porque la concentración de Tapentadol es mayor que 8.00 mg/mL, en función del peso de la base libre de Tapentadol y en función del volumen total de la composición;
caracterizada porque la composición comprende un sistema amortiguador;
caracterizada porque el sistema amortiguador comprende al menos una base conjugada y al menos un ácido conjugado, caracterizada porque al menos una base conjugada y dicho al menos un ácido conjugado independientemente uno del otro comprende uno o más grupos funcionales ácidos protonados o desprotonados que se seleccionan independientemente uno del otro del grupo que consiste en carboxilato, sulfato, sulfonato, fosfato y fosfonato;
caracterizada porque la concentración total de dicha al menos una base conjugada y dicho al menos un ácido conjugado es al menos 1.0 mmol/L, en función del contenido total de dicha al menos una base conjugada y dicho al menos un ácido conjugado y en función del volumen total de la composición y
caracterizada porque el valor de pH de la composición se encuentra en el intervalo de 3.1 a 6.5.
2. La composición de conformidad con la reivindicación 1, que es estable tras el almacenamiento.
3. La composición de conformidad con la reivindicación 2, que es estable tras el almacenamiento en condiciones de almacenamiento acelerado a 40 °C y 75% de humedad relativa por al menos 3 meses.
4. La composición de conformidad con la reivindicación 3, caracterizada porque el valor de pH de la composición después del almacenamiento no difiere relativamente en más de 0.4 unidades de pH del valor de pH inicial de la composición antes del almacenamiento.
5. La composición de conformidad con la reivindicación 3 o 4, que es incolora antes del almacenamiento y durante/después del almacenamiento, en particular durante/después de un tiempo de almacenamiento mayor que tres meses, preferentemente mayor que 6 meses, más preferentemente mayor que 12 meses, con la máxima preferencia al menos veinticuatro meses.
6. La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 3 a 5, que tiene un contenido de productos de descomposición de Tapentadol después del almacenamiento no mayor que 1.0 % en peso respecto del contenido total de Tapentadol contenido originalmente en la composición antes del almacenamiento y en función del peso de la base libre de Tapentadol.

2

7. La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que es estable tras someterse a autoclave y preferentemente presenta un valor de pH no alterado después de someterse a autoclave.
8. La composición de conformidad con la reivindicación 7, que es estable tras someterla a autoclave por 20 minutos a 121 °C y 2 bar y preferentemente presenta un valor de pH no alterado después de someterse a autoclave en estas condiciones.
9. La composición de conformidad con la reivindicación 8, que tiene un contenido de productos de descomposición de Tapentadol después de someterse 10 veces a autoclave no mayor que 2.15 % en peso, preferentemente no mayor que 1.50 % en peso, más preferentemente no mayor que 0.75 % en peso, respecto del contenido total de Tapentadol contenido originalmente en la composición antes de someterse por primera vez a autoclave y en función del peso de la base libre de Tapentadol.
10. La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque el contenido de oxígeno molecular en la composición no es mayor que 9.0 mg/L, en función del volumen total de la composición.
11. La composición de conformidad con la reivindicación 10, caracterizada porque el contenido de oxígeno molecular en la composición no es mayor que 0.2 mg/L, en función del volumen total de la composición.
12. La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque, cuando se llenan 2.0 ml de la composición en una ampolla de vidrio cerrada con un volumen interior de 3.0 ml y que contiene gas de nitrógeno puro de manera tal que la ampolla rellena comprende la composición como una fase líquida y una fase gaseosa en un espacio libre sobre la fase líquida y se permite que el gas disuelto en la fase líquida y el gas en la fase gaseosa se igualen, la fase gaseosa tiene un contenido de oxígeno molecular menor que 2.5 % Vbar.
13. La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque el valor de pH está en el intervalo de 3.5 a 6.5, preferentemente antes y después de someterse a autoclave.
14. La composición de conformidad con la reivindicación 13, caracterizada porque el valor de pH está en el intervalo de 3.5 a 6.0, o de 4.0 a 6.0, preferentemente antes y después de someterse a autoclave.
15. La composición de conformidad con la reivindicación 14, caracterizada porque el valor de pH está en el intervalo de 4.5 a 5.5, preferentemente antes y después de someterse a autoclave.

3

16. La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque al menos una base conjugada y al menos un ácido conjugado se seleccionan del grupo que consiste en citrato, hidrogenocitrato, dihidrogenocitrato y ácido cítrico.

17. La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque la concentración total de dicha al menos una base conjugada y dicho al menos un ácido conjugado es al menos 0.03 % en peso, en función del peso total de dicha al menos una base conjugada y dicho al menos un ácido conjugado y en función del peso total de la composición.

18. La composición de conformidad con la reivindicación 17, caracterizada porque la concentración total de dicha al menos una base conjugada y dicho al menos un ácido conjugado es al menos 0.08 % en peso, en función del peso total de dicha al menos una base conjugada y dicho al menos un ácido conjugado y en función del peso total de la composición.

19. La composición de conformidad con la reivindicación 18, caracterizada porque la concentración total de dicha al menos una base conjugada y dicho al menos un ácido conjugado es al menos 0.13 % en peso, en función del peso total de dicha al menos una base conjugada y dicho al menos un ácido conjugado y en función del peso total de la composición.

20. La composición de conformidad con la reivindicación 19, caracterizada porque la concentración total de dicha al menos una base conjugada y dicho al menos un ácido conjugado es al menos 0.18 % en peso, en función del peso total de dicha al menos una base conjugada y dicho al menos un ácido conjugado y en función del peso total de la composición.

21. La composición de conformidad con la reivindicación 20, caracterizada porque la concentración total de dicha al menos una base conjugada y dicho al menos un ácido conjugado es al menos 0.23 % en peso, en función del peso total de dicha al menos una base conjugada y dicho al menos un ácido conjugado y en función del peso total de la composición.

22. La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque la concentración total de dicha al menos una base conjugada y dicho al menos un ácido conjugado es como máximo 1.16 % en peso, en función del peso total de dicha al menos una base conjugada y dicho al menos un ácido conjugado y en función del peso total de la composición.

4

23. La composición de conformidad con la reivindicación 22, caracterizada porque la concentración total de dicha al menos una base conjugada y dicho al menos un ácido conjugado es menor que 1.03 % en peso, en función del peso total de dicha al menos una base conjugada y dicho al menos un ácido conjugado y en función del peso total de la composición.

24. La composición de conformidad con la reivindicación 23, caracterizada porque la concentración total de dicha al menos una base conjugada y dicho al menos un ácido conjugado es menor que 0.90 % en peso, en función del peso total de dicha al menos una base conjugada y dicho al menos un ácido conjugado y en función del peso total de la composición.

25. La composición de conformidad con la reivindicación 24, caracterizada porque la concentración total de dicha al menos una base conjugada y dicho al menos un ácido conjugado es menor que 0.77 % en peso, en función del peso total de dicha al menos una base conjugada y dicho al menos un ácido conjugado y en función del peso total de la composición.

26. La composición de conformidad con la reivindicación 25, caracterizada porque la concentración total de dicha al menos una base conjugada y dicho al menos un ácido conjugado es menor que 0.65 % en peso, en función del peso total de dicha al menos una base conjugada y dicho al menos un ácido conjugado y en función del peso total de la composición.

27. La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque la concentración total de dicha al menos una base conjugada y dicho al menos un ácido conjugado se encuentra en el intervalo de 0.03 a 1.16 % en peso, en función del peso total de dicha al menos una base conjugada y dicho al menos un ácido conjugado y en función del peso total de la composición.

28. La composición de conformidad la reivindicación 27, caracterizada porque la concentración total de dicha al menos una base conjugada y dicho al menos un ácido conjugado se encuentra en el intervalo de 0.08 a 1.03 % en peso, en función del peso total de dicha al menos una base conjugada y dicho al menos un ácido conjugado y en función del peso total de la composición.

29. La composición de conformidad la reivindicación 28, caracterizada porque la concentración total de dicha al menos una base conjugada y dicho al menos un ácido conjugado se encuentra en el intervalo de 0.13 a 0.90 % en peso, en función del peso total de dicha al menos una base conjugada y dicho al menos un ácido conjugado y en función del peso total de la composición.

30. La composición de conformidad la reivindicación 29, caracterizada porque la concentración total de dicha al menos una base conjugada y dicho al menos un ácido conjugado se encuentra en el intervalo de 0.18 a 0.77 % en peso, en función del peso total de dicha al menos una base conjugada y dicho al menos un ácido conjugado y en función del peso total de la composición.

5

31. La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque la concentración total de dicha al menos una base conjugada y dicho al menos un ácido conjugado es al menos 3.0 mmol/L, en función del contenido total de dicha al menos una base conjugada y dicho al menos un ácido conjugado y en función del volumen total de la composición.

32. La composición de conformidad con la reivindicación 31, caracterizada porque la concentración total de dicha al menos una base conjugada y dicho al menos un ácido conjugado es al menos 5.0 mmol/L, en función del contenido total de dicha al menos una base conjugada y dicho al menos un ácido conjugado y en función del volumen total de la composición.

33. La composición de conformidad con la reivindicación 32, caracterizada porque la concentración total de dicha al menos una base conjugada y dicho al menos un ácido conjugado es al menos 7.0 mmol/L, en función del contenido total de dicha al menos una base conjugada y dicho al menos un ácido conjugado y en función del volumen total de la composición.

34. La composición de conformidad con la reivindicación 33, caracterizada porque la concentración total de dicha al menos una base conjugada y dicho al menos un ácido conjugado es al menos 9.0 mmol/L, en función del contenido total de dicha al menos una base conjugada y dicho al menos un ácido conjugado y en función del volumen total de la composición.

35. La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque la concentración total de dicha al menos una base conjugada y dicho al menos un ácido conjugado es como máximo 45 mmol/L, en función del contenido total de dicha al menos una base conjugada y dicho al menos un ácido conjugado y en función del volumen total de la composición.

36. La composición de conformidad con la reivindicación 35, caracterizada porque la concentración total de dicha al menos una base conjugada y dicho al menos un ácido conjugado es menor que 40 mmol/L, en función del contenido total de dicha al menos una base conjugada y dicho al menos un ácido conjugado y en función del volumen total de la composición.

37. La composición de conformidad con la reivindicación 36, caracterizada porque la concentración total de dicha al menos una base conjugada y dicho al menos un ácido conjugado es menor que 35 mmol/L, en función del contenido total de dicha al menos una base conjugada y dicho al menos un ácido conjugado y en función del volumen total de la composición.

6

38. La composición de conformidad con la reivindicación 37, caracterizada porque la concentración total de dicha al menos una base conjugada y dicho al menos un ácido conjugado es menor que 30 mmol/L, en función del contenido total de dicha al menos una base conjugada y dicho al menos un ácido conjugado y en función del volumen total de la composición.

39. La composición de conformidad con la reivindicación 38, caracterizada porque la concentración total de dicha al menos una base conjugada y dicho al menos un ácido conjugado es menor que 25 mmol/L, en función del contenido total de dicha al menos una base conjugada y dicho al menos un ácido conjugado y en función del volumen total de la composición.

40. La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque la concentración total de dicha al menos una base conjugada y dicho al menos un ácido conjugado se encuentra en el intervalo de 1.0 a 45 mmol/L en peso, en función del contenido total de dicha al menos una base conjugada y dicho al menos un ácido conjugado y en función del volumen total de la composición.

41. La composición de conformidad con la reivindicación 40, caracterizada porque la concentración total de dicha al menos una base conjugada y dicho al menos un ácido conjugado se encuentra en el intervalo de 3.0 a 40 mmol/L en peso, en función del contenido total de dicha al menos una base conjugada y dicho al menos un ácido conjugado y en función del volumen total de la composición.

42. La composición de conformidad con la reivindicación 41, caracterizada porque la concentración total de dicha al menos una base conjugada y dicho al menos un ácido conjugado se encuentra en el intervalo de 5.0 a 35 mmol/L en peso, en función del contenido total de dicha al menos una base conjugada y dicho al menos un ácido conjugado y en función del volumen total de la composición.

43. La composición de conformidad con la reivindicación 42, caracterizada porque la concentración total de dicha al menos una base conjugada y dicho al menos un ácido conjugado se encuentra en el intervalo de 7.0 a 30 mmol/L en peso, en función del contenido total de dicha al menos una base conjugada y dicho al menos un ácido conjugado y en función del volumen total de la composición.

44. La composición de conformidad con la reivindicación 43, caracterizada porque la concentración total de dicha al menos una base conjugada y dicho al menos un ácido conjugado se encuentra en el intervalo de 9.0 a 25 mmol/L en peso, en función del contenido total de dicha al menos una base conjugada y dicho al menos un ácido conjugado y en función del volumen total de la composición.

45. La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque Tapentadol está presente como clorhidrato de Tapentadol.

7

46. La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque Tapentadol está presente como sal de clorhidrato de Tapentadol solubilizada, forma A, caracterizada por mostrar al menos una o más líneas de rayos X (valores 2θ) en un patrón de difracción de polvo al medirse usando radiación Cu K α que se selecciona de la lista que comprende 15.1 ± 0.2 , 16.0 ± 0.2 , 18.9 ± 0.2 , 20.4 ± 0.2 , 22.5 ± 0.2 , 27.3 ± 0.2 , 29.3 ± 0.2 y 30.4 ± 0.2 .

47. La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque la concentración de Tapentadol está dentro del intervalo de 10 ± 1.5 mg/mL, en función del peso de la base libre de Tapentadol y en función del volumen total de la composición.

48. La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 46, caracterizada porque la concentración de Tapentadol está en el intervalo de 12.5 ± 4.0 mg/mL, en función del peso de la base libre de Tapentadol y en función del volumen total de la composición.

49. La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 46, caracterizada porque la concentración de Tapentadol está en el intervalo de 15 ± 6.5 mg/mL, en función del peso de la base libre de Tapentadol y en función del volumen total de la composición.

50. La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 46, caracterizada porque la concentración de Tapentadol está en el intervalo de 17.5 ± 9.0 mg/mL, en función del peso de la base libre de Tapentadol y en función del volumen total de la composición.

51. La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 46, caracterizada porque la concentración de Tapentadol está en el intervalo de 20 ± 11.5 mg/mL, en función del peso de la base libre de Tapentadol y en función del volumen total de la composición.

52. La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 46, caracterizada porque la concentración de Tapentadol está en el intervalo de 25 ± 16.5 mg/mL, en función del peso de la base libre de Tapentadol y en función del volumen total de la composición.

53. La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 46, caracterizada porque la concentración de Tapentadol está en el intervalo de 30 ± 21.5 mg/mL, en función del peso de la base libre de Tapentadol y en función del volumen total de la composición.

8

54. La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 46, caracterizada porque la concentración de Tapentadol está en el intervalo de 40 ± 31.5 mg/mL, en función del peso de la base libre de Tapentadol y en función del volumen total de la composición.
55. La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 46, caracterizada porque la concentración de Tapentadol está en el intervalo de 50 ± 41.5 mg/mL, en función del peso de la base libre de Tapentadol y en función del volumen total de la composición.
56. La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 46, caracterizada porque la concentración de Tapentadol está en el intervalo de 60 ± 51.5 mg/mL, en función del peso de la base libre de Tapentadol y en función del volumen total de la composición.
57. La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende un agente isotonizante.
58. La composición de conformidad con la reivindicación 57, caracterizada porque el agente isotonizante es cloruro de sodio.
59. La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que tiene una osmolaridad de al menos 0.20 osmol/L.
60. La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que tiene una osmolaridad menor que 0.36 osmol/L.
61. La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que tiene una osmolaridad dentro del intervalo de 0.28 ± 0.08 osmol/L.
62. La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que tiene una acidez de titulación menor que 1.8 mmol/L.
63. La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que tiene una acidez de titulación dentro del intervalo de 1.0 a 1.8 mmol/L.
64. La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que no contiene ningún antioxidante y/o agente quelante.
65. La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que no contiene ningún conservante.

9

66. La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que tiene un volumen dentro del intervalo de 1.0 a 3.0 mL.
67. La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende Tapentadol en una cantidad en el intervalo de 5.0 mg a 600 mg, en función del peso de la base libre de Tapentadol.
68. La composición de conformidad con la reivindicación 67, que comprende Tapentadol en una cantidad en el intervalo de 25 ± 15 mg, o 50 ± 15 mg, o 75 ± 15 mg, o 100 ± 15 mg, o 150 ± 15 mg, o 200 ± 15 mg, o 250 ± 15 mg, en función del peso de la base libre de Tapentadol.
69. La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores para su uso en el tratamiento del dolor.
70. La composición para su uso de conformidad con la reivindicación 69, caracterizada porque el dolor se trata en mamíferos.
71. La composición para su uso de conformidad con la reivindicación 70, caracterizada porque los mamíferos son seres humanos.
72. La composición para su uso de conformidad con la reivindicación 71, caracterizada porque los seres humanos son pacientes adultos.
73. La composición para su uso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 69 a 72, caracterizada porque el dolor es dolor agudo.
74. La composición para su uso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 69 a 73, caracterizada porque la composición se administra por inyección o infusión.
75. La composición para su uso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 69 a 74, caracterizada porque la composición se administra intravenosamente.
76. Un recipiente que comprende la composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores.
77. El recipiente de conformidad con la reivindicación 76, que es una ampolla de vidrio.
78. El recipiente de conformidad con la reivindicación 77, caracterizado porque el vidrio es vidrio tipo I de conformidad con Ph. Eur.
79. El recipiente de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 76 a 78, que comprende de 1.0 a 500 mL, preferentemente 10 ± 5 mL, o 15 ± 10 mL, o 20 ± 10 mL, o 25 ± 10 mL, o 30 ± 10 mL, o 35 ± 10 mL, o 40 ± 10 mL, o 45 ± 10 mL, o 50 ± 25 mL, o 75 ± 25 mL, o 100 ± 25 mL, o 150 ± 50 mL, o 200 ± 50 mL, o 250 ± 50 mL, o 300 ± 100 mL, o 400 ± 100 mL, o 500 ± 100 mL, de la composición.

80. El recipiente de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 76 a 79, que comprende la composición como fase líquida y una fase gaseosa en un espacio libre sobre la fase líquida, caracterizado porque la fase gaseosa tiene un contenido de oxígeno molecular menor que 2.5 % Vbar.

81. El recipiente de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 76 a 80, que comprende Tapentadol en una cantidad de 5.0 mg a 600 mg, preferentemente en una cantidad de 25 ± 15 mg, o 50 ± 15 mg, o 75 ± 15 mg, o 100 ± 15 mg, o 150 ± 15 mg, o 200 ± 15 mg, o 250 ± 15 mg, en función del peso de la base libre de Tapentadol.

82. Un proceso para la preparación de una composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 75 o de un recipiente de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 76 a 81, que comprende la etapa de (a) preparar una mezcla que comprende Tapentadol o una sal fisiológicamente aceptable de este, agua y un sistema amortiguador.

83. El proceso de conformidad con la reivindicación 82, caracterizado porque Tapentadol se emplea como clorhidrato de Tapentadol polimorfo, forma A, caracterizado por mostrar al menos una o más líneas de rayos X (valores 2 theta) en un patrón de difracción de polvo al medirse usando radiación Cu K α que se selecciona de la lista que comprende 15.1 ± 0.2 , 16.0 ± 0.2 , 18.9 ± 0.2 , 20.4 ± 0.2 , 22.5 ± 0.2 , 27.3 ± 0.2 , 29.3 ± 0.2 y 30.4 ± 0.2 .

84. El proceso de conformidad con la reivindicación 82 o 83, que comprende una o más etapas adicionales que se seleccionan del grupo que consiste en (b) purgar la mezcla con un gas inerte; (c) filtrar la mezcla a través de un filtro; (d) llenar la mezcla en un recipiente adecuado y (e) someter la mezcla a autoclave a temperatura elevada y presión elevada.

85. Una composición farmacéutica o un recipiente que se pueden obtener mediante el proceso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 82 a 84.

86. Uso de Tapentadol o una sal fisiológicamente aceptable de este para la preparación de una composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de la reivindicación 1 a la reivindicación 75 o de un recipiente de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 76 a 81.

11

87. El uso de conformidad con la reivindicación 86, caracterizado porque el Tapentadol se emplea como clorhidrato de Tapentadol polimorfo, forma A.
88. Un kit que comprende un recipiente de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 76 a 81 y un embalaje, caracterizado porque el recipiente está embalado con el embalaje.
89. El kit de conformidad con la reivindicación 88, caracterizado porque el embalaje está hecho de un material que no es transparente a la luz visual.
90. El kit de conformidad con la reivindicación 88 o 89, caracterizado porque el embalaje comprende cartón.
91. El kit de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 88 a 90, caracterizado porque la composición que está contenida en el recipiente y embalada por el embalaje es fotoestable.
92. El kit de conformidad con la reivindicación 91, caracterizado porque el contenido de los productos de descomposición de Tapentadol en la composición después de someter el kit a 24 horas de radiación UV a 540 Wh/m^2 y una iluminación de 1320 kLxh es menor que 0.05% en peso, respecto del contenido total de Tapentadol contenido originalmente en la composición antes de someterla a radiación UV y en función del peso de la base libre de Tapentadol.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference GRA4058-WO	FOR FURTHER ACTION		See Form PCT/IPEA/416
International application No. PCT/EP2017/073983	International filing date (day/month/year) 22.09.2017	Priority date (day/month/year) 23.09.2016	
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC INV. A61K9/08			
Applicant Grünenthal GmbH			
1. This report is the international preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of <u>6</u> sheets, including this cover sheet. 3. This report is also accompanied by ANNEXES, comprising: a. ☒ (sent to the applicant and to the International Bureau) a total of <u>17</u> sheets, as follows: ☒ sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority, unless those sheets were superseded or cancelled, and any accompanying letters (see Rules 46.5, 66.8, 70.16, 91.2, and Section 607 of the Administrative Instructions). ☐ sheets containing rectifications, where the decision was made by this Authority not to take them into account because they were not authorized by or notified to this Authority at the time when this Authority began to draw up this report, and any accompanying letters (Rules 66.4bis, 70.2(e), 70.16 and 91.2). ☐ superseded sheets and any accompanying letters, where this Authority either considers that the superseding sheets contain an amendment that goes beyond the disclosure in the international application as filed, or the superseding sheets were not accompanied by a letter indicating the basis for the amendments in the application as filed, as indicated in item 4 of Box No. I and the Supplemental Box (see Rule 70.16(b)). b. ☐ (sent to the International Bureau only) a total of (indicate type and number of electronic carrier(s)) , containing a sequence listing, in the form of an Annex C/ST.25 text file, as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see paragraph 3ter of Annex C of the Administrative Instructions).			
4. This report contains indications relating to the following items: ☒ Box No. I Basis of the report ☐ Box No. II Priority ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability ☐ Box No. IV Lack of unity of invention ☒ Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement ☐ Box No. VI Certain documents cited ☐ Box No. VII Certain defects in the international application ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application			
Date of submission of the demand 19.07.2018		Date of completion of this report 06.12.2018	
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas Tel. +31 70 340 - 2040 Fax: +31 70 340 - 3016		Authorized officer Epskamp, Stefan Telephone No. +31 70 340-2857	



Box No. I Basis of the report

1. With regard to the **language**, this report is based on
- ☒ the international application in the language in which it was filed
 - ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of:
 - ☐ international search (under Rules 12.3(a) and 23.1(b))
 - ☐ publication of the international application (under Rule 12.4(a))
 - ☐ international preliminary examination (under Rules 55.2(a) and/or 55.3(a) and (b))
2. With regard to the **elements*** of the international application, this report is based on (*replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report*):

Description, Pages

1-43 as originally filed

Claims, Numbers

1-92 filed in electronic form on 19-07-2018

Drawings, Sheets

1/1 as originally filed

- ☐ a sequence listing - see Supplemental Box Relating to Sequence Listing.
3. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:
- ☐ the description, pages
 - ☐ the claims, Nos.
 - ☐ the drawings, sheets/figs
 - ☐ the sequence listing (*specify*):
4. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and listed below had not been made, since either they are considered to go beyond the disclosure as filed, or they were not accompanied by a letter indicating the basis for the amendments in the application as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rules 70.2(c) and (c-bis)):
- ☐ the description, pages
 - ☐ the claims, Nos.
 - ☐ the drawings, sheets/figs
 - ☐ the sequence listing (*specify*):
5. ☐ This report has been established:
- ☐ taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rules 66.1(d-bis) and 70.2(e)).
 - ☐ without taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91(Rules 66.4bis and 70.2(e)).

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/EP2017/073983

6. ☒ With regard to top-up searches (Rules 66.1 *ter* and 70.2(f)):
- ☒ A top-up search was carried out by this Authority on 27.11.2018 (all discovered documents are listed in the Supplemental Box Relating to Top-up Search).
 - ☐ Additional relevant documents have been discovered during the top-up search.
 - ☐ No top-up search was carried out by this Authority because it would serve no useful purpose.
7. ☐ Supplementary international search report(s) from Authority(ies) has/have been received and taken into account in establishing this report (Rule 45bis.8(b) and (c)).

* If item 4 applies, some or all of those sheets may be marked "superseded".

Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	<u>1-92</u>
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	<u>1-92</u>
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-92</u>
	No: Claims	

2. Citations and explanations (Rule 70.7):

see separate sheet

Re Item V

Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

Reference is made to the following documents:

- D1 WO 2012/119728 A1 (GRUENENTHAL GMBH [DE]; CHRISTOPH THOMAS [DE]; INGHELBRECHT SABINE KARI) 13 September 2012 (2012-09-13) cited in the application
- D2 CN 103 735 500 A (JIANGSU HUAZE MEDICINE SCIENCE & TECHNOLOGY CO LTD; WU RENRONG) 23 April 2014 (2014-04-23)
- D2a "human" translation of relevant parts of D2

Novelty

Claims 1-92 meet the requirements of Article 33(2) PCT.

Inventive Step

The present application does not meet the criteria of Article 33(1) PCT, because the subject-matter of claims 1-92 does not involve an inventive step in the sense of Article 33(3) PCT.

Document D2 is considered the closest prior art. It discloses (paragraphs [0014] - [0017], [0019], [0025]; examples; claims; see D2a) an injection composition of tapentadol HCl. In example 1, a formulation is disclosed comprising 50 mg/ml tapentadol HCl, sodium acetate buffer, pH 5.5-6.5. The formulation is heat-sterilized. Similar formulations are disclosed in examples 2-8. In example 9 it is shown that formulations according to example 1 are stable.

Present claim 1 differs from D1 in that the composition comprises at least 1.0 mmol/l of the conjugate base and acid forming the buffer system. In D2 the amount of buffer is not explicitly defined.

No technical effect can be seen over the whole scope claimed for the buffer concentration. The applicant referred to figure 1, which shows tapentadol stability as a function of pH and Na citrate trihydrate concentration. He argued that at pH 5.0 and 5.5, the stability is not a function of the buffer concentration. At pH below 5, a higher buffer concentration resulted in less degradation products. And at pH above 5.5, a

higher buffer concentration resulted in more degradation products.

Thus, it would appear that over the whole claimed range of pH 3.1 to 6.5, no consistent effect can be seen for the buffer concentration. Furthermore it is not clear whether the effect shown for Na citrate dihydrate would also apply to other buffers such as Na acetate trihydrate used in D2.

The problem to be solved by claim 1 is therefore the provision of an alternative aqueous tapentadol composition.

Claim 1 does not appear to be inventive. To provide an alternative composition, the skilled person can adapt the amount of an excipient, such as a buffer, to his needs without any inventive skill.

The same arguments apply to independent claims 69, 76, 82, 85, 86 and 88, which thus also lack an inventive step.

It would appear that the various stability features of claims 2-12 and 92 appear to be (inherently) disclosed in D2. The burden would in any case rest on the applicant to prove otherwise.

The pH ranges of claims 13-15 are considered anticipated by the range of pH 5.5-6.5 disclosed in D2.

Citrate (claim 16) is suggested as an alternative pH regulator in paragraph [0017] of D2.

For the amount of buffer of claims 17-44, the same arguments apply as given for claim 1.

Tapentadol hydrochloride (claim 45) is already disclosed in D2; in the absence of any (unexpected) technical effects being shown, no inventive step can be seen in the specific crystal form (claims 46, 83, 87), or in the amount of tapentadol (claims 47-56, 67, 68, 81).

The presence of an isotonicizing agent (claim 57) such as sodium chloride (claim 58) is foreseen in D2 (claims 2, 6; paragraph [0016]; examples 5-8); no inventive step can be seen in the osmolarity or the titration acidity (claims 59-62).

Example 1 of D2 does not contain any antioxidant, chelating agent (claim 64), nor preservative (claim 65).

The volume claimed in claims 66 and 79 is anticipated by the examples of D2.

The treatment features of claims 70-75, if not already anticipated by D2, are obvious to the skilled person.

The nature of the ampoules (claims 77, 78) nor the oxygen level (claim 80) have been associated with any technical effect, and appear to be trivial modifications.

At least some of the process features of claim 84 are anticipated by the examples of D2.

The features defining the package (claims 89-91) appear to be trivial modifications which are not associated with any technical effect.

Industrial Applicability

Claims 1-92 meet the requirements of Article 33(4) PCT.

**KUTZENBERGER
WOLFF
PARTNER**Patentanwälte
European Patent AttorneysHelge Kutzenberger* Dr. phil. nat.
Felix Wolff Dr. Ing. Dipl.-Ing.
Oliver Brosch Dr. rer. nat. Dipl.-Chem.
Thilo Schwöbel Dipl.-Phys.
Jan Bülle Dr. rer. nat. Dipl.-Chem.
Jan Pieter Looock Dipl.-Phys.
Gordian Prescher Dipl.-Ing LL.M.

*Of Counsel

email@colonia-patent.de

Patentanwaltspartnerschaft
mit beschränkter Berufshaftung
Sitz: Köln, AG Essen PR 2755Allgemeine Mandatsbedingungen:
www.colonia-patent.de/agb

Kutzenberger Wolff & Partner • Theodor-Heuss-Ring 23 • 50668 Köln

onlineEuropäisches Patentamt
Bob-van-Bentham-Platz 1
80469 München

YOUR REFERENCE:

OUR REFERENCE:

DATE:

GRA4058-WO/JBkm

July 19, 2018/JB

International application no. PCT/EP2017/073983 (WO2018/055070)**Grünenthal GmbH****»Stable formulation for parenteral administration of Tapentadol«**

This is in response to the written opinion of the international searching authority dated December 22, 2017 and in addition to the demand for international preliminary examination:

1. Amendments

Please find enclosed a newly proposed set of patent claims. It is respectfully requested that international preliminary examination proceedings be based on the newly submitted set of claims enclosed herewith.

Amended claims 1 to 92 are based upon the rectified set of claims as originally filed.

Amended claim 1 has been specified by the features of original claims 13, 16 and 32, i.e. in that

- the pH value is within the range of from 3.1 to 6.5 (see original claim 13);
- the buffer system comprises at least one conjugate base and at least one conjugate acid, wherein said at least one conjugate base and said at least one conjugate acid independently of one another comprise one or more protonated or deprotonated acidic functional groups independently of one another selected from the group consisting of carboxylate, sulfate, sulfonate, phosphate, and phosphonate (see original claim 16); and

- the total concentration of said at least one conjugate base and said at least one conjugate acid is at least 1.0 mmol/L, based on the total content of the at least one conjugate base and the at least one conjugate acid and based on the total volume of the composition (see original claim 32).

Claim 13 has been limited to its preferred pH range of from 3.5 to 6.5.

The numbering of the remaining claims including their back-references has been adapted accordingly.

It is respectfully submitted that the amendments to the claims do not go beyond the disclosure in the international application as filed and thus complies with the provisions of Article 34(2)(b) PCT.

2. Novelty

The amended limits of the pH range of amended claim 1 are significantly separated from the pH values of the formulations of examples 1 and 6 of **D1** (WO 2012/119728). Further, the claims of **D1** do not address any buffer concentration.

The preferred buffer concentration of original claim 32 has been incorporated into amended claim 1. **D2** (CN 103 735 500) does not disclose any buffer concentration. As the Examiner has already acknowledged novelty of the subject-matter of original claim 32 over **D2**, it is believed that no further comments regarding novelty of the subject-matter of amended claim 1 over **D2** are necessary.

Summarizing therefore it is respectfully submitted that the subject-matter of amended claim 1 of the present application is novel over the cited prior art. The same applies to the subject-matter of the remaining claims that directly or indirectly depend upon amended claim 1.

3. Inventive step

3.1 Pharmaceutical dosage forms of Tapentadol are known from the prior art. It has been found, however, that in solutions the dissolved Tapentadol may tend to decomposition (chemical degradation) having a negative impact on storage stability of parenteral formulations.

It is an object of the invention to provide parenteral formulations of Tapentadol that have advantages compared to the parenteral formulations of Tapentadol of the prior art. The parenteral formulations should contain Tapentadol or physiologically acceptable salts thereof at sufficiently high concentrations but at the same time should have a good storage stability and shelf life.

This object has been achieved by the subject-matter of amended claim 1, i.e. by an aqueous pharmaceutical composition for parenteral administration comprising Tapentadol or a physiologically acceptable salt thereof;

wherein the concentration of Tapentadol is greater than 8.00 mg/mL, based on the weight of Tapentadol free base and based on the total volume of the composition;

wherein the composition comprises a buffer system;

wherein the buffer system comprises at least one conjugate base and at least one conjugate acid, wherein said at least one conjugate base and said at least one conjugate acid independently of one another comprise one or more protonated or deprotonated acidic functional groups independently of one another selected from the group consisting of carboxylate, sulfate, sulfonate, phosphate, and phosphonate;

wherein the total concentration of said at least one conjugate base and said at least one conjugate acid is at least 1.0 mmol/L, based on the total content of the at least one conjugate base and the at least one conjugate acid and based on the total volume of the composition; and

wherein the pH value of the composition is within the range of from 3.1 to 6.5.

3.2 The inventors have unexpectedly found that chemical stability of Tapentadol can be substantially improved by providing an adjusted and robustly maintained pH value. While conventional diluted solutions of Tapentadol are instable and show a successive increase of the pH value after autoclaving and long-term storage, the pH value of the composition according to the invention remains substantially unchanged.

Therefore, it has been surprisingly found that adjusting, especially lowering the pH value of the pharmaceutical composition for parenteral administration has a stabilizing effect so that decomposition (degradation) of Tapentadol can be significantly reduced or even suppressed, also under stress conditions after repeated autoclaving. It appears that under certain conditions antimicrobial effect of Tapentadol on the one hand (cf. **D1**) and chemical stability of Tapentadol on the other hand are both function of the pH value, but in opposite directions.

Further, it has been surprisingly found that at low pH values below 3.0, the stability of Tapentadol is a function of the buffer concentration, whereas the buffer has a relative stabilizing effect (the higher the buffer concentration, the less degradation). In contrast, however, it has been surprisingly found that at higher pH values of 7.0, i.e. outside the pH range according to the invention, the stability of Tapentadol is also function of the buffer concentration, whereas the buffer has a relative destabilizing effect (the higher the buffer concentration, the more degradation). Unexpectedly, within the pH range according to the invention, Tapentadol is stable against chemical decomposition at various buffer concentrations.

Further, it has been surprisingly found that stable pharmaceutical compositions for parenteral administration can be provided that need neither a preservative nor an antioxidant and are nevertheless storage stable for a long period of time.

Still further, it has been surprisingly found that the composition remains chemically stable under the harsh conditions of autoclaving, e.g. for at least 20 min at 2 bar and 121 °C. Thus, the storage stability of the composition according to the invention does not need to rely on the antimicrobial effect of Tapentadol alone. Autoclaving achieves sufficient storage stability against antimicrobial decontamination without the need for preservatives.

3.3 The unexpected advantages of the composition according to the invention are also illustrated by the comparative experimental data that are contained in the present application.

Different injection solutions for intravenous administration were prepared having a concentration of Tapentadol amounting to 20 mg/mL. In each case, hydrochloric acid 1 mol q.s. was added in the amount needed in order to adjust a pH value of 2.0 (comparative), 3.0 (comparative), 5.0 (inventive), 5.5 (inventive) and 7.0 (comparative), respectively:

buffer concentration	0.63 wt.-%	0.40 wt.-%	0.20 wt.-%	0.10 wt.-%	0.05 wt.-%
pH 2	1A	2A	3A	4A	5A
pH 3	1B	2B	3B	4B	5B
pH 5	1C	2C	3C	4C	5C
pH 5.5	1D	2D	3D	4D	5D
pH 7	1E	2E	3E	4E	5E

For adjusting a pH value at buffer concentrations of 0.10 wt.-% and 0.05 wt.-%, sodium hydroxide 1 mol q.s. was added. Volumes of 2.00 mL were filled into glass ampoules.

The compositions were each autoclaved 1 time for 20 min at 2 bar and 121 °C and 10 times for 20 min at 2 bar and 121 °C.

The change of pH upon autoclaving was monitored. It can be concluded from the experimental data that at a pH value of 7.0, at all buffer concentrations ranging from 0.05 to 0.63 wt.-%, the pH values of all compositions decreased upon autoclaving. Furthermore, it appears that at a pH value of 3.0, minor increases of the pH values were observed, whereas at a pH value of 5.0, the pH value of all compositions was robust against autoclaving (see present application, [0258]-[0263]).

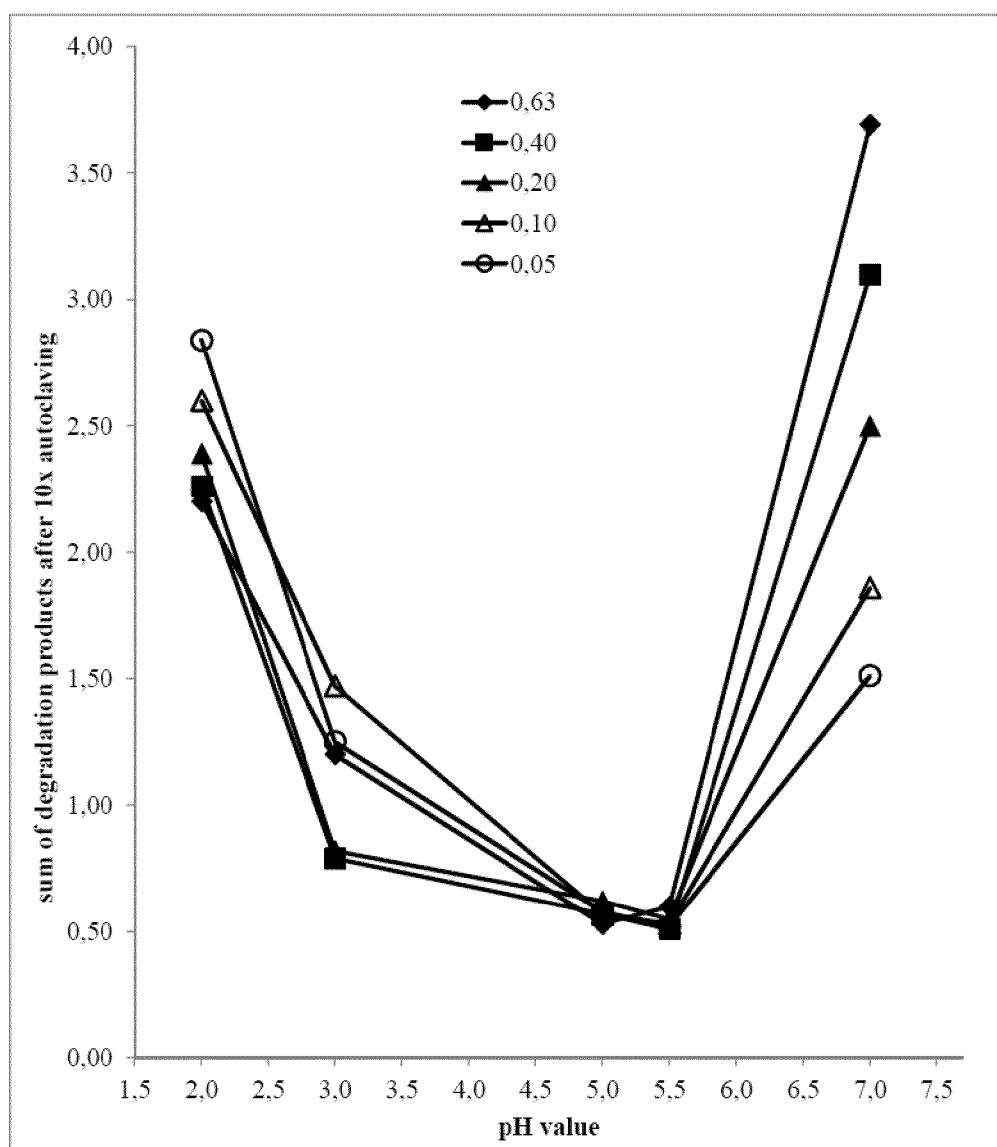
The change of appearance upon autoclaving was monitored. It can be concluded from the experimental data that at pH 7.0 at all buffer concentrations ranging from 0.05 to 0.63 wt.-%, a yellowish impurity was formed after 10 times autoclaving. Such formation could not be visually observed at pH 3.0 and pH 5.0 (see present application, [0265]-[0271]).

The residual concentration of Tapentadol was determined. It can be concluded from the experimental data that at pH 7.0, at all buffer concentrations ranging from 0.05 to 0.63 wt.-%, the residual concentration of Tapentadol decreased upon autoclaving. Furthermore, it appears that at pH values below 7.0 the stability of Tapentadol can be improved by increasing the buffer concentration. This is particularly pronounced at pH 3.0, where at a buffer concentration of 0.05 wt.-%, the residual concentration of Tapentadol relatively decreased by 1.5%, whereas at higher buffer concentrations of 0.20 wt.-% and above, the relative decrease was merely 0.4% and 0.5%, respectively.

Summing up, at all buffer concentrations, the compositions having a pH value of 3.0 and 5.0 showed a better stability under harsh storage conditions than the compositions at pH 7.0. Furthermore, increasing the buffer concentration has a stabilizing effect (see present application, [0272]-[0278]).

The degradation products of Tapentadol were analyzed. It can be concluded from the experimental data that within the pH range according to the invention, Tapentadol is unexpectedly stabilized against chemical decomposition. Furthermore, at comparative pH 2.0 as well as at comparative pH 7.0, the degree of chemical decomposition appears to also be a function of the buffer concentration. Unexpectedly, while at pH 2.0 the buffer seems to have a relative stabilizing effect (the higher the buffer concentration, the less degradation products are formed), at pH 7.0 the buffer seems to have an opposite relative destabilizing effect (the higher the buffer concentration, the more degradation products are formed). At inventive pH 5.0 and 5.5, however, the stability of Tapentadol against chemical decomposition is substantially improved and is not a function of the buffer concentration (see present application, [0279]-[0288]).

The results are also visualized in Figure 1 (♦ 0.63 wt.-% buffer, ■ 0.40 wt.-% buffer, ▲ 0.20 wt.-% buffer, △ 0.10 wt.-% buffer, ○ 0.05 wt.-% buffer):



Thus, the inventive composition was substantially more stable than the comparative composition with respect to decoloring and chemical formation of decomposition products.

3.4 These advantages are neither suggested nor rendered obvious by the cited prior art.

D1 and **D2** are both fully silent on chemical decomposition of Tapentadol.

According to **D1** (WO 2012/119728) Tapentadol exhibits antimicrobial properties. These antimicrobial properties are more pronounced at higher pH values.

D2 (CN 103 735 500 A) discloses a Tapentadol hydrochloride injection, particularly a small-capacity injection and a preparation method thereof. Compared with the conventional oral preparations, the tapentadol hydrochloride injection is said to have the advantages of high bioavailability, good absorption effect of medicine, fast distribution, good treatment effect and the like. The medicinal occasion of the Tapentadol hydrochloride is enlarged, and the clinical medication level of the Tapentadol hydrochloride is improved.

There is no hint in **D1** or **D2** that chemical stability of Tapentadol is a problem. There is no hint in **D1** or **D2** that adjusting, especially lowering the pH value of the pharmaceutical composition for parenteral administration has a stabilizing effect so that decomposition (degradation) of Tapentadol can be significantly reduced or even suppressed, also under stress conditions after repeated autoclaving.

3.5 Summarizing therefore it is respectfully submitted that the subject-matter of amended claim 1 of the present application is not only novel but also involves an inventive step. The same applies to the subject-matter of the remaining claims of the present application that directly or indirectly depend upon claim 1.

4. Conclusions

It is believed that by the above proposed considerations all objections raised in the written opinion should have been overcome. Therefore, the early issuance of a positive international preliminary report on patentability is respectfully solicited. However, in case that for some reasons the Examiner should not feel inclined to acknowledge patentability of the subject-matter of the independent claims, it is respectfully requested that an additional written opinion be issued in accordance with Rule 66.4 PCT and in the international preliminary report on patentability the dependent claims for which patentability can be acknowledged be identified, respectively.



Dr. Jan Bülle
European Patent Attorney
Kutzenberger Wolff & Partner
Association No. 636

Encl.: Amended claims

Patent claims:

1. An aqueous pharmaceutical composition for parenteral administration comprising Tapentadol or a physiologically acceptable salt thereof;

wherein the concentration of Tapentadol is greater than 8.00 mg/mL, based on the weight of Tapentadol free base and based on the total volume of the composition;

wherein the composition comprises a buffer system;

wherein the buffer system comprises at least one conjugate base and at least one conjugate acid, wherein said at least one conjugate base and said at least one conjugate acid independently of one another comprise one or more protonated or deprotonated acidic functional groups independently of one another selected from the group consisting of carboxylate, sulfate, sulfonate, phosphate, and phosphonate;

wherein the total concentration of said at least one conjugate base and said at least one conjugate acid is at least 1.0 mmol/L, based on the total content of the at least one conjugate base and the at least one conjugate acid and based on the total volume of the composition; and

wherein the pH value of the composition is within the range of from 3.1 to 6.5.
2. The composition according to claim 1, which is stable upon storage.
3. The composition according to claim 2, which is stable upon storage under accelerated storage conditions at 40 °C and 75% relative humidity for at least 3 months.
4. The composition according to claim 3, wherein the pH value of the composition after storage does not relatively differ by more than 0.4 pH units from the initial pH value of the composition prior to storage.
5. The composition according to claim 3 or 4, which is colorless before storage and during/after storage, in particular during/after a storage time of more than three months, preferably of more than 6 months, more preferably of more than 12 months, most preferably of at least for twenty-four months.
6. The composition according to any of claims 3 to 5, which has a content of decomposition products of Tapentadol after storage of not more than 1.0 wt.-%, relative to the total content of Tapentadol that was originally contained in the composition prior to storage and based on the weight of Tapentadol free base.

7. The composition according to any of the preceding claims, which is stable upon autoclaving and preferably exhibits an unaltered pH value upon autoclaving.
8. The composition according to claim 7, which is stable upon autoclaving for 20 minutes at 121 °C and 2 bar and preferably exhibits an unaltered pH value upon autoclaving under these conditions.
9. The composition according to claim 8, which has a content of decomposition products of Tapentadol after 10 times autoclaving of not more than 2.15 wt.-%, preferably not more than 1.50 wt.-%, more preferably not more than 0.75 wt.-%, relative to the total content of Tapentadol that was originally contained in the composition prior to first autoclaving and based on the weight of Tapentadol free base.
10. The composition according to any of the preceding claims, wherein the content of molecular oxygen in the composition is not more than 9.0 mg/L, based on the total volume of the composition.
11. The composition according to claim 10, wherein the content of molecular oxygen in the composition is not more than 0.2 mg/L, based on the total volume of the composition.
12. The composition according to any of the preceding claims, wherein - when filling 2.0 ml of the composition into a closed glass ampoule having an inner volume of 3.0 ml and containing pure nitrogen gas such that the filled ampoule comprises the composition as a liquid phase and a gaseous phase in a headspace above the liquid phase, and allowing the gas dissolved in the liquid phase and the gas in the gaseous phase to equilibrate - the gaseous phase has a content of molecular oxygen of not more than 2.5 %Vbar.
13. The composition according to any of the preceding claims, wherein the pH value is within the range of from 3.5 to 6.5, preferably before and after autoclaving.
14. The composition according to claim 13, wherein the pH value is within the range of from 3.5 to 6.0 or from 4.0 to 6.0, preferably before and after autoclaving.
15. The composition according to claim 14, wherein the pH value is within the range of from 4.5 to 5.5, preferably before and after autoclaving.

16. The composition according to any of the preceding claims, wherein said at least one conjugate base and at least one conjugate acid are selected from the group consisting of citrate, hydrogencitrate, dihydrogencitrate and citric acid.
17. The composition according to any of the preceding claims, wherein the total concentration of said at least one conjugate base and said at least one conjugate acid is at least 0.03 wt.-%, based on the total weight of the at least one conjugate base and the at least one conjugate acid and based on the total weight of the composition.
18. The composition according to claim 17, wherein the total concentration of said at least one conjugate base and said at least one conjugate acid is at least 0.08 wt.-%, based on the total weight of the at least one conjugate base and the at least one conjugate acid and based on the total weight of the composition.
19. The composition according to claim 18, wherein the total concentration of said at least one conjugate base and said at least one conjugate acid is at least 0.13 wt.-%, based on the total weight of the at least one conjugate base and the at least one conjugate acid and based on the total weight of the composition.
20. The composition according to claim 19, wherein the total concentration of said at least one conjugate base and said at least one conjugate acid is at least 0.18 wt.-%, based on the total weight of the at least one conjugate base and the at least one conjugate acid and based on the total weight of the composition.
21. The composition according to claim 20, wherein the total concentration of said at least one conjugate base and said at least one conjugate acid is at least 0.23 wt.-%, based on the total weight of the at least one conjugate base and the at least one conjugate acid and based on the total weight of the composition.
22. The composition according to any of the preceding claims, wherein the total concentration of said at least one conjugate base and said at least one conjugate acid is not more than 1.16 wt.-%, based on the total weight of the at least one conjugate base and the at least one conjugate acid and based on the total weight of the composition.
23. The composition according to claim 22, wherein the total concentration of said at least one conjugate base and said at least one conjugate acid is not more than 1.03 wt.-%, based on the

total weight of the at least one conjugate base and the at least one conjugate acid and based on the total weight of the composition.

24. The composition according to claim 23, wherein the total concentration of said at least one conjugate base and said at least one conjugate acid is not more than 0.90 wt.-%, based on the total weight of the at least one conjugate base and the at least one conjugate acid and based on the total weight of the composition.
25. The composition according to claim 24, wherein the total concentration of said at least one conjugate base and said at least one conjugate acid is not more than 0.77 wt.-%, based on the total weight of the at least one conjugate base and the at least one conjugate acid and based on the total weight of the composition.
26. The composition according to claim 25, wherein the total concentration of said at least one conjugate base and said at least one conjugate acid is not more than 0.65 wt.-%, based on the total weight of the at least one conjugate base and the at least one conjugate acid and based on the total weight of the composition.
27. The composition according to any of the preceding claims, wherein the total concentration of said at least one conjugate base and said at least one conjugate acid is within the range of from 0.03 to 1.16 wt.-%, based on the total weight of the at least one conjugate base and the at least one conjugate acid and based on the total weight of the composition.
28. The composition according to claim 27, wherein the total concentration of said at least one conjugate base and said at least one conjugate acid is within the range of from 0.08 to 1.03 wt.-%, based on the total weight of the at least one conjugate base and the at least one conjugate acid and based on the total weight of the composition.
29. The composition according to claim 28, wherein the total concentration of said at least one conjugate base and said at least one conjugate acid is within the range of from 0.13 to 0.90 wt.-%, based on the total weight of the at least one conjugate base and the at least one conjugate acid and based on the total weight of the composition.
30. The composition according to claim 29, wherein the total concentration of said at least one conjugate base and said at least one conjugate acid is within the range of from 0.18 to 0.77 wt.-%, based on the total weight of the at least one conjugate base and the at least one conjugate acid and based on the total weight of the composition.

31. The composition according to any of the preceding claims, wherein the total concentration of said at least one conjugate base and said at least one conjugate acid is at least 3.0 mmol/L, based on the total content of the at least one conjugate base and the at least one conjugate acid and based on the total volume of the composition.
32. The composition according to claim 31, wherein the total concentration of said at least one conjugate base and said at least one conjugate acid is at least 5.0 mmol/L, based on the total content of the at least one conjugate base and the at least one conjugate acid and based on the total volume of the composition.
33. The composition according to claim 32, wherein the total concentration of said at least one conjugate base and said at least one conjugate acid is at least 7.0 mmol/L, based on the total content of the at least one conjugate base and the at least one conjugate acid and based on the total volume of the composition.
34. The composition according to claim 33, wherein the total concentration of said at least one conjugate base and said at least one conjugate acid is at least 9.0 mmol/L, based on the total content of the at least one conjugate base and the at least one conjugate acid and based on the total volume of the composition.
35. The composition according to any of the preceding claims, wherein the total concentration of said at least one conjugate base and said at least one conjugate acid is not more than 45 mmol/L, based on the total content of the at least one conjugate base and the at least one conjugate acid and based on the total volume of the composition.
36. The composition according to claim 35, wherein the total concentration of said at least one conjugate base and said at least one conjugate acid is not more than 40 mmol/L, based on the total content of the at least one conjugate base and the at least one conjugate acid and based on the total volume of the composition.
37. The composition according to claim 36, wherein the total concentration of said at least one conjugate base and said at least one conjugate acid is not more than 35 mmol/L, based on the total content of the at least one conjugate base and the at least one conjugate acid and based on the total volume of the composition.

38. The composition according to claim 37, wherein the total concentration of said at least one conjugate base and said at least one conjugate acid is not more than 30 mmol/L, based on the total content of the at least one conjugate base and the at least one conjugate acid and based on the total volume of the composition.
39. The composition according to claim 38, wherein the total concentration of said at least one conjugate base and said at least one conjugate acid is not more than 25 mmol/L, based on the total content of the at least one conjugate base and the at least one conjugate acid and based on the total volume of the composition.
40. The composition according to any of the preceding claims, wherein the total concentration of said at least one conjugate base and said at least one conjugate acid is within the range of from 1.0 to 45 mmol/L, based on the total content of the at least one conjugate base and the at least one conjugate acid and based on the total volume of the composition.
41. The composition according to claim 40, wherein the total concentration of said at least one conjugate base and said at least one conjugate acid is within the range of from 3.0 to 40 mmol/L, based on the total content of the at least one conjugate base and the at least one conjugate acid and based on the total volume of the composition.
42. The composition according to claim 41, wherein the total concentration of said at least one conjugate base and said at least one conjugate acid is within the range of from 5.0 to 35 mmol/L, based on the total content of the at least one conjugate base and the at least one conjugate acid and based on the total volume of the composition.
43. The composition according to claim 42, wherein the total concentration of said at least one conjugate base and said at least one conjugate acid is within the range of from 7.0 to 30 mmol/L, based on the total content of the at least one conjugate base and the at least one conjugate acid and based on the total volume of the composition.
44. The composition according to claim 43, wherein the total concentration of said at least one conjugate base and said at least one conjugate acid is within the range of from 9.0 to 25 mmol/L, based on the total content of the at least one conjugate base and the at least one conjugate acid and based on the total volume of the composition.
45. The composition according to any of the preceding claims, wherein Tapentadol is present as Tapentadol hydrochloride.

46. The composition according to any of the preceding claims, wherein Tapentadol is present as solubilized Tapentadol hydrochloride salt form A characterized by showing at least one or more X-ray lines (2-theta values) in a powder diffraction pattern when measured using Cu K α radiation selected from the list comprising 15.1 $\pm$ 0.2, 16.0 $\pm$ 0.2, 18.9 $\pm$ 0.2, 20.4 $\pm$ 0.2, 22.5 $\pm$ 0.2, 27.3 $\pm$ 0.2, 29.3 $\pm$ 0.2 and 30.4 $\pm$ 0.2.
47. The composition according to any of the preceding claims, wherein the concentration of Tapentadol is within the range of 10 $\pm$ 1.5 mg/mL, based on the weight of Tapentadol free base and based on the total volume of the composition.
48. The composition according to any of claims 1 to 46, wherein the concentration of Tapentadol is within the range of 12.5 $\pm$ 4.0 mg/mL, based on the weight of Tapentadol free base and based on the total volume of the composition.
49. The composition according to any of claims 1 to 46, wherein the concentration of Tapentadol is within the range of 15 $\pm$ 6.5 mg/mL, based on the weight of Tapentadol free base and based on the total volume of the composition.
50. The composition according to any of claims 1 to 46, wherein the concentration of Tapentadol is within the range of 17.5 $\pm$ 9.0 mg/mL, based on the weight of Tapentadol free base and based on the total volume of the composition.
51. The composition according to any of claims 1 to 46, wherein the concentration of Tapentadol is within the range of 20 $\pm$ 11.5 mg/mL, based on the weight of Tapentadol free base and based on the total volume of the composition.
52. The composition according to any of claims 1 to 46, wherein the concentration of Tapentadol is within the range of 25 $\pm$ 16.5 mg/mL, based on the weight of Tapentadol free base and based on the total volume of the composition.
53. The composition according to any of claims 1 to 46, wherein the concentration of Tapentadol is within the range of 30 $\pm$ 21.5 mg/mL, based on the weight of Tapentadol free base and based on the total volume of the composition.

54. The composition according to any of claims 1 to 46, wherein the concentration of Tapentadol is within the range of 40 ± 31.5 mg/mL, based on the weight of Tapentadol free base and based on the total volume of the composition.
55. The composition according to any of claims 1 to 46, wherein the concentration of Tapentadol is within the range of 50 ± 41.5 mg/mL, based on the weight of Tapentadol free base and based on the total volume of the composition.
56. The composition according to any of claims 1 to 46, wherein the concentration of Tapentadol is within the range of 60 ± 51.5 mg/mL, based on the weight of Tapentadol free base and based on the total volume of the composition.
57. The composition according to any of the preceding claims, which comprises an isotonicizing agent.
58. The composition according to claim 57, wherein the isotonicizing agent is sodium chloride.
59. The composition according to any of the preceding claims, which has an osmolarity of at least 0.20 osmol/L.
60. The composition according to any of the preceding claims, which has an osmolarity of not more than 0.36 osmol/L.
61. The composition according to any of the preceding claims, which has an osmolarity within the range of 0.28 ± 0.08 osmol/L.
62. The composition according to any of the preceding claims, which has a titration acidity of not more than 1.8 mmol/L.
63. The composition according to any of the preceding claims, which has a titration acidity within the range of from 1.0 to 1.8 mmol/L.
64. The composition according to any of the preceding claims, which does not contain any antioxidant and/or chelating agent.
65. The composition according to any of the preceding claims, which does not contain any preservative.

66. The composition according to any of the preceding claims, which has a volume within the range of from 1.0 to 3.0 mL.
67. The composition according to any of the preceding claims, which comprises Tapentadol in an amount within the range of from 5.0 mg to 600 mg, based on the weight of Tapentadol free base.
68. The composition according to claim 67, which comprises Tapentadol in an amount within the range of 25 ± 15 mg, or 50 ± 15 mg, or 75 ± 15 mg, or 100 ± 15 mg, or 150 ± 15 mg, or 200 ± 15 mg, or 250 ± 15 mg, based on the weight of Tapentadol free base.
69. The composition according to any of the preceding claims for use in the treatment of pain.
70. The composition for use according to claim 69, wherein the pain is treated in mammals.
71. The composition for use according to claim 70, wherein the mammals are humans.
72. The composition for use according to claim 71, wherein the humans are adult patients.
73. The composition for use according to any of claims 69 to 72, wherein the pain is acute pain.
74. The composition for use according to any of claims 69 to 73, wherein the composition is administered by injection or infusion.
75. The composition for use according to any of claims 69 to 74, wherein the composition is administered intravenously.
76. A container comprising the pharmaceutical composition according to any of the preceding claims
77. The container according to claim 76, which is a glass ampoule.
78. The container according to claim 77, wherein the glass is glass type I according to Ph. Eur.
79. The container according to any of claims 76 to 78, which comprises from 1.0 to 500 mL, preferably 10 ± 5 mL, or 15 ± 10 mL, or 20 ± 10 mL, or 25 ± 10 mL, or 30 ± 10 mL, or 35 ± 10 mL, or

- 40±10 mL, or 45±10 mL, or 50±25 mL, or 75±25 mL, or 100±25 mL, or 150±50 mL, or 200±50 mL, or 250±50 mL, or 300±100 mL, or 400±100 mL, or 500±100 mL, of the composition.
80. The container according to any of claims 76 to 79, which comprises the composition as a liquid phase and a gaseous phase in a headspace above the liquid phase, wherein the gaseous phase has a content of molecular oxygen of not more than 2.5 %Vbar.
81. The container according to any of claims 76 to 80, which comprises Tapentadol in an amount of from 5.0 mg to 600 mg, preferably in an amount of 25±15 mg, or 50±15 mg, or 75±15 mg, or 100±15 mg, or 150±15 mg, or 200±15 mg, or 250±15 mg, based on the weight of Tapentadol free base.
82. A process for the preparation of a pharmaceutical composition according to any of claims 1 to 75 or of a container according to any of claims 76 to 81, comprising the step of (a) preparing a mixture comprising Tapentadol or a physiologically acceptable salt thereof, water and a buffer system.
83. The process according to claim 82, wherein Tapentadol is employed as Tapentadol hydrochloride polymorph form A characterized by showing at least one or more X-ray lines (2-theta values) in a powder diffraction pattern when measured using Cu K α radiation selected from the list comprising 15.1±0.2, 16.0±0.2, 18.9±0.2, 20.4±0.2, 22.5±0.2, 27.3±0.2, 29.3±0.2 and 30.4±0.2.
84. The process according to claim 82 or 83, comprising one or more additional steps selected from the group consisting of (b) purging the mixture with an inert gas; (c) filtering the mixture through a filter; (d) filling the mixture into a suitable container; and (e) autoclaving the mixture at elevated temperature and elevated pressure.
85. A pharmaceutical composition or a container obtainable by the process according to any of claims 82 to 84.
86. Use of Tapentadol or a physiologically acceptable salt thereof for the preparation of a pharmaceutical composition according to any of claim 1 to claim 75 or of a container according to any of claims 76 to 81.

87. The use according to claim 86, wherein Tapentadol is employed as Tapentadol hydrochloride polymorph form A.
88. A kit comprising a container according to any of claims 76 to 81 and a packaging, wherein the container is packaged by the packaging.
89. The kit according to claim 88, wherein the packaging is made of a material that is intransparent to visual light.
90. The kit according to claim 88 or 89, wherein the packaging comprises cardboard.
91. The kit according to any of claims 88 to 90, wherein the composition which is contained in the container and packaged by the packaging is photostable.
92. The kit according to claim 91, wherein the content of decomposition products of Tapentadol in the composition after subjecting the kit for 24 hours to UV radiation at 540 Wh/m^2 and an illumination of 1320 kLxh is not more than 0.05 wt.-%, relative to the total content of Tapentadol that was originally contained in the composition prior to subjecting it to UV radiation and based on the weight of Tapentadol free base.

Señor

Director de la Dirección de Nuevas Creaciones

Superintendencia de Industria y Comercio

Ministerio de Comercio, Industria y Turismo

E. S. D.

Re.: Expediente No. **NC2019/0002557**

Solicitud de registro Patente PCT entrada en Fase Nacional, para:

“FORMULACIÓN ESTABLE PARA LA ADMINISTRACIÓN PARENTERAL DE TAPENTADOL”

Solicitante: **GRÜNENTHAL GMBH**

RESPUESTA OFICIO DE FORMA

Yo, **MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO**, mayor de edad, identificada y domiciliada como aparece al pie de mi firma, obrando en mi calidad de apoderada de la sociedad solicitante del asunto citado en la referencia, en atención a su oficio **No. 1548 del 22 de marzo de 2019**, me permito dar respuesta al mismo de la siguiente manera:

1. Solicitud PCT Capítulo II

Se adjunta a este memorial al Debe allegar el IPEA (International Preliminary Report on Patentability), correspondiente a la presente solicitud, con su respectiva traducción al castellano.

2. Cesión

Se adjunta al presente memorial documento de CESIÓN de los inventores al solicitante **GRÜNENTHAL GMBH**.

3. Conclusión

Teniendo en cuenta lo anterior, es posible establecer que se cumplen los requisitos formales dispuestos en el artículo 39 de la Decisión 486.

4. Anexos

- Documento IPEA con su traducción al castellano
- Documento de cesión

Señor Director,



Margarita Castellanos Abondano

C.C. No. **39.779.654** de Bogotá

T.P.A. No. **70.819** del C. S. J.

Calle 94 A No. 7 A-09 - Bogotá, D.C.

Teléfono (PBX): 7560770

Bogotá,
MCA/lt
P5120

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference GRA4058-WO	FOR FURTHER ACTION		See Form PCT/IPEA/416
International application No. PCT/EP2017/073983	International filing date (<i>day/month/year</i>) 22.09.2017	Priority date (<i>day/month/year</i>) 23.09.2016	
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC INV. A61K9/08			
Applicant Grünenthal GmbH			
1. This report is the international preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of <u>6</u> sheets, including this cover sheet. 3. This report is also accompanied by ANNEXES, comprising: a. ☒ (<i>sent to the applicant and to the International Bureau</i>) a total of <u>17</u> sheets, as follows: ☒ sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority, unless those sheets were superseded or cancelled, and any accompanying letters (see Rules 46.5, 66.8, 70.16, 91.2, and Section 607 of the Administrative Instructions). ☐ sheets containing rectifications, where the decision was made by this Authority not to take them into account because they were not authorized by or notified to this Authority at the time when this Authority began to draw up this report, and any accompanying letters (Rules 66.4bis, 70.2(e), 70.16 and 91.2). ☐ superseded sheets and any accompanying letters, where this Authority either considers that the superseding sheets contain an amendment that goes beyond the disclosure in the international application as filed, or the superseding sheets were not accompanied by a letter indicating the basis for the amendments in the application as filed, as indicated in item 4 of Box No. I and the Supplemental Box (see Rule 70.16(b)). b. ☐ (<i>sent to the International Bureau only</i>) a total of (indicate type and number of electronic carrier(s)) , containing a sequence listing, in the form of an Annex C/ST.25 text file, as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see paragraph 3ter of Annex C of the Administrative Instructions).			
4. This report contains indications relating to the following items: ☒ Box No. I Basis of the report ☐ Box No. II Priority ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability ☐ Box No. IV Lack of unity of invention ☒ Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement ☐ Box No. VI Certain documents cited ☐ Box No. VII Certain defects in the international application ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application			
Date of submission of the demand 19.07.2018		Date of completion of this report 06.12.2018	
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas Tel. +31 70 340 - 2040 Fax: +31 70 340 - 3016		Authorized officer Epskamp, Stefan Telephone No. +31 70 340-2857	



Box No. I Basis of the report

1. With regard to the **language**, this report is based on
- ☒ the international application in the language in which it was filed
 - ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of:
 - ☐ international search (under Rules 12.3(a) and 23.1(b))
 - ☐ publication of the international application (under Rule 12.4(a))
 - ☐ international preliminary examination (under Rules 55.2(a) and/or 55.3(a) and (b))
2. With regard to the **elements*** of the international application, this report is based on (*replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report*):

Description, Pages

1-43 as originally filed

Claims, Numbers

1-92 filed in electronic form on 19-07-2018

Drawings, Sheets

1/1 as originally filed

- ☐ a sequence listing - see Supplemental Box Relating to Sequence Listing.
3. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:
- ☐ the description, pages
 - ☐ the claims, Nos.
 - ☐ the drawings, sheets/figs
 - ☐ the sequence listing (*specify*):
4. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and listed below had not been made, since either they are considered to go beyond the disclosure as filed, or they were not accompanied by a letter indicating the basis for the amendments in the application as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rules 70.2(c) and (c-bis)):
- ☐ the description, pages
 - ☐ the claims, Nos.
 - ☐ the drawings, sheets/figs
 - ☐ the sequence listing (*specify*):
5. ☐ This report has been established:
- ☐ taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rules 66.1(d-bis) and 70.2(e)).
 - ☐ without taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91(Rules 66.4bis and 70.2(e)).

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/EP2017/073983

6. ☒ With regard to top-up searches (Rules 66.1 *ter* and 70.2(f)):
- ☒ A top-up search was carried out by this Authority on 27.11.2018 (all discovered documents are listed in the Supplemental Box Relating to Top-up Search).
 - ☐ Additional relevant documents have been discovered during the top-up search.
 - ☐ No top-up search was carried out by this Authority because it would serve no useful purpose.
7. ☐ Supplementary international search report(s) from Authority(ies) has/have been received and taken into account in establishing this report (Rule 45bis.8(b) and (c)).

* If item 4 applies, some or all of those sheets may be marked "superseded".

Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	<u>1-92</u>
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	<u>1-92</u>
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-92</u>
	No: Claims	

2. Citations and explanations (Rule 70.7):

see separate sheet

Re Item V

Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

Reference is made to the following documents:

- D1 WO 2012/119728 A1 (GRUENENTHAL GMBH [DE]; CHRISTOPH THOMAS [DE]; INGHELBRECHT SABINE KARI) 13 September 2012 (2012-09-13) cited in the application
- D2 CN 103 735 500 A (JIANGSU HUAZE MEDICINE SCIENCE & TECHNOLOGY CO LTD; WU RENRONG) 23 April 2014 (2014-04-23)
- D2a "human" translation of relevant parts of D2

Novelty

Claims 1-92 meet the requirements of Article 33(2) PCT.

Inventive Step

The present application does not meet the criteria of Article 33(1) PCT, because the subject-matter of claims 1-92 does not involve an inventive step in the sense of Article 33(3) PCT.

Document D2 is considered the closest prior art. It discloses (paragraphs [0014] - [0017], [0019], [0025]; examples; claims; see D2a) an injection composition of tapentadol HCl. In example 1, a formulation is disclosed comprising 50 mg/ml tapentadol HCl, sodium acetate buffer, pH 5.5-6.5. The formulation is heat-sterilized. Similar formulations are disclosed in examples 2-8. In example 9 it is shown that formulations according to example 1 are stable.

Present claim 1 differs from D1 in that the composition comprises at least 1.0 mmol/l of the conjugate base and acid forming the buffer system. In D2 the amount of buffer is not explicitly defined.

No technical effect can be seen over the whole scope claimed for the buffer concentration. The applicant referred to figure 1, which shows tapentadol stability as a function of pH and Na citrate trihydrate concentration. He argued that at pH 5.0 and 5.5, the stability is not a function of the buffer concentration. At pH below 5, a higher buffer concentration resulted in less degradation products. And at pH above 5.5, a

higher buffer concentration resulted in more degradation products.

Thus, it would appear that over the whole claimed range of pH 3.1 to 6.5, no consistent effect can be seen for the buffer concentration. Furthermore it is not clear whether the effect shown for Na citrate dihydrate would also apply to other buffers such as Na acetate trihydrate used in D2.

The problem to be solved by claim 1 is therefore the provision of an alternative aqueous tapentadol composition.

Claim 1 does not appear to be inventive. To provide an alternative composition, the skilled person can adapt the amount of an excipient, such as a buffer, to his needs without any inventive skill.

The same arguments apply to independent claims 69, 76, 82, 85, 86 and 88, which thus also lack an inventive step.

It would appear that the various stability features of claims 2-12 and 92 appear to be (inherently) disclosed in D2. The burden would in any case rest on the applicant to prove otherwise.

The pH ranges of claims 13-15 are considered anticipated by the range of pH 5.5-6.5 disclosed in D2.

Citrate (claim 16) is suggested as an alternative pH regulator in paragraph [0017] of D2.

For the amount of buffer of claims 17-44, the same arguments apply as given for claim 1.

Tapentadol hydrochloride (claim 45) is already disclosed in D2; in the absence of any (unexpected) technical effects being shown, no inventive step can be seen in the specific crystal form (claims 46, 83, 87), or in the amount of tapentadol (claims 47-56, 67, 68, 81).

The presence of an isotonicizing agent (claim 57) such as sodium chloride (claim 58) is foreseen in D2 (claims 2, 6; paragraph [0016]; examples 5-8); no inventive step can be seen in the osmolarity or the titration acidity (claims 59-62).

Example 1 of D2 does not contain any antioxidant, chelating agent (claim 64), nor preservative (claim 65).

The volume claimed in claims 66 and 79 is anticipated by the examples of D2.

The treatment features of claims 70-75, if not already anticipated by D2, are obvious to the skilled person.

The nature of the ampoules (claims 77, 78) nor the oxygen level (claim 80) have been associated with any technical effect, and appear to be trivial modifications.

At least some of the process features of claim 84 are anticipated by the examples of D2.

The features defining the package (claims 89-91) appear to be trivial modifications which are not associated with any technical effect.

Industrial Applicability

Claims 1-92 meet the requirements of Article 33(4) PCT.

**KUTZENBERGER
WOLFF
PARTNER**Patentanwälte
European Patent AttorneysHelge Kutzenberger* Dr. phil. nat.
Felix Wolff Dr. Ing. Dipl.-Ing.
Oliver Brosch Dr. rer. nat. Dipl.-Chem.
Thilo Schwöbel Dipl.-Phys.
Jan Bülle Dr. rer. nat. Dipl.-Chem.
Jan Pieter Looek Dipl.-Phys.
Gordian Prescher Dipl.-Ing LL.M.

*Of Counsel

email@colonia-patent.de

Patentanwaltspartnerschaft
mit beschränkter Berufshaftung
Sitz: Köln, AG Essen PR 2755Allgemeine Mandatsbedingungen:
www.colonia-patent.de/agb

Kutzenberger Wolff & Partner • Theodor-Heuss-Ring 23 • 50668 Köln

onlineEuropäisches Patentamt
Bob-van-Bentham-Platz 1
80469 München

YOUR REFERENCE:

OUR REFERENCE:

DATE:

GRA4058-WO/JBkm

July 19, 2018/JB

International application no. PCT/EP2017/073983 (WO2018/055070)**Grünenthal GmbH****»Stable formulation for parenteral administration of Tapentadol«**

This is in response to the written opinion of the international searching authority dated December 22, 2017 and in addition to the demand for international preliminary examination:

1. Amendments

Please find enclosed a newly proposed set of patent claims. It is respectfully requested that international preliminary examination proceedings be based on the newly submitted set of claims enclosed herewith.

Amended claims 1 to 92 are based upon the rectified set of claims as originally filed.

Amended claim 1 has been specified by the features of original claims 13, 16 and 32, i.e. in that

- the pH value is within the range of from 3.1 to 6.5 (see original claim 13);
- the buffer system comprises at least one conjugate base and at least one conjugate acid, wherein said at least one conjugate base and said at least one conjugate acid independently of one another comprise one or more protonated or deprotonated acidic functional groups independently of one another selected from the group consisting of carboxylate, sulfate, sulfonate, phosphate, and phosphonate (see original claim 16); and

- the total concentration of said at least one conjugate base and said at least one conjugate acid is at least 1.0 mmol/L, based on the total content of the at least one conjugate base and the at least one conjugate acid and based on the total volume of the composition (see original claim 32).

Claim 13 has been limited to its preferred pH range of from 3.5 to 6.5.

The numbering of the remaining claims including their back-references has been adapted accordingly.

It is respectfully submitted that the amendments to the claims do not go beyond the disclosure in the international application as filed and thus complies with the provisions of Article 34(2)(b) PCT.

2. Novelty

The amended limits of the pH range of amended claim 1 are significantly separated from the pH values of the formulations of examples 1 and 6 of **D1** (WO 2012/119728). Further, the claims of **D1** do not address any buffer concentration.

The preferred buffer concentration of original claim 32 has been incorporated into amended claim 1. **D2** (CN 103 735 500) does not disclose any buffer concentration. As the Examiner has already acknowledged novelty of the subject-matter of original claim 32 over **D2**, it is believed that no further comments regarding novelty of the subject-matter of amended claim 1 over **D2** are necessary.

Summarizing therefore it is respectfully submitted that the subject-matter of amended claim 1 of the present application is novel over the cited prior art. The same applies to the subject-matter of the remaining claims that directly or indirectly depend upon amended claim 1.

3. Inventive step

3.1 Pharmaceutical dosage forms of Tapentadol are known from the prior art. It has been found, however, that in solutions the dissolved Tapentadol may tend to decomposition (chemical degradation) having a negative impact on storage stability of parenteral formulations.

It is an object of the invention to provide parenteral formulations of Tapentadol that have advantages compared to the parenteral formulations of Tapentadol of the prior art. The parenteral formulations should contain Tapentadol or physiologically acceptable salts thereof at sufficiently high concentrations but at the same time should have a good storage stability and shelf life.

This object has been achieved by the subject-matter of amended claim 1, i.e. by an aqueous pharmaceutical composition for parenteral administration comprising Tapentadol or a physiologically acceptable salt thereof;

wherein the concentration of Tapentadol is greater than 8.00 mg/mL, based on the weight of Tapentadol free base and based on the total volume of the composition;

wherein the composition comprises a buffer system;

wherein the buffer system comprises at least one conjugate base and at least one conjugate acid, wherein said at least one conjugate base and said at least one conjugate acid independently of one another comprise one or more protonated or deprotonated acidic functional groups independently of one another selected from the group consisting of carboxylate, sulfate, sulfonate, phosphate, and phosphonate;

wherein the total concentration of said at least one conjugate base and said at least one conjugate acid is at least 1.0 mmol/L, based on the total content of the at least one conjugate base and the at least one conjugate acid and based on the total volume of the composition; and

wherein the pH value of the composition is within the range of from 3.1 to 6.5.

3.2 The inventors have unexpectedly found that chemical stability of Tapentadol can be substantially improved by providing an adjusted and robustly maintained pH value. While conventional diluted solutions of Tapentadol are instable and show a successive increase of the pH value after autoclaving and long-term storage, the pH value of the composition according to the invention remains substantially unchanged.

Therefore, it has been surprisingly found that adjusting, especially lowering the pH value of the pharmaceutical composition for parenteral administration has a stabilizing effect so that decomposition (degradation) of Tapentadol can be significantly reduced or even suppressed, also under stress conditions after repeated autoclaving. It appears that under certain conditions antimicrobial effect of Tapentadol on the one hand (cf. **D1**) and chemical stability of Tapentadol on the other hand are both function of the pH value, but in opposite directions.

Further, it has been surprisingly found that at low pH values below 3.0, the stability of Tapentadol is a function of the buffer concentration, whereas the buffer has a relative stabilizing effect (the higher the buffer concentration, the less degradation). In contrast, however, it has been surprisingly found that at higher pH values of 7.0, i.e. outside the pH range according to the invention, the stability of Tapentadol is also function of the buffer concentration, whereas the buffer has a relative destabilizing effect (the higher the buffer concentration, the more degradation). Unexpectedly, within the pH range according to the invention, Tapentadol is stable against chemical decomposition at various buffer concentrations.

Further, it has been surprisingly found that stable pharmaceutical compositions for parenteral administration can be provided that need neither a preservative nor an antioxidant and are nevertheless storage stable for a long period of time.

Still further, it has been surprisingly found that the composition remains chemically stable under the harsh conditions of autoclaving, e.g. for at least 20 min at 2 bar and 121 °C. Thus, the storage stability of the composition according to the invention does not need to rely on the antimicrobial effect of Tapentadol alone. Autoclaving achieves sufficient storage stability against antimicrobial decontamination without the need for preservatives.

3.3 The unexpected advantages of the composition according to the invention are also illustrated by the comparative experimental data that are contained in the present application.

Different injection solutions for intravenous administration were prepared having a concentration of Tapentadol amounting to 20 mg/mL. In each case, hydrochloric acid 1 mol q.s. was added in the amount needed in order to adjust a pH value of 2.0 (comparative), 3.0 (comparative), 5.0 (inventive), 5.5 (inventive) and 7.0 (comparative), respectively:

buffer concentration	0.63 wt.-%	0.40 wt.-%	0.20 wt.-%	0.10 wt.-%	0.05 wt.-%
pH 2	1A	2A	3A	4A	5A
pH 3	1B	2B	3B	4B	5B
pH 5	1C	2C	3C	4C	5C
pH 5.5	1D	2D	3D	4D	5D
pH 7	1E	2E	3E	4E	5E

For adjusting a pH value at buffer concentrations of 0.10 wt.-% and 0.05 wt.-%, sodium hydroxide 1 mol q.s. was added. Volumes of 2.00 mL were filled into glass ampoules.

The compositions were each autoclaved 1 time for 20 min at 2 bar and 121 °C and 10 times for 20 min at 2 bar and 121 °C.

The change of pH upon autoclaving was monitored. It can be concluded from the experimental data that at a pH value of 7.0, at all buffer concentrations ranging from 0.05 to 0.63 wt.-%, the pH values of all compositions decreased upon autoclaving. Furthermore, it appears that at a pH value of 3.0, minor increases of the pH values were observed, whereas at a pH value of 5.0, the pH value of all compositions was robust against autoclaving (see present application, [0258]-[0263]).

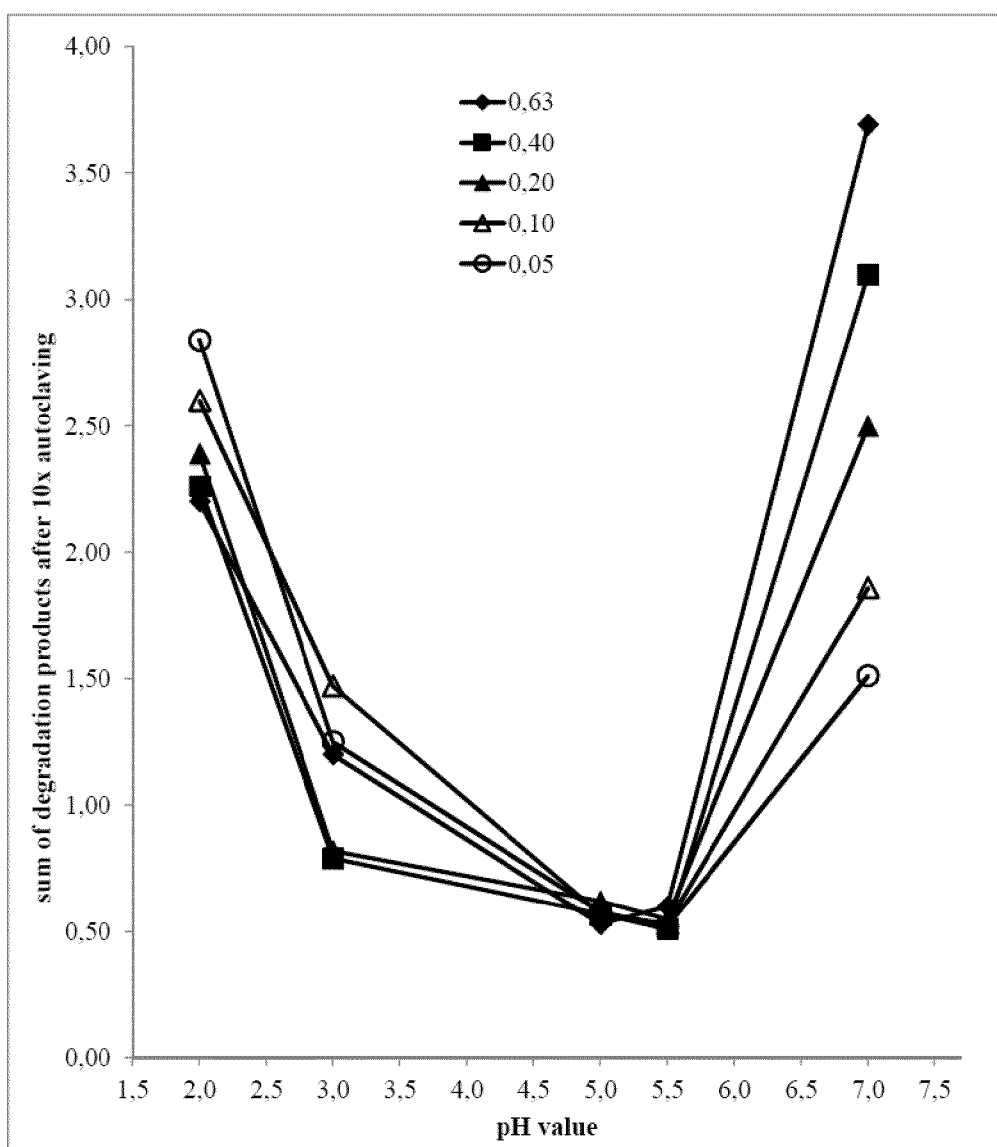
The change of appearance upon autoclaving was monitored. It can be concluded from the experimental data that at pH 7.0 at all buffer concentrations ranging from 0.05 to 0.63 wt.-%, a yellowish impurity was formed after 10 times autoclaving. Such formation could not be visually observed at pH 3.0 and pH 5.0 (see present application, [0265]-[0271]).

The residual concentration of Tapentadol was determined. It can be concluded from the experimental data that at pH 7.0, at all buffer concentrations ranging from 0.05 to 0.63 wt.-%, the residual concentration of Tapentadol decreased upon autoclaving. Furthermore, it appears that at pH values below 7.0 the stability of Tapentadol can be improved by increasing the buffer concentration. This is particularly pronounced at pH 3.0, where at a buffer concentration of 0.05 wt.-%, the residual concentration of Tapentadol relatively decreased by 1.5%, whereas at higher buffer concentrations of 0.20 wt.-% and above, the relative decrease was merely 0.4% and 0.5%, respectively.

Summing up, at all buffer concentrations, the compositions having a pH value of 3.0 and 5.0 showed a better stability under harsh storage conditions than the compositions at pH 7.0. Furthermore, increasing the buffer concentration has a stabilizing effect (see present application, [0272]-[0278]).

The degradation products of Tapentadol were analyzed. It can be concluded from the experimental data that within the pH range according to the invention, Tapentadol is unexpectedly stabilized against chemical decomposition. Furthermore, at comparative pH 2.0 as well as at comparative pH 7.0, the degree of chemical decomposition appears to also be a function of the buffer concentration. Unexpectedly, while at pH 2.0 the buffer seems to have a relative stabilizing effect (the higher the buffer concentration, the less degradation products are formed), at pH 7.0 the buffer seems to have an opposite relative destabilizing effect (the higher the buffer concentration, the more degradation products are formed). At inventive pH 5.0 and 5.5, however, the stability of Tapentadol against chemical decomposition is substantially improved and is not a function of the buffer concentration (see present application, [0279]-[0288]).

The results are also visualized in Figure 1 (♦ 0.63 wt.-% buffer, ■ 0.40 wt.-% buffer, ▲ 0.20 wt.-% buffer, △ 0.10 wt.-% buffer, ○ 0.05 wt.-% buffer):



Thus, the inventive composition was substantially more stable than the comparative composition with respect to decoloring and chemical formation of decomposition products.

3.4 These advantages are neither suggested nor rendered obvious by the cited prior art.

D1 and **D2** are both fully silent on chemical decomposition of Tapentadol.

According to **D1** (WO 2012/119728) Tapentadol exhibits antimicrobial properties. These antimicrobial properties are more pronounced at higher pH values.

D2 (CN 103 735 500 A) discloses a Tapentadol hydrochloride injection, particularly a small-capacity injection and a preparation method thereof. Compared with the conventional oral preparations, the tapentadol hydrochloride injection is said to have the advantages of high bioavailability, good absorption effect of medicine, fast distribution, good treatment effect and the like. The medicinal occasion of the Tapentadol hydrochloride is enlarged, and the clinical medication level of the Tapentadol hydrochloride is improved.

There is no hint in **D1** or **D2** that chemical stability of Tapentadol is a problem. There is no hint in **D1** or **D2** that adjusting, especially lowering the pH value of the pharmaceutical composition for parenteral administration has a stabilizing effect so that decomposition (degradation) of Tapentadol can be significantly reduced or even suppressed, also under stress conditions after repeated autoclaving.

3.5 Summarizing therefore it is respectfully submitted that the subject-matter of amended claim 1 of the present application is not only novel but also involves an inventive step. The same applies to the subject-matter of the remaining claims of the present application that directly or indirectly depend upon claim 1.

4. Conclusions

It is believed that by the above proposed considerations all objections raised in the written opinion should have been overcome. Therefore, the early issuance of a positive international preliminary report on patentability is respectfully solicited. However, in case that for some reasons the Examiner should not feel inclined to acknowledge patentability of the subject-matter of the independent claims, it is respectfully requested that an additional written opinion be issued in accordance with Rule 66.4 PCT and in the international preliminary report on patentability the dependent claims for which patentability can be acknowledged be identified, respectively.



Dr. Jan Bülle
European Patent Attorney
Kutzenberger Wolff & Partner
Association No. 636

Encl.: Amended claims

Patent claims:

1. An aqueous pharmaceutical composition for parenteral administration comprising Tapentadol or a physiologically acceptable salt thereof;

wherein the concentration of Tapentadol is greater than 8.00 mg/mL, based on the weight of Tapentadol free base and based on the total volume of the composition;

wherein the composition comprises a buffer system;

wherein the buffer system comprises at least one conjugate base and at least one conjugate acid, wherein said at least one conjugate base and said at least one conjugate acid independently of one another comprise one or more protonated or deprotonated acidic functional groups independently of one another selected from the group consisting of carboxylate, sulfate, sulfonate, phosphate, and phosphonate;

wherein the total concentration of said at least one conjugate base and said at least one conjugate acid is at least 1.0 mmol/L, based on the total content of the at least one conjugate base and the at least one conjugate acid and based on the total volume of the composition; and

wherein the pH value of the composition is within the range of from 3.1 to 6.5.
2. The composition according to claim 1, which is stable upon storage.
3. The composition according to claim 2, which is stable upon storage under accelerated storage conditions at 40 °C and 75% relative humidity for at least 3 months.
4. The composition according to claim 3, wherein the pH value of the composition after storage does not relatively differ by more than 0.4 pH units from the initial pH value of the composition prior to storage.
5. The composition according to claim 3 or 4, which is colorless before storage and during/after storage, in particular during/after a storage time of more than three months, preferably of more than 6 months, more preferably of more than 12 months, most preferably of at least for twenty-four months.
6. The composition according to any of claims 3 to 5, which has a content of decomposition products of Tapentadol after storage of not more than 1.0 wt.-%, relative to the total content of Tapentadol that was originally contained in the composition prior to storage and based on the weight of Tapentadol free base.

7. The composition according to any of the preceding claims, which is stable upon autoclaving and preferably exhibits an unaltered pH value upon autoclaving.
8. The composition according to claim 7, which is stable upon autoclaving for 20 minutes at 121 °C and 2 bar and preferably exhibits an unaltered pH value upon autoclaving under these conditions.
9. The composition according to claim 8, which has a content of decomposition products of Tapentadol after 10 times autoclaving of not more than 2.15 wt.-%, preferably not more than 1.50 wt.-%, more preferably not more than 0.75 wt.-%, relative to the total content of Tapentadol that was originally contained in the composition prior to first autoclaving and based on the weight of Tapentadol free base.
10. The composition according to any of the preceding claims, wherein the content of molecular oxygen in the composition is not more than 9.0 mg/L, based on the total volume of the composition.
11. The composition according to claim 10, wherein the content of molecular oxygen in the composition is not more than 0.2 mg/L, based on the total volume of the composition.
12. The composition according to any of the preceding claims, wherein - when filling 2.0 ml of the composition into a closed glass ampoule having an inner volume of 3.0 ml and containing pure nitrogen gas such that the filled ampoule comprises the composition as a liquid phase and a gaseous phase in a headspace above the liquid phase, and allowing the gas dissolved in the liquid phase and the gas in the gaseous phase to equilibrate - the gaseous phase has a content of molecular oxygen of not more than 2.5 %Vbar.
13. The composition according to any of the preceding claims, wherein the pH value is within the range of from 3.5 to 6.5, preferably before and after autoclaving.
14. The composition according to claim 13, wherein the pH value is within the range of from 3.5 to 6.0 or from 4.0 to 6.0, preferably before and after autoclaving.
15. The composition according to claim 14, wherein the pH value is within the range of from 4.5 to 5.5, preferably before and after autoclaving.

16. The composition according to any of the preceding claims, wherein said at least one conjugate base and at least one conjugate acid are selected from the group consisting of citrate, hydrogencitrate, dihydrogencitrate and citric acid.
17. The composition according to any of the preceding claims, wherein the total concentration of said at least one conjugate base and said at least one conjugate acid is at least 0.03 wt.-%, based on the total weight of the at least one conjugate base and the at least one conjugate acid and based on the total weight of the composition.
18. The composition according to claim 17, wherein the total concentration of said at least one conjugate base and said at least one conjugate acid is at least 0.08 wt.-%, based on the total weight of the at least one conjugate base and the at least one conjugate acid and based on the total weight of the composition.
19. The composition according to claim 18, wherein the total concentration of said at least one conjugate base and said at least one conjugate acid is at least 0.13 wt.-%, based on the total weight of the at least one conjugate base and the at least one conjugate acid and based on the total weight of the composition.
20. The composition according to claim 19, wherein the total concentration of said at least one conjugate base and said at least one conjugate acid is at least 0.18 wt.-%, based on the total weight of the at least one conjugate base and the at least one conjugate acid and based on the total weight of the composition.
21. The composition according to claim 20, wherein the total concentration of said at least one conjugate base and said at least one conjugate acid is at least 0.23 wt.-%, based on the total weight of the at least one conjugate base and the at least one conjugate acid and based on the total weight of the composition.
22. The composition according to any of the preceding claims, wherein the total concentration of said at least one conjugate base and said at least one conjugate acid is not more than 1.16 wt.-%, based on the total weight of the at least one conjugate base and the at least one conjugate acid and based on the total weight of the composition.
23. The composition according to claim 22, wherein the total concentration of said at least one conjugate base and said at least one conjugate acid is not more than 1.03 wt.-%, based on the

- total weight of the at least one conjugate base and the at least one conjugate acid and based on the total weight of the composition.
24. The composition according to claim 23, wherein the total concentration of said at least one conjugate base and said at least one conjugate acid is not more than 0.90 wt.-%, based on the total weight of the at least one conjugate base and the at least one conjugate acid and based on the total weight of the composition.
25. The composition according to claim 24, wherein the total concentration of said at least one conjugate base and said at least one conjugate acid is not more than 0.77 wt.-%, based on the total weight of the at least one conjugate base and the at least one conjugate acid and based on the total weight of the composition.
26. The composition according to claim 25, wherein the total concentration of said at least one conjugate base and said at least one conjugate acid is not more than 0.65 wt.-%, based on the total weight of the at least one conjugate base and the at least one conjugate acid and based on the total weight of the composition.
27. The composition according to any of the preceding claims, wherein the total concentration of said at least one conjugate base and said at least one conjugate acid is within the range of from 0.03 to 1.16 wt.-%, based on the total weight of the at least one conjugate base and the at least one conjugate acid and based on the total weight of the composition.
28. The composition according to claim 27, wherein the total concentration of said at least one conjugate base and said at least one conjugate acid is within the range of from 0.08 to 1.03 wt.-%, based on the total weight of the at least one conjugate base and the at least one conjugate acid and based on the total weight of the composition.
29. The composition according to claim 28, wherein the total concentration of said at least one conjugate base and said at least one conjugate acid is within the range of from 0.13 to 0.90 wt.-%, based on the total weight of the at least one conjugate base and the at least one conjugate acid and based on the total weight of the composition.
30. The composition according to claim 29, wherein the total concentration of said at least one conjugate base and said at least one conjugate acid is within the range of from 0.18 to 0.77 wt.-%, based on the total weight of the at least one conjugate base and the at least one conjugate acid and based on the total weight of the composition.

31. The composition according to any of the preceding claims, wherein the total concentration of said at least one conjugate base and said at least one conjugate acid is at least 3.0 mmol/L, based on the total content of the at least one conjugate base and the at least one conjugate acid and based on the total volume of the composition.
32. The composition according to claim 31, wherein the total concentration of said at least one conjugate base and said at least one conjugate acid is at least 5.0 mmol/L, based on the total content of the at least one conjugate base and the at least one conjugate acid and based on the total volume of the composition.
33. The composition according to claim 32, wherein the total concentration of said at least one conjugate base and said at least one conjugate acid is at least 7.0 mmol/L, based on the total content of the at least one conjugate base and the at least one conjugate acid and based on the total volume of the composition.
34. The composition according to claim 33, wherein the total concentration of said at least one conjugate base and said at least one conjugate acid is at least 9.0 mmol/L, based on the total content of the at least one conjugate base and the at least one conjugate acid and based on the total volume of the composition.
35. The composition according to any of the preceding claims, wherein the total concentration of said at least one conjugate base and said at least one conjugate acid is not more than 45 mmol/L, based on the total content of the at least one conjugate base and the at least one conjugate acid and based on the total volume of the composition.
36. The composition according to claim 35, wherein the total concentration of said at least one conjugate base and said at least one conjugate acid is not more than 40 mmol/L, based on the total content of the at least one conjugate base and the at least one conjugate acid and based on the total volume of the composition.
37. The composition according to claim 36, wherein the total concentration of said at least one conjugate base and said at least one conjugate acid is not more than 35 mmol/L, based on the total content of the at least one conjugate base and the at least one conjugate acid and based on the total volume of the composition.

38. The composition according to claim 37, wherein the total concentration of said at least one conjugate base and said at least one conjugate acid is not more than 30 mmol/L, based on the total content of the at least one conjugate base and the at least one conjugate acid and based on the total volume of the composition.
39. The composition according to claim 38, wherein the total concentration of said at least one conjugate base and said at least one conjugate acid is not more than 25 mmol/L, based on the total content of the at least one conjugate base and the at least one conjugate acid and based on the total volume of the composition.
40. The composition according to any of the preceding claims, wherein the total concentration of said at least one conjugate base and said at least one conjugate acid is within the range of from 1.0 to 45 mmol/L, based on the total content of the at least one conjugate base and the at least one conjugate acid and based on the total volume of the composition.
41. The composition according to claim 40, wherein the total concentration of said at least one conjugate base and said at least one conjugate acid is within the range of from 3.0 to 40 mmol/L, based on the total content of the at least one conjugate base and the at least one conjugate acid and based on the total volume of the composition.
42. The composition according to claim 41, wherein the total concentration of said at least one conjugate base and said at least one conjugate acid is within the range of from 5.0 to 35 mmol/L, based on the total content of the at least one conjugate base and the at least one conjugate acid and based on the total volume of the composition.
43. The composition according to claim 42, wherein the total concentration of said at least one conjugate base and said at least one conjugate acid is within the range of from 7.0 to 30 mmol/L, based on the total content of the at least one conjugate base and the at least one conjugate acid and based on the total volume of the composition.
44. The composition according to claim 43, wherein the total concentration of said at least one conjugate base and said at least one conjugate acid is within the range of from 9.0 to 25 mmol/L, based on the total content of the at least one conjugate base and the at least one conjugate acid and based on the total volume of the composition.
45. The composition according to any of the preceding claims, wherein Tapentadol is present as Tapentadol hydrochloride.

46. The composition according to any of the preceding claims, wherein Tapentadol is present as solubilized Tapentadol hydrochloride salt form A characterized by showing at least one or more X-ray lines (2-theta values) in a powder diffraction pattern when measured using Cu K α radiation selected from the list comprising 15.1 $\pm$ 0.2, 16.0 $\pm$ 0.2, 18.9 $\pm$ 0.2, 20.4 $\pm$ 0.2, 22.5 $\pm$ 0.2, 27.3 $\pm$ 0.2, 29.3 $\pm$ 0.2 and 30.4 $\pm$ 0.2.
47. The composition according to any of the preceding claims, wherein the concentration of Tapentadol is within the range of 10 $\pm$ 1.5 mg/mL, based on the weight of Tapentadol free base and based on the total volume of the composition.
48. The composition according to any of claims 1 to 46, wherein the concentration of Tapentadol is within the range of 12.5 $\pm$ 4.0 mg/mL, based on the weight of Tapentadol free base and based on the total volume of the composition.
49. The composition according to any of claims 1 to 46, wherein the concentration of Tapentadol is within the range of 15 $\pm$ 6.5 mg/mL, based on the weight of Tapentadol free base and based on the total volume of the composition.
50. The composition according to any of claims 1 to 46, wherein the concentration of Tapentadol is within the range of 17.5 $\pm$ 9.0 mg/mL, based on the weight of Tapentadol free base and based on the total volume of the composition.
51. The composition according to any of claims 1 to 46, wherein the concentration of Tapentadol is within the range of 20 $\pm$ 11.5 mg/mL, based on the weight of Tapentadol free base and based on the total volume of the composition.
52. The composition according to any of claims 1 to 46, wherein the concentration of Tapentadol is within the range of 25 $\pm$ 16.5 mg/mL, based on the weight of Tapentadol free base and based on the total volume of the composition.
53. The composition according to any of claims 1 to 46, wherein the concentration of Tapentadol is within the range of 30 $\pm$ 21.5 mg/mL, based on the weight of Tapentadol free base and based on the total volume of the composition.

54. The composition according to any of claims 1 to 46, wherein the concentration of Tapentadol is within the range of 40 ± 31.5 mg/mL, based on the weight of Tapentadol free base and based on the total volume of the composition.
55. The composition according to any of claims 1 to 46, wherein the concentration of Tapentadol is within the range of 50 ± 41.5 mg/mL, based on the weight of Tapentadol free base and based on the total volume of the composition.
56. The composition according to any of claims 1 to 46, wherein the concentration of Tapentadol is within the range of 60 ± 51.5 mg/mL, based on the weight of Tapentadol free base and based on the total volume of the composition.
57. The composition according to any of the preceding claims, which comprises an isotonicizing agent.
58. The composition according to claim 57, wherein the isotonicizing agent is sodium chloride.
59. The composition according to any of the preceding claims, which has an osmolarity of at least 0.20 osmol/L.
60. The composition according to any of the preceding claims, which has an osmolarity of not more than 0.36 osmol/L.
61. The composition according to any of the preceding claims, which has an osmolarity within the range of 0.28 ± 0.08 osmol/L.
62. The composition according to any of the preceding claims, which has a titration acidity of not more than 1.8 mmol/L.
63. The composition according to any of the preceding claims, which has a titration acidity within the range of from 1.0 to 1.8 mmol/L.
64. The composition according to any of the preceding claims, which does not contain any antioxidant and/or chelating agent.
65. The composition according to any of the preceding claims, which does not contain any preservative.

66. The composition according to any of the preceding claims, which has a volume within the range of from 1.0 to 3.0 mL.
67. The composition according to any of the preceding claims, which comprises Tapentadol in an amount within the range of from 5.0 mg to 600 mg, based on the weight of Tapentadol free base.
68. The composition according to claim 67, which comprises Tapentadol in an amount within the range of 25 ± 15 mg, or 50 ± 15 mg, or 75 ± 15 mg, or 100 ± 15 mg, or 150 ± 15 mg, or 200 ± 15 mg, or 250 ± 15 mg, based on the weight of Tapentadol free base.
69. The composition according to any of the preceding claims for use in the treatment of pain.
70. The composition for use according to claim 69, wherein the pain is treated in mammals.
71. The composition for use according to claim 70, wherein the mammals are humans.
72. The composition for use according to claim 71, wherein the humans are adult patients.
73. The composition for use according to any of claims 69 to 72, wherein the pain is acute pain.
74. The composition for use according to any of claims 69 to 73, wherein the composition is administered by injection or infusion.
75. The composition for use according to any of claims 69 to 74, wherein the composition is administered intravenously.
76. A container comprising the pharmaceutical composition according to any of the preceding claims
77. The container according to claim 76, which is a glass ampoule.
78. The container according to claim 77, wherein the glass is glass type I according to Ph. Eur.
79. The container according to any of claims 76 to 78, which comprises from 1.0 to 500 mL, preferably 10 ± 5 mL, or 15 ± 10 mL, or 20 ± 10 mL, or 25 ± 10 mL, or 30 ± 10 mL, or 35 ± 10 mL, or

- 40±10 mL, or 45±10 mL, or 50±25 mL, or 75±25 mL, or 100±25 mL, or 150±50 mL, or 200±50 mL, or 250±50 mL, or 300±100 mL, or 400±100 mL, or 500±100 mL, of the composition.
80. The container according to any of claims 76 to 79, which comprises the composition as a liquid phase and a gaseous phase in a headspace above the liquid phase, wherein the gaseous phase has a content of molecular oxygen of not more than 2.5 %Vbar.
81. The container according to any of claims 76 to 80, which comprises Tapentadol in an amount of from 5.0 mg to 600 mg, preferably in an amount of 25±15 mg, or 50±15 mg, or 75±15 mg, or 100±15 mg, or 150±15 mg, or 200±15 mg, or 250±15 mg, based on the weight of Tapentadol free base.
82. A process for the preparation of a pharmaceutical composition according to any of claims 1 to 75 or of a container according to any of claims 76 to 81, comprising the step of (a) preparing a mixture comprising Tapentadol or a physiologically acceptable salt thereof, water and a buffer system.
83. The process according to claim 82, wherein Tapentadol is employed as Tapentadol hydrochloride polymorph form A characterized by showing at least one or more X-ray lines (2-theta values) in a powder diffraction pattern when measured using Cu K α radiation selected from the list comprising 15.1±0.2, 16.0±0.2, 18.9±0.2, 20.4±0.2, 22.5±0.2, 27.3±0.2, 29.3±0.2 and 30.4±0.2.
84. The process according to claim 82 or 83, comprising one or more additional steps selected from the group consisting of (b) purging the mixture with an inert gas; (c) filtering the mixture through a filter; (d) filling the mixture into a suitable container; and (e) autoclaving the mixture at elevated temperature and elevated pressure.
85. A pharmaceutical composition or a container obtainable by the process according to any of claims 82 to 84.
86. Use of Tapentadol or a physiologically acceptable salt thereof for the preparation of a pharmaceutical composition according to any of claim 1 to claim 75 or of a container according to any of claims 76 to 81.

87. The use according to claim 86, wherein Tapentadol is employed as Tapentadol hydrochloride polymorph form A.
88. A kit comprising a container according to any of claims 76 to 81 and a packaging, wherein the container is packaged by the packaging.
89. The kit according to claim 88, wherein the packaging is made of a material that is intransparent to visual light.
90. The kit according to claim 88 or 89, wherein the packaging comprises cardboard.
91. The kit according to any of claims 88 to 90, wherein the composition which is contained in the container and packaged by the packaging is photostable.
92. The kit according to claim 91, wherein the content of decomposition products of Tapentadol in the composition after subjecting the kit for 24 hours to UV radiation at 540 Wh/m^2 and an illumination of 1320 kLxh is not more than 0.05 wt.-%, relative to the total content of Tapentadol that was originally contained in the composition prior to subjecting it to UV radiation and based on the weight of Tapentadol free base.

TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES

De la
AUTORIDAD EXAMINADORA PRELIMINAR INTERNACIONAL

Para: BÜLLE, Jan Kutzenberger Wolff & Partner Theodor-Heuss-Ring 23 50668 Köln ALLEMAGNE [Luce sello en idioma alemán]	PCT NOTIFICACIÓN DE TRANSMISIÓN DEL INFORME PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD (Regla 71.1 del PCT)
---	---

		Fecha de envío (día/mes/año) 06.12.2018
Referencia del archivo del solicitante o agente GRA4058-WO		NOTIFICACIÓN IMPORTANTE
Solicitud internacional n.º PCT/EP2017/073983	Fecha de presentación internacional (día/mes/año) 22.09.2017	Fecha de prioridad (día/mes/año) 23.09.2016
Solicitante Grünenthal GmbH		

1. Por la presente se notifica al solicitante de que esta Autoridad de Examen Preliminar Internacional con el presente transmite el informe preliminar internacional sobre patentabilidad y sus anexos, de haberlos, establecidos en la solicitud internacional.
2. Una copia del informe y sus anexos, de haberlos, se transmite a la Agencia Internacional para su comunicación a todas las Oficinas elegidas.
3. Cuando sea requerido por alguna de las Oficinas elegidas, la Agencia Internacional preparará una traducción al inglés el informe (pero no de ningún anexo) y transmitirá dicha traducción a esas Oficinas.
4. **RECORDATORIO**
El solicitante debe ingresar la fase internacional ante cada Oficina elegida al realizar determinadas acciones (traducciones de la presentación y pago de tasas nacionales) dentro de los 30 meses desde la fecha de prioridad (o después en algunas Oficinas) (Artículo 39(1)) (véase también el recordatorio enviado por la Agencia Internacional con el Formulario PCT/IB/301).
Cuando deba presentarse una traducción de la solicitud internacional a una Oficina elegida, la traducción debe contener una traducción de cualquier anexo al informe preliminar internacional sobre patentabilidad. Es la responsabilidad del solicitante preparar y proporcionar dicha traducción directamente a cada Oficina elegida concerniente.
Por detalles adicionales acerca de los límites temporales y requisitos aplicables de las Oficinas elegidas, véase el Volumen II de la Guía para Solicitantes PCT.
Cabe destacar para el solicitante que el artículo 33(5), que proporciona los criterios de novedad, actividad inventiva y aplicación industrial descritas en los Artículos 33(2) a (4) simplemente tiene los fines de examen preliminar internacional y que "cualquier Estado del Convenio puede aplicar criterios adicionales o diferentes a los fines de decidir si, en ese Estado, las invenciones reivindicadas son patentables o no" (véase también el Artículo 27(5)). Dichos criterios adicionales se pueden relacionar, por ejemplo, a exenciones de la patentabilidad, requisitos para permitir la divulgación, claridad y respaldo para las reivindicaciones.

Nombre y dirección postal de la autoridad de examinadora preliminar internacional:  Oficina Europea de Patentes P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas Tel. +31 70 340 - 2040 Fax: +31 70 340 - 3016	Funcionario autorizado Hübner, Werner Tel. +31 70 340-2665 
--	---

TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES
PCT
INFORME PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD
(Capítulo II del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes)
(Artículo 36 y Regla 70 del PCT)

Referencia del archivo del solicitante o agente GRA4058-WO	POR ACCIONES ADICIONALES Véase el formulario PCT/PEA/416	
Solicitud internacional n.º PCT/EP2017/073983	Fecha de presentación internacional (día/mes/año) 22.09.2017	Fecha de prioridad (día/mes/año) 23.09.2016
Clasificación internacional de patentes (CIP) o clasificación nacional y CIP INV. A61K9/08		
Solicitante Grünenthal GmbH		

1. Este informe es el informe de examen preliminar internacional, establecido por esta Autoridad Examinadora Preliminar Internacional de conformidad con el Artículo 35 y transmitido al solicitante de conformidad con el Artículo 36.
2. Este INFORME consiste en un total de 6 fojas, incluida esta carátula.
3. Este informe está también acompañado por ANEXOS que comprenden:
 - a. ☒ (enviadas al solicitante y a la Agencia Internacional) un total de 17 fojas, de la siguiente manera:
 - ☒ fojas de la descripción, reivindicaciones y/o figuras que fueron modificadas y/o fojas que contienen rectificaciones autorizadas por esta Autoridad, a menos que esas fojas hayan sido sustituidas o canceladas, y cualquier carta adjunta (véanse las Reglas 46.5, 66.8, 70.16, 91.2 y la sección 607 de las Instrucciones Administrativas).
 - ☐ fojas que contienen rectificaciones, donde esta Autoridad decidió no tomarlas en cuenta porque no estaban autorizadas por esta Autoridad o notificadas por esta al momento en que esta Autoridad comenzó a redactar el presente informe y cualquier carta adjunta (Reglas 66.4bis, 70.2(e), 70.16 y 91.2).
 - ☐ fojas sustituidas y cualquier carta adjunta, donde esta Autoridad considera que las fojas sustituyentes contienen una modificación que va más allá de la descripción en la solicitud internacional tal como se presentó o que las fojas sustituyentes no estaban acompañadas por una carta que indicara la base para las modificaciones en la solicitud tal como se presentó, según lo indica el numeral 4 de la Casilla n.º I y la Casilla Complementaria (véase el Regla 70.16(b)).
 - b. ☐ (enviadas únicamente a la Agencia Internacional) un total de (indicar el tipo y la cantidad de portadores electrónicos) que contienen un listado de secuencias en forma de un archivo de texto de Anexo C/ST.25, según lo indica la Casilla Complementaria referente al Listado de Secuencias (véase el párrafo 3ter del Anexo C de las Instrucciones Administrativas).

4. El presente informe contiene indicaciones con respecto a los siguientes elementos:
 - ☒ Casilla n.º I Base del informe
 - ☐ Casilla n.º II Prioridad
 - ☐ Casilla n.º III No se establece opinión con respecto a la novedad, etapa inventiva y aplicación industrial
 - ☐ Casilla n.º IV Falta de unidad de la invención
 - ☒ Casilla n.º V Declaración motivada de conformidad con el artículo 35(2), en relación con la novedad, la actividad inventiva o la aplicación industrial; citas y explicaciones en apoyo de dicha declaración
 - ☐ Casilla n.º VI Determinados documentos citados
 - ☐ Casilla n.º VII Determinados defectos en la solicitud internacional
 - ☐ Casilla n.º VII Determinadas observaciones acerca de la solicitud internacional

Fecha de presentación de la demanda 19.07.2018	Fecha de finalización de este informe 06.12.2018
Nombre y dirección postal de la autoridad de examinadora preliminar internacional:  Oficina Europea de Patentes P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas Tel. +31 70 340 - 2040 Fax: +31 70 340 - 3016	Funcionario autorizado Epskamp, Stefan Tel. +31 70 340-2857 

Casilla n.º I Base del informe

1. Con respecto al **idioma**, el presente informe se basa en
 - ☒ la solicitud internacional en el idioma en el que fue presentada
 - ☐ una traducción de la solicitud internacional al , que es el idioma de una traducción producida con el fin de:
 - ☐ búsqueda internacional (de conformidad con las Reglas 12.3(a) y 23.1(b))
 - ☐ publicación de solicitud internacional (de conformidad con la Regla 12.4(a))
 - ☐ examen preliminar internacional (de conformidad con las Reglas 55.2(a) y/o 55.3(a) y (b))
2. Con respecto a los **elementos*** de la solicitud internacional, el presente informe se basa en *(las fojas de reemplazo que se enviaron a la Oficina receptora en respuesta a una invitación de conformidad con el Artículo 14 se mencionan en el presente informe como "presentadas originalmente" y no se anexan al presente informe):*

Descripción, páginas

1-43 como se presentaron originalmente

Reivindicaciones, números

1 -92 presentadas en formato electrónico el

19-07-2018

Figuras, fojas

1/1 como se presentaron originalmente

- ☐ un listado de secuencias - véase la Casilla Complementaria referente al Listado de Secuencias.

3. ☐ Las modificaciones dieron como resultado la cancelación de:

- ☐ la descripción, páginas
- ☐ las reivindicaciones, n.º
- ☐ las figuras, fojas/fig.
- ☐ el listado de secuencias (*especificar*):

4. ☐ El presente informe se estableció como si (algunas de) las modificaciones anexas al presente informe y enumeradas a continuación no se hubieran hecho, dado que se considera que van más allá de la descripción tal como se presentó o no estaban acompañadas por una carta que indicara la base para las modificaciones en la solicitud tal como se presentó, como se indica en la Casilla Complementaria (Reglas 70.2(c) y (c-bis)):

- ☐ la descripción, páginas
- ☐ las reivindicaciones, n.º
- ☐ las figuras, fojas/fig.
- ☐ el listado de secuencias (*especificar*):

5. ☐ El presente informe se estableció:

- ☐ al tomar en cuenta la **rectificación de un error evidente** autorizada por la presente Autoridad o notificada por esta de conformidad con la Regla 91 (Reglas 66.1(d-bis) y 70.2(e)).
- ☐ sin tomar en cuenta la **rectificación de un error evidente** autorizada por la presente Autoridad o notificada por esta de conformidad con la Regla 91 (Reglas 66.4bis y 70.2(e)).

6. ☒ Con respecto a las búsquedas adicionales (Reglas 66.1ter y 70.2(f)):
- ☒ Se llevó a cabo una búsqueda adicional por esta Autoridad el 27.11.2018 (todos los documentos hallados se enumeran en la Casilla Complementaria referente a la Búsqueda Adicional).
- ☐ Se hallaron documentos relevantes adicionales durante la búsqueda adicional.
- ☐ Esta Autoridad no realizó una búsqueda adicional dado que esta no tendría utilidad práctica.
7. ☐ Se recibieron y tomaron en cuenta informes de búsqueda internacional complementarios de Autoridades para establecer el presente informe (Regla 45bis.8(b) y (c)).

* Si se aplica el numeral 4, algunas o todas estas fojas se pueden marcar como "sustituidas".

Casilla n.º V Declaración motivada de conformidad con el artículo 35(2), en relación con la novedad, la actividad inventiva o la aplicación industrial; citas y explicaciones en apoyo de dicha declaración

1. Declaración

Novedad (N)	Sí:	Reivindicaciones	<u>1-92</u>
	No:	Reivindicaciones	
Actividad inventiva (IS)	Sí:	Reivindicaciones	
	No:	Reivindicaciones	<u>1-92</u>
Aplicación industrial (IA)	Sí:	Reivindicaciones	<u>1-92</u>
	No:	Reivindicaciones	

2. Citas y explicaciones (Regla 70.7).

ver hoja separada

Re: Numeral V

Declaración motivada en relación con la novedad, la actividad inventiva o la aplicación industrial; citas y explicaciones en apoyo de dicha declaración

Se hace referencia a los siguientes documentos:

D1 WO 2012/119728 A1 (GRUENENTHAL GMBH [DE]; CHRISTOPH THOMAS [DE]; INGHELBRECHT SABINE KARI) 13 de septiembre de 2012 (2012-09-13) citado en la solicitud

D2 CN 103 735 500 A (JIANGSU HUAZE MEDICINE SCIENCE & TECHNOLOGY CO LTD; WU RENRONG) 23 de abril de 2014 (2014-04-23)

D2a traducción "humana" de partes relevantes de D2

Novedad

Las reivindicaciones 1-92 cumplen con los requisitos del Artículo 33(2) del PCT.

Actividad inventiva

La presente solicitud no cumple con los criterios del Artículo 33(1) del PCT, dado que la materia de las reivindicaciones 1-92 no implica una actividad inventiva en el sentido del Artículo 33(3) del PCT.

El documento D2 se considera técnica previa. Este describe (párrafos [0014] - [0017], [0019], [0025]; ejemplos; reivindicaciones; véase D2a) una composición de inyección de tapentadol HCl. En el ejemplo 1, se describe una formulación que comprende 50 mg/ml de tapentadol HCl, amortiguador de acetato de sodio, pH 5.5-6.5. La formulación se esteriliza por calor. Se describen formulaciones similares en los ejemplos 2-8. En el ejemplo 9 se muestra que las formulaciones de acuerdo con el ejemplo 1 son estables.

La reivindicación 1 de la presente difiere de D1 en que la composición comprende al menos 1.0 mmol/l del ácido y base conjugados que forman el sistema de amortiguador. En D2, la cantidad de amortiguador no se define de forma explícita.

No se puede observar un efecto técnico sobre el alcance total reivindicado para la concentración del amortiguador. El solicitante se refiere a la figura 1, que muestra la estabilidad del tapentadol en función del pH y la concentración de trihidrato de citrato de Na. Discute que a pH 5.0 y 5.5, la estabilidad no está en función de la concentración del amortiguador. A pH por debajo de 5, una concentración mayor del amortiguador da como resultado menos productos de degradación. Y a pH por encima de 5.5, una concentración mayor del amortiguador da como resultado más productos de degradación.

Por lo tanto, parecería que a través del intervalo total reivindicado de pH de 3.1 a 6.5 no se puede observar un efecto congruente para la concentración del amortiguador. Además, no queda claro si el efecto mostrado para el dihidrato de citrato de Na también se aplicaría a otros amortiguadores, tales como el trihidrato de acetato de Na utilizado en D2.

El problema a ser resuelto por la reivindicación 1, por lo tanto, es el proporcionar una composición alternativa de tapentadol acuoso.

La reivindicación 1 no parece ser inventiva. Para proporcionar una composición alternativa, un experto en la técnica puede adaptar la cantidad de un excipiente, tal como un amortiguador, a lo que necesite sin ninguna capacidad inventiva.

Los mismos argumentos se aplican a las reivindicaciones independientes 69, 76, 82, 85, 86 y 88, que, por lo tanto, también carecen de actividad inventiva.

Parecería que las diversas características de estabilidad de las reivindicaciones 2-12 y 92 están descritas (de manera inherente) en D2. En todo caso, el solicitante tiene la carga de probar lo contrario

Los intervalos de pH de las reivindicaciones 13-15 se consideran anticipados por el intervalo de pH 5.5-6.5 descrito en D2.

El citrato (reivindicación 16) se sugiere como regulador alternativo del pH en el párrafo [0017] de D2.

Para la cantidad de amortiguador de las reivindicaciones 17-44, se aplican los mismos argumentos que para la reivindicación 1.

El clorhidrato de tapentadol (reivindicación 45) ya se describe en D2; en ausencia de cualquier efecto técnico (inesperado), no se puede observar actividad inventiva en la forma cristalina específica (reivindicaciones 46, 83, 87) o en la cantidad de tapentadol (reivindicaciones 47-56, 67, 68, 81).

La presencia de un agente isotonzante (reivindicación 57), tal como cloruro de sodio (reivindicación 58), se prevé en D2 (reivindicaciones 2, 6; párrafo [0016]; ejemplos 5-8); no se puede observar actividad inventiva en la osmolaridad o la acidez de titulación (reivindicaciones 59-62).

El ejemplo 1 de D2 no contiene ningún antioxidante, agente quelante (reivindicación 64), ni conservante (reivindicación 65).

El volumen reivindicado en las reivindicaciones 66 y 79 se anticipa en los ejemplos de D2.

Las características de tratamiento de las reivindicaciones 70-75 si no están anticipadas por D2, son obvias para un experto en la técnica.

Ni la naturaleza de las ampollas (reivindicaciones 77, 78) ni el nivel de oxígeno (reivindicación 80) se asociaron con ningún efecto técnico y parecen ser modificaciones triviales.

Al menos algunas de las características del proceso de la reivindicación 84 fueron anticipadas por los ejemplos de D2.

Las características que definen el empaque (reivindicaciones 89-91) parecen ser modificaciones triviales que no están asociadas con ningún efecto técnico.

Aplicación industrial

Las reivindicaciones 1-92 cumplen con los requisitos del Artículo 33(4) del PCT.

**KUTZENBERGER
WOLFF
PARTNER**Patentanwalte
Abogados de patentes europeas**Helga Kutzenberger Dr. phil. nat.
Felix Wolff Dr. Ing. Dipl.-Ing.
Oliver Brosch Dr. rer. nat. Dipl.-Chem.
Thilo Schwöbel Dipl.-Phys.
Jan Bullé Dr. rer. nat. Dipl.-Chem.
Jan Pieter Looock Dipl.-Phys.
Gordian Prescher Dipl.-Ing. LL.M.**Of. de asesoría
email@colonia-patent.dePatentanwaltspartnerschaft
mit beschränkter Berufshaftung
Sitz: Köln, AG Essen PR 2755Allgemeine Mandatsbedingungen:
www.colonia-patent.de/agbKutzenberger Wolff & Partner – Theodor-
Heuss-Ring 23 50668 KölnEn líneaEuropäisches Patentamt
Bob-van-Bentham-Platz 1
80469 München**SU REFERENCIA****NUESTRA REFERENCIA:
GRA4058-WO/JBkm****FECHA:
19 de julio de 2018/JB****Solicitud internacional n.º PCT/EP2017/073983 (WO2018/055070)****Grünenthal GmbH****“Formulación estable para la administración parenteral de Tapentadol”**

Esta es una respuesta a la opinión escrita de la autoridad de búsqueda internacional con fecha 22 de diciembre de 2017 y adicional a la demanda por un examen preliminar internacional:

1. Modificaciones

Adjunto al presente se encuentra un nuevo pliego reivindicatorio propuesto para la patente. Se solicita respetuosamente que los procedimientos de examen preliminar internacional se basen en el nuevo pliego reivindicatorio presentado adjunto al presente.

Las reivindicaciones 1-92 modificadas se basan en el pliego reivindicatorio rectificado tal como se presentó originalmente.

La reivindicación 1 modificada se especificó mediante las características de las reivindicaciones 13, 16 y 32 originales, es decir, en el hecho que

- el valor de pH se encuentra en el intervalo de 3.1 a 6.5 (véase la reivindicación 13 original);
- el sistema amortiguador comprende al menos una base conjugada y al menos un ácido conjugado, caracterizada porque al menos una base conjugada y dicho al menos un ácido conjugado independientemente uno del otro comprende uno o más grupos funcionales ácidos protonados o desprotonados que se seleccionan independientemente uno del otro del grupo que consiste en carboxilato, sulfato, sulfonato, fosfato y fosfonato (véase la reivindicación 16 original); y

- la concentración total de dicha al menos una base conjugada y dicho al menos un ácido conjugado es al menos 1.0 mmol/L, en función del contenido total de dicha al menos una base conjugada y dicho al menos un ácido conjugado y en función del volumen total de la composición (véase la reivindicación 32 original).

La reivindicación 13 se limitó a su intervalo de pH preferido de 3.5 a 6.5.

La numeración de las reivindicaciones restantes, incluso sus referencias anteriores, se adaptaron de forma acorde.

Se afirma respetuosamente que las modificaciones de las reivindicaciones no van más allá de la descripción en la solicitud internacional tal como fue presentada y, por lo tanto, cumplen con las disposiciones del Artículo 34(2)(b) del PCT.

2. Novedad

Los límites modificados del intervalo de pH de la reivindicación 1 modificada se separan de forma significativa de los valores de pH de las formulaciones de los ejemplos 1 y 6 de D1 (WO 2012/119728). Además, las reivindicaciones de D1 no abordan ninguna concentración de amortiguador.

La concentración preferida de amortiguador de la reivindicación 32 original se incorporó a la reivindicación 1. D2 (CN 103 735 500) no describe ninguna concentración de amortiguador. Dado que el Examinador ya reconoció la novedad de la materia de la reivindicación 32 con respecto a D2, se cree que no es necesario ningún comentario adicional con respecto a la novedad de la materia de la reivindicación 1 modificada con respecto a D2.

En resumen, por lo tanto, se afirma respetuosamente que la materia de la reivindicación 1 modificada de la presente solicitud es novedosa con respecto a la técnica previa. Lo mismo se aplica a la materia de las reivindicaciones restantes que dependen de forma directa o indirecta de la reivindicación 1 modificada.

3. Actividad inventiva

3.1 Las formas de dosificación farmacéutica de Tapentadol son conocidas en la técnica previa. Sin embargo, se ha descubierto que, en las soluciones, el Tapentadol disuelto puede tender a que la descomposición (degradación química) tenga un impacto negativo sobre la estabilidad al almacenamiento de las formulaciones parenterales.

Es un objeto de la invención proporcionar formulaciones parenterales de Tapentadol con ventajas en comparación con las formulaciones parenterales de Tapentadol de la técnica previa. Las formulaciones parenterales deberían contener Tapentadol o sales fisiológicamente aceptables de este a concentraciones suficientemente altas, pero al mismo tiempo deberían tener una buena estabilidad al almacenamiento y semivida.

Este objetivo se logró mediante la materia de la reivindicación 1 modificada, es decir, mediante una composición farmacéutica acuosa para la administración parenteral que comprende Tapentadol o una sal fisiológicamente aceptable de este;

caracterizada porque la concentración de Tapentadol es mayor que 8.00 mg/mL, en función del peso de la base libre de Tapentadol y en función del volumen total de la composición;

caracterizada porque la composición comprende un sistema amortiguador;

caracterizada porque el sistema amortiguador comprende al menos una base conjugada y al menos un ácido conjugado, caracterizada porque al menos una base conjugada y dicho al menos un ácido conjugado independientemente uno del otro comprende uno o más grupos funcionales ácidos protonados o desprotonados que se seleccionan independientemente uno del otro del grupo que consiste en carboxilato, sulfato, sulfonato, fosfato y fosfonato;

caracterizada porque la concentración total de dicha al menos una base conjugada y dicho al menos un ácido conjugado es al menos 1.0 mmol/L, en función del contenido total de dicha al menos una base conjugada y dicho al menos un ácido conjugado y en función del volumen total de la composición y

caracterizada porque el valor de pH de la composición se encuentra en el intervalo de 3.1 a 6.5.

3.2 Los inventores han descubierto inesperadamente que la estabilidad química de Tapentadol puede mejorarse sustancialmente al proporciona un valor de pH ajustado y mantenido de manera constante. Si bien las soluciones diluidas convencionales de Tapentadol son inestables y muestran un aumento sucesivo del valor de pH después de someterlas a autoclave y almacenarlas a largo plazo, el valor de pH de la composición de acuerdo con la invención permanece sustancialmente inalterado.

Por lo tanto, se ha descubierto sorprendentemente que ajustar, especialmente reducir el valor de pH de la composición farmacéutica para administración parenteral tiene un efecto de estabilización de manera que la descomposición (degradación) de Tapentadol puede reducirse considerablemente o incluso suprimirse, también en condiciones de tensión luego de someterlas varias veces a autoclave. Parece que, en determinadas condiciones, el efecto antimicrobiano de Tapentadol por un lado (cf. D1) y la estabilidad química de Tapentadol por el otro, son ambas en función del valor del pH, pero en sentidos opuestos.

Además, se ha descubierto sorprendentemente que a bajos valores de pH por debajo de 3.0, la estabilidad de Tapentadol es en función de la concentración de amortiguador, mientras que el amortiguador tiene un efecto de estabilización relativo (a mayor concentración de amortiguador, menor degradación). Por el contrario, sin embargo, se ha descubierto sorprendentemente que a mayores valores de pH de 7.0, es decir, fuera del intervalo de pH de acuerdo con la invención, la estabilidad de Tapentadol también es en función de la concentración de amortiguador, mientras que el amortiguador tiene un efecto de desestabilización relativo (a mayor concentración de amortiguador, mayor degradación). Inesperadamente, en el intervalo de pH de acuerdo con la invención, el Tapentadol es estable contra la descomposición química a varias concentraciones de amortiguador.

Además, se ha descubierto sorprendentemente que pueden proporcionarse composiciones farmacéuticas estables para administración parenteral que no necesitan un conservante ni un antioxidante e igualmente son estables al almacenamiento por un período prolongado de tiempo.

Incluso adicionalmente, se ha descubierto sorprendentemente que la composición permanece químicamente estable en las rigurosas condiciones de autoclave, p. ej., por al menos 20 min a 2 bar y 121 °C. Por lo tanto, la estabilidad al almacenamiento de la composición de acuerdo con la invención no tiene por qué depender del efecto antimicrobiano del Tapentadol solo. El hecho de someter la composición a autoclave permite una suficiente estabilidad al almacenamiento contra la descontaminación antimicrobiana sin necesidad de conservantes.

3.3 Las ventajas inesperadas de la composición de acuerdo con la invención también se ilustran mediante los datos experimentales comparativos que contiene la presente solicitud.

Diferentes soluciones de inyección para administración intravenosa se prepararon con una concentración de Tapentadol que asciende a 20 mg/mL. En cada caso, se agregó ácido clorhídrico 1 mol q.s. en la cantidad necesaria para ajustar el valor del pH de 2.0 (comparativo), 3.0 (comparativo), 5.0 (inventivo), 5.5 (inventivo) y 7.0 (comparativo), respectivamente:

concentración de amortiguador	0.63 % en peso	0.40 % en peso	0.20 % en peso	0.10 % en peso	0.05 % en peso
pH 2	1A	2A	3A	4A	5A
pH 3	1B	2B	3B	4B	5B
pH 5	1C	2C	3C	4C	5C
pH 5.5	1D	2D	3D	4D	5D
pH 7	1E	2E	3E	4E	5E

Para ajustar un valor de pH a concentraciones de amortiguador de 0.10 % en peso y 0.05 % en peso, se agregó hidróxido de sodio 1 mol q.s. Se llenaron volúmenes de 2.00 mL en ampollas de vidrio.

Cada una de las composiciones se somete a autoclave 1 vez durante 20 minutos a 2 bar y 121 °C y 10 veces durante 20 minutos a 2 bar y 121 °C.

Se monitoreó el cambio del pH tras el autoclave. Se puede concluir de los datos experimentales que a un valor de pH de 7.0, a todas las concentraciones de amortiguador que varían de 0.05 a 0.63 % en peso, los valores de pH de todas las composiciones se redujeron después de someterlas a autoclave. Además, parece ser que a un valor de pH de 3.0, se observaron aumentos menores de los valores de pH, mientras que a un valor de pH de 5.0, el valor de pH de todas las composiciones era sólido en contraste con el autoclave (véase la presente solicitud, [0258]-[0263]).

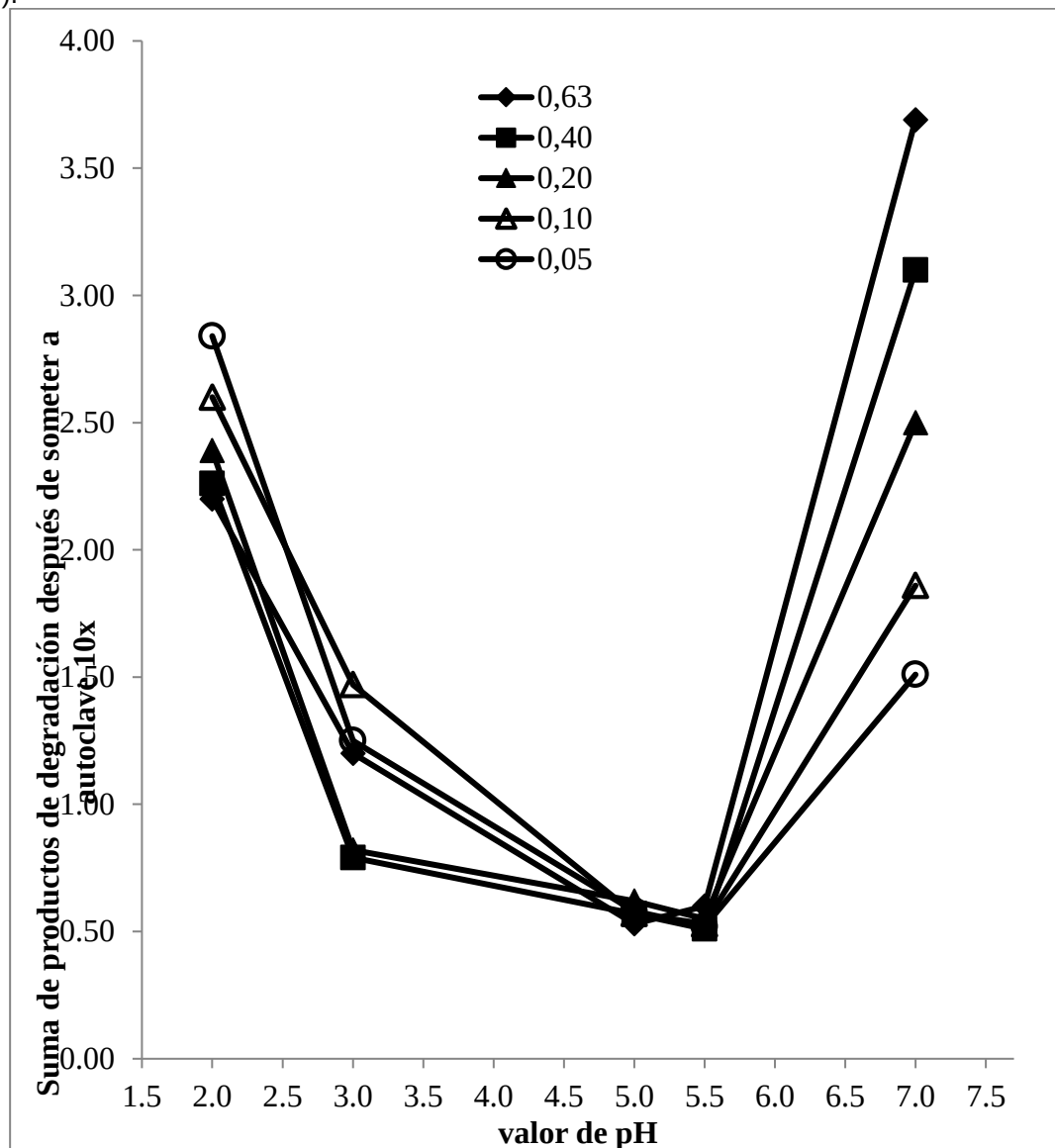
Se monitoreó el cambio de apariencia tras el autoclave. Se puede concluir de los datos experimentales que a un pH de 7.0, a todas las concentraciones de amortiguador que varían de 0.05 a 0.63 % en peso, se formó una impureza amarillenta después de someterse 10 veces a autoclave. Esta formación no se pudo observar visualmente a pH 3.0 y pH 5.0 (véase la presente solicitud, [0265]-[0271]).

Se determinó la concentración residual de Tapentadol. Se puede concluir de los datos experimentales que a un pH de 7.0, a todas las concentraciones de amortiguador que varían de 0.05 a 0.63 % en peso, la concentración residual de Tapentadol se redujo después de someterlo a autoclave. Además, parece ser que a valores de pH menores que 7.0, la estabilidad del Tapentadol puede mejorarse aumentando la concentración del amortiguador. Esto está particularmente pronunciado a pH 3.0, donde a una concentración de amortiguador de 0.05 % en peso, la concentración residual de Tapentadol se redujo relativamente en 1.5%, mientras que a mayores concentraciones de amortiguador de 0.20 % en peso y más, la reducción relativa fue apenas 0.4% y 0.5%, respectivamente.

En resumen, a todas las concentraciones de amortiguador, las composiciones con un valor de pH de 3.0 y 5.0 mostraron una mejor estabilidad en condiciones de almacenamiento severas que las composiciones a pH 7.0. Además, aumentar la concentración de amortiguador tiene un efecto estabilizante (véase la presente solicitud, [0272]-[0278]).

Se analizaron los productos de degradación de Tapentadol. Puede concluirse de los datos experimentales que, en el intervalo de pH de acuerdo con la invención, el Tapentadol está inesperadamente estabilizado contra la descomposición química. Además, a un pH de 2.0 comparativo, así como a un pH de 7.0 comparativo, el grado de descomposición química parece también estar en función de la concentración del amortiguador. Inesperadamente, si bien a pH 2.0 el amortiguador parece tener un efecto estabilizante relativo (a mayor concentración de amortiguador, menor formación de productos de degradación), a pH 7.0 el amortiguador parece tener un efecto de desestabilización relativa opuesto (a mayor concentración de amortiguador, mayor formación de productos de degradación). Sin embargo, a un pH de 5.0 y 5.5 de la invención, la estabilidad del Tapentadol contra la descomposición química se mejora sustancialmente y no es en función de la concentración de amortiguador (véase la presente solicitud, [0279]-[0288]).

Los resultados también se visualizan en la Figura 1 (♦ 0.63 % en peso de amortiguador, ■ 0.40 % en peso de amortiguador, ▲ 0.20 % en peso de amortiguador, △ 0.10 % en peso de amortiguador, ○ 0.05 % en peso de amortiguador).



Por lo tanto, la composición inventiva era sustancialmente más estable que la composición comparativa con respecto a la decoloración y formación química de productos de descomposición.

3.4 Estas ventajas no están sugeridas ni se hacen obvias mediante la técnica previa citada.

Ni D1 ni D2 mencionan la descomposición química d Tapentadol.

De acuerdo con D1 [WO 2012/119728] el Tapentadol presenta propiedades antimicrobianas. Estas propiedades antimicrobianas están más pronunciadas a mayores valores de pH.

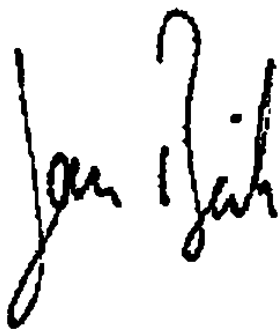
D2 [CN 103 735 500 A] describe una inyección de clorhidrato de Tapentadol, particularmente una inyección de pequeña capacidad y un método de preparación de esta. En comparación con las preparaciones orales convencionales, se dice que la inyección de clorhidrato de tapentadol tiene las ventajas de alta biodisponibilidad, efecto de buena absorción de la medicina, rápida distribución, efecto de buen tratamiento y similares. La razón medicinal del clorhidrato de Tapentadol aumenta y el nivel de medicación clínica del clorhidrato de Tapentadol se mejora.

No hay indicio en D1 ni en D2 de que la estabilidad química de Tapentadol sea un problema. No hay indicios en D1 ni en D2 de que ajustar, especialmente reducir el valor de pH de la composición farmacéutica para administración parenteral, tenga un efecto de estabilización de manera que la descomposición (degradación) de Tapentadol pueda reducirse considerablemente o incluso suprimirse, también en condiciones de tensión luego de someterlas varias veces a autoclave.

3.5 En resumen, por lo tanto, se afirma respetuosamente que la materia de la reivindicación 1 modificada de la presente solicitud no solamente es novedosa, sino que también implica una actividad inventiva. Lo mismo se aplica a la materia de las reivindicaciones restantes de la presente solicitud que dependen de forma directa o indirecta de la reivindicación 1.

4. Conclusiones

Se cree que mediante las consideraciones propuestas anteriormente se habrían superado todas las objeciones establecidas en la opinión escrita. Por lo tanto, se solicita respetuosamente la emisión temprana de un informe preliminar internacional sobre patentabilidad positivo. Sin embargo, en caso de que, por alguna razón, el Examinador no esté de acuerdo en reconocer la patentabilidad de la materia de las reivindicaciones independientes, se solicita respetuosamente que se emita una opinión escrita adicional de conformidad con la Regla 66.4 del PCT y en el informe preliminar internacional sobre patentabilidad se identifiquen, respectivamente, las reivindicaciones dependientes respecto de las cuales se puede reconocer la patentabilidad.



Dr. Jan Bülle
Abogado de patentes europeas
Kutzenberger Wolff & Partner
N.º de asociación 636

Adj.: Reivindicaciones modificadas

Reivindicaciones de la patente:

1. Una composición farmacéutica acuosa para la administración parenteral que comprende Tapentadol o una sal fisiológicamente aceptable de este;
caracterizada porque la concentración de Tapentadol es mayor que 8.00 mg/mL, en función del peso de la base libre de Tapentadol y en función del volumen total de la composición;
caracterizada porque la composición comprende un sistema amortiguador;
caracterizada porque el sistema amortiguador comprende al menos una base conjugada y al menos un ácido conjugado,
caracterizada porque al menos una base conjugada y dicho al menos un ácido conjugado independientemente uno del otro comprende uno o más grupos funcionales ácidos protonados o desprotonados que se seleccionan independientemente uno del otro del grupo que consiste en carboxilato, sulfato, sulfonato, fosfato y fosfonato;
caracterizada porque la concentración total de dicha al menos una base conjugada y dicho al menos un ácido conjugado es al menos 1.0 mmol/L, en función del contenido total de dicha al menos una base conjugada y dicho al menos un ácido conjugado y en función del volumen total de la composición y
caracterizada porque el valor de pH de la composición se encuentra en el intervalo de 3.1 a 6.5.
2. La composición de conformidad con la reivindicación 1, que es estable tras el almacenamiento.
3. La composición de conformidad con la reivindicación 2, que es estable tras el almacenamiento en condiciones de almacenamiento acelerado a 40 °C y 75% de humedad relativa por al menos 3 meses.
4. La composición de conformidad con la reivindicación 3, caracterizada porque el valor de pH de la composición después del almacenamiento no difiere relativamente en más de 0.4 unidades de pH del valor de pH inicial de la composición antes del almacenamiento.
5. La composición de conformidad con la reivindicación 3 o 4, que es incolora antes del almacenamiento y durante/después del almacenamiento, en particular durante/después de un tiempo de almacenamiento mayor que tres meses, preferentemente mayor que 6 meses, más preferentemente mayor que 12 meses, con la máxima preferencia al menos veinticuatro meses.
6. La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 3 a 5, que tiene un contenido de productos de descomposición de Tapentadol después del almacenamiento no mayor que 1.0 % en peso respecto del contenido total de Tapentadol contenido originalmente en la composición antes del almacenamiento y en función del peso de la base libre de Tapentadol.

2

7. La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que es estable tras someterse a autoclave y preferentemente presenta un valor de pH no alterado después de someterse a autoclave.
8. La composición de conformidad con la reivindicación 7, que es estable tras someterla a autoclave por 20 minutos a 121 °C y 2 bar y preferentemente presenta un valor de pH no alterado después de someterse a autoclave en estas condiciones.
9. La composición de conformidad con la reivindicación 8, que tiene un contenido de productos de descomposición de Tapentadol después de someterse 10 veces a autoclave no mayor que 2.15 % en peso, preferentemente no mayor que 1.50 % en peso, más preferentemente no mayor que 0.75 % en peso, respecto del contenido total de Tapentadol contenido originalmente en la composición antes de someterse por primera vez a autoclave y en función del peso de la base libre de Tapentadol.
10. La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque el contenido de oxígeno molecular en la composición no es mayor que 9.0 mg/L, en función del volumen total de la composición.
11. La composición de conformidad con la reivindicación 10, caracterizada porque el contenido de oxígeno molecular en la composición no es mayor que 0.2 mg/L, en función del volumen total de la composición.
12. La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque, cuando se llenan 2.0 ml de la composición en una ampolla de vidrio cerrada con un volumen interior de 3.0 ml y que contiene gas de nitrógeno puro de manera tal que la ampolla rellena comprende la composición como una fase líquida y una fase gaseosa en un espacio libre sobre la fase líquida y se permite que el gas disuelto en la fase líquida y el gas en la fase gaseosa se igualen, la fase gaseosa tiene un contenido de oxígeno molecular menor que 2.5 % Vbar.
13. La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque el valor de pH está en el intervalo de 3.5 a 6.5, preferentemente antes y después de someterse a autoclave.
14. La composición de conformidad con la reivindicación 13, caracterizada porque el valor de pH está en el intervalo de 3.5 a 6.0, o de 4.0 a 6.0, preferentemente antes y después de someterse a autoclave.
15. La composición de conformidad con la reivindicación 14, caracterizada porque el valor de pH está en el intervalo de 4.5 a 5.5, preferentemente antes y después de someterse a autoclave.

3

16. La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque al menos una base conjugada y al menos un ácido conjugado se seleccionan del grupo que consiste en citrato, hidrogenocitrato, dihidrogenocitrato y ácido cítrico.

17. La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque la concentración total de dicha al menos una base conjugada y dicho al menos un ácido conjugado es al menos 0.03 % en peso, en función del peso total de dicha al menos una base conjugada y dicho al menos un ácido conjugado y en función del peso total de la composición.

18. La composición de conformidad con la reivindicación 17, caracterizada porque la concentración total de dicha al menos una base conjugada y dicho al menos un ácido conjugado es al menos 0.08 % en peso, en función del peso total de dicha al menos una base conjugada y dicho al menos un ácido conjugado y en función del peso total de la composición.

19. La composición de conformidad con la reivindicación 18, caracterizada porque la concentración total de dicha al menos una base conjugada y dicho al menos un ácido conjugado es al menos 0.13 % en peso, en función del peso total de dicha al menos una base conjugada y dicho al menos un ácido conjugado y en función del peso total de la composición.

20. La composición de conformidad con la reivindicación 19, caracterizada porque la concentración total de dicha al menos una base conjugada y dicho al menos un ácido conjugado es al menos 0.18 % en peso, en función del peso total de dicha al menos una base conjugada y dicho al menos un ácido conjugado y en función del peso total de la composición.

21. La composición de conformidad con la reivindicación 20, caracterizada porque la concentración total de dicha al menos una base conjugada y dicho al menos un ácido conjugado es al menos 0.23 % en peso, en función del peso total de dicha al menos una base conjugada y dicho al menos un ácido conjugado y en función del peso total de la composición.

22. La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque la concentración total de dicha al menos una base conjugada y dicho al menos un ácido conjugado es como máximo 1.16 % en peso, en función del peso total de dicha al menos una base conjugada y dicho al menos un ácido conjugado y en función del peso total de la composición.

4

23. La composición de conformidad con la reivindicación 22, caracterizada porque la concentración total de dicha al menos una base conjugada y dicho al menos un ácido conjugado es menor que 1.03 % en peso, en función del peso total de dicha al menos una base conjugada y dicho al menos un ácido conjugado y en función del peso total de la composición.

24. La composición de conformidad con la reivindicación 23, caracterizada porque la concentración total de dicha al menos una base conjugada y dicho al menos un ácido conjugado es menor que 0.90 % en peso, en función del peso total de dicha al menos una base conjugada y dicho al menos un ácido conjugado y en función del peso total de la composición.

25. La composición de conformidad con la reivindicación 24, caracterizada porque la concentración total de dicha al menos una base conjugada y dicho al menos un ácido conjugado es menor que 0.77 % en peso, en función del peso total de dicha al menos una base conjugada y dicho al menos un ácido conjugado y en función del peso total de la composición.

26. La composición de conformidad con la reivindicación 25, caracterizada porque la concentración total de dicha al menos una base conjugada y dicho al menos un ácido conjugado es menor que 0.65 % en peso, en función del peso total de dicha al menos una base conjugada y dicho al menos un ácido conjugado y en función del peso total de la composición.

27. La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque la concentración total de dicha al menos una base conjugada y dicho al menos un ácido conjugado se encuentra en el intervalo de 0.03 a 1.16 % en peso, en función del peso total de dicha al menos una base conjugada y dicho al menos un ácido conjugado y en función del peso total de la composición.

28. La composición de conformidad la reivindicación 27, caracterizada porque la concentración total de dicha al menos una base conjugada y dicho al menos un ácido conjugado se encuentra en el intervalo de 0.08 a 1.03 % en peso, en función del peso total de dicha al menos una base conjugada y dicho al menos un ácido conjugado y en función del peso total de la composición.

29. La composición de conformidad la reivindicación 28, caracterizada porque la concentración total de dicha al menos una base conjugada y dicho al menos un ácido conjugado se encuentra en el intervalo de 0.13 a 0.90 % en peso, en función del peso total de dicha al menos una base conjugada y dicho al menos un ácido conjugado y en función del peso total de la composición.

30. La composición de conformidad la reivindicación 29, caracterizada porque la concentración total de dicha al menos una base conjugada y dicho al menos un ácido conjugado se encuentra en el intervalo de 0.18 a 0.77 % en peso, en función del peso total de dicha al menos una base conjugada y dicho al menos un ácido conjugado y en función del peso total de la composición.

5

31. La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque la concentración total de dicha al menos una base conjugada y dicho al menos un ácido conjugado es al menos 3.0 mmol/L, en función del contenido total de dicha al menos una base conjugada y dicho al menos un ácido conjugado y en función del volumen total de la composición.

32. La composición de conformidad con la reivindicación 31, caracterizada porque la concentración total de dicha al menos una base conjugada y dicho al menos un ácido conjugado es al menos 5.0 mmol/L, en función del contenido total de dicha al menos una base conjugada y dicho al menos un ácido conjugado y en función del volumen total de la composición.

33. La composición de conformidad con la reivindicación 32, caracterizada porque la concentración total de dicha al menos una base conjugada y dicho al menos un ácido conjugado es al menos 7.0 mmol/L, en función del contenido total de dicha al menos una base conjugada y dicho al menos un ácido conjugado y en función del volumen total de la composición.

34. La composición de conformidad con la reivindicación 33, caracterizada porque la concentración total de dicha al menos una base conjugada y dicho al menos un ácido conjugado es al menos 9.0 mmol/L, en función del contenido total de dicha al menos una base conjugada y dicho al menos un ácido conjugado y en función del volumen total de la composición.

35. La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque la concentración total de dicha al menos una base conjugada y dicho al menos un ácido conjugado es como máximo 45 mmol/L, en función del contenido total de dicha al menos una base conjugada y dicho al menos un ácido conjugado y en función del volumen total de la composición.

36. La composición de conformidad con la reivindicación 35, caracterizada porque la concentración total de dicha al menos una base conjugada y dicho al menos un ácido conjugado es menor que 40 mmol/L, en función del contenido total de dicha al menos una base conjugada y dicho al menos un ácido conjugado y en función del volumen total de la composición.

37. La composición de conformidad con la reivindicación 36, caracterizada porque la concentración total de dicha al menos una base conjugada y dicho al menos un ácido conjugado es menor que 35 mmol/L, en función del contenido total de dicha al menos una base conjugada y dicho al menos un ácido conjugado y en función del volumen total de la composición.

6

38. La composición de conformidad con la reivindicación 37, caracterizada porque la concentración total de dicha al menos una base conjugada y dicho al menos un ácido conjugado es menor que 30 mmol/L, en función del contenido total de dicha al menos una base conjugada y dicho al menos un ácido conjugado y en función del volumen total de la composición.

39. La composición de conformidad con la reivindicación 38, caracterizada porque la concentración total de dicha al menos una base conjugada y dicho al menos un ácido conjugado es menor que 25 mmol/L, en función del contenido total de dicha al menos una base conjugada y dicho al menos un ácido conjugado y en función del volumen total de la composición.

40. La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque la concentración total de dicha al menos una base conjugada y dicho al menos un ácido conjugado se encuentra en el intervalo de 1.0 a 45 mmol/L en peso, en función del contenido total de dicha al menos una base conjugada y dicho al menos un ácido conjugado y en función del volumen total de la composición.

41. La composición de conformidad con la reivindicación 40, caracterizada porque la concentración total de dicha al menos una base conjugada y dicho al menos un ácido conjugado se encuentra en el intervalo de 3.0 a 40 mmol/L en peso, en función del contenido total de dicha al menos una base conjugada y dicho al menos un ácido conjugado y en función del volumen total de la composición.

42. La composición de conformidad con la reivindicación 41, caracterizada porque la concentración total de dicha al menos una base conjugada y dicho al menos un ácido conjugado se encuentra en el intervalo de 5.0 a 35 mmol/L en peso, en función del contenido total de dicha al menos una base conjugada y dicho al menos un ácido conjugado y en función del volumen total de la composición.

43. La composición de conformidad con la reivindicación 42, caracterizada porque la concentración total de dicha al menos una base conjugada y dicho al menos un ácido conjugado se encuentra en el intervalo de 7.0 a 30 mmol/L en peso, en función del contenido total de dicha al menos una base conjugada y dicho al menos un ácido conjugado y en función del volumen total de la composición.

44. La composición de conformidad con la reivindicación 43, caracterizada porque la concentración total de dicha al menos una base conjugada y dicho al menos un ácido conjugado se encuentra en el intervalo de 9.0 a 25 mmol/L en peso, en función del contenido total de dicha al menos una base conjugada y dicho al menos un ácido conjugado y en función del volumen total de la composición.

45. La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque Tapentadol está presente como clorhidrato de Tapentadol.

7

46. La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque Tapentadol está presente como sal de clorhidrato de Tapentadol solubilizada, forma A, caracterizada por mostrar al menos una o más líneas de rayos X (valores 2θ) en un patrón de difracción de polvo al medirse usando radiación $\text{Cu K}\alpha$ que se selecciona de la lista que comprende 15.1 ± 0.2 , 16.0 ± 0.2 , 18.9 ± 0.2 , 20.4 ± 0.2 , 22.5 ± 0.2 , 27.3 ± 0.2 , 29.3 ± 0.2 y 30.4 ± 0.2 .

47. La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque la concentración de Tapentadol está dentro del intervalo de 10 ± 1.5 mg/mL, en función del peso de la base libre de Tapentadol y en función del volumen total de la composición.

48. La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 46, caracterizada porque la concentración de Tapentadol está en el intervalo de 12.5 ± 4.0 mg/mL, en función del peso de la base libre de Tapentadol y en función del volumen total de la composición.

49. La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 46, caracterizada porque la concentración de Tapentadol está en el intervalo de 15 ± 6.5 mg/mL, en función del peso de la base libre de Tapentadol y en función del volumen total de la composición.

50. La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 46, caracterizada porque la concentración de Tapentadol está en el intervalo de 17.5 ± 9.0 mg/mL, en función del peso de la base libre de Tapentadol y en función del volumen total de la composición.

51. La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 46, caracterizada porque la concentración de Tapentadol está en el intervalo de 20 ± 11.5 mg/mL, en función del peso de la base libre de Tapentadol y en función del volumen total de la composición.

52. La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 46, caracterizada porque la concentración de Tapentadol está en el intervalo de 25 ± 16.5 mg/mL, en función del peso de la base libre de Tapentadol y en función del volumen total de la composición.

53. La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 46, caracterizada porque la concentración de Tapentadol está en el intervalo de 30 ± 21.5 mg/mL, en función del peso de la base libre de Tapentadol y en función del volumen total de la composición.

8

54. La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 46, caracterizada porque la concentración de Tapentadol está en el intervalo de 40 ± 31.5 mg/mL, en función del peso de la base libre de Tapentadol y en función del volumen total de la composición.
55. La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 46, caracterizada porque la concentración de Tapentadol está en el intervalo de 50 ± 41.5 mg/mL, en función del peso de la base libre de Tapentadol y en función del volumen total de la composición.
56. La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 46, caracterizada porque la concentración de Tapentadol está en el intervalo de 60 ± 51.5 mg/mL, en función del peso de la base libre de Tapentadol y en función del volumen total de la composición.
57. La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende un agente isotonizante.
58. La composición de conformidad con la reivindicación 57, caracterizada porque el agente isotonizante es cloruro de sodio.
59. La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que tiene una osmolaridad de al menos 0.20 osmol/L.
60. La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que tiene una osmolaridad menor que 0.36 osmol/L.
61. La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que tiene una osmolaridad dentro del intervalo de 0.28 ± 0.08 osmol/L.
62. La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que tiene una acidez de titulación menor que 1.8 mmol/L.
63. La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que tiene una acidez de titulación dentro del intervalo de 1.0 a 1.8 mmol/L.
64. La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que no contiene ningún antioxidante y/o agente quelante.
65. La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que no contiene ningún conservante.

9

66. La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que tiene un volumen dentro del intervalo de 1.0 a 3.0 mL.
67. La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende Tapentadol en una cantidad en el intervalo de 5.0 mg a 600 mg, en función del peso de la base libre de Tapentadol.
68. La composición de conformidad con la reivindicación 67, que comprende Tapentadol en una cantidad en el intervalo de 25±15 mg, o 50±15 mg, o 75±15 mg, o 100±15 mg, o 150±15 mg, o 200±15 mg, o 250±15 mg, en función del peso de la base libre de Tapentadol.
69. La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores para su uso en el tratamiento del dolor.
70. La composición para su uso de conformidad con la reivindicación 69, caracterizada porque el dolor se trata en mamíferos.
71. La composición para su uso de conformidad con la reivindicación 70, caracterizada porque los mamíferos son seres humanos.
72. La composición para su uso de conformidad con la reivindicación 71, caracterizada porque los seres humanos son pacientes adultos.
73. La composición para su uso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 69 a 72, caracterizada porque el dolor es dolor agudo.
74. La composición para su uso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 69 a 73, caracterizada porque la composición se administra por inyección o infusión.
75. La composición para su uso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 69 a 74, caracterizada porque la composición se administra intravenosamente.
76. Un recipiente que comprende la composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores.
77. El recipiente de conformidad con la reivindicación 76, que es una ampolla de vidrio.
78. El recipiente de conformidad con la reivindicación 77, caracterizado porque el vidrio es vidrio tipo I de conformidad con Ph. Eur.
79. El recipiente de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 76 a 78, que comprende de 1.0 a 500 mL, preferentemente 10±5 mL, o 15±10 mL, o 20±10 mL, o 25±10 mL, o 30±10 mL, o 35±10 mL, o 40±10 mL, o 45±10 mL, o 50±25 mL, o 75±25 mL, o 100±25 mL, o 150±50 mL, o 200±50 mL, o 250±50 mL, o 300±100 mL, o 400±100 mL, o 500±100 mL, de la composición.

80. El recipiente de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 76 a 79, que comprende la composición como fase líquida y una fase gaseosa en un espacio libre sobre la fase líquida, caracterizado porque la fase gaseosa tiene un contenido de oxígeno molecular menor que 2.5 % Vbar.

81. El recipiente de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 76 a 80, que comprende Tapentadol en una cantidad de 5.0 mg a 600 mg, preferentemente en una cantidad de 25 ± 15 mg, o 50 ± 15 mg, o 75 ± 15 mg, o 100 ± 15 mg, o 150 ± 15 mg, o 200 ± 15 mg, o 250 ± 15 mg, en función del peso de la base libre de Tapentadol.

82. Un proceso para la preparación de una composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 75 o de un recipiente de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 76 a 81, que comprende la etapa de (a) preparar una mezcla que comprende Tapentadol o una sal fisiológicamente aceptable de este, agua y un sistema amortiguador.

83. El proceso de conformidad con la reivindicación 82, caracterizado porque Tapentadol se emplea como clorhidrato de Tapentadol polimorfo, forma A, caracterizado por mostrar al menos una o más líneas de rayos X (valores 2 theta) en un patrón de difracción de polvo al medirse usando radiación Cu K α que se selecciona de la lista que comprende 15.1 ± 0.2 , 16.0 ± 0.2 , 18.9 ± 0.2 , 20.4 ± 0.2 , 22.5 ± 0.2 , 27.3 ± 0.2 , 29.3 ± 0.2 y 30.4 ± 0.2 .

84. El proceso de conformidad con la reivindicación 82 o 83, que comprende una o más etapas adicionales que se seleccionan del grupo que consiste en (b) purgar la mezcla con un gas inerte; (c) filtrar la mezcla a través de un filtro; (d) llenar la mezcla en un recipiente adecuado y (e) someter la mezcla a autoclave a temperatura elevada y presión elevada.

85. Una composición farmacéutica o un recipiente que se pueden obtener mediante el proceso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 82 a 84.

86. Uso de Tapentadol o una sal fisiológicamente aceptable de este para la preparación de una composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de la reivindicación 1 a la reivindicación 75 o de un recipiente de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 76 a 81.

11

87. El uso de conformidad con la reivindicación 86, caracterizado porque el Tapentadol se emplea como clorhidrato de Tapentadol polimorfo, forma A.
88. Un kit que comprende un recipiente de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 76 a 81 y un embalaje, caracterizado porque el recipiente está embalado con el embalaje.
89. El kit de conformidad con la reivindicación 88, caracterizado porque el embalaje está hecho de un material que no es transparente a la luz visual.
90. El kit de conformidad con la reivindicación 88 o 89, caracterizado porque el embalaje comprende cartón.
91. El kit de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 88 a 90, caracterizado porque la composición que está contenida en el recipiente y embalada por el embalaje es fotoestable.
92. El kit de conformidad con la reivindicación 91, caracterizado porque el contenido de los productos de descomposición de Tapentadol en la composición después de someter el kit a 24 horas de radiación UV a 540 Wh/m^2 y una iluminación de 1320 kLxh es menor que 0.05% en peso, respecto del contenido total de Tapentadol contenido originalmente en la composición antes de someterla a radiación UV y en función del peso de la base libre de Tapentadol.

ASSIGNMENT BY THIS AGREEMENT

CESIÓN POR EL PRESENTE CONTRATO

Assignors:
(assignor's name)

1. **Angelika ELLERMANN**
2. **Ulrich REINHOLD**
3. **Ulrike BERTRAM**

addressed at
(assignor's address)

1. **Robensstr. 31, 52070 Aachen, DE**
2. **I. Rote-Haag Weg 44a, 52076 Aachen, DE**
3. **Schönrathstrasse 82, 52066 Aachen, DE**

Assign, sell and transfer in whole ownership and
dominion to:

Assignee:

(assignee's name)

Grünenthal GmbH

addressed at
(assignee's address)

Zieglerstraße 6, 52078 Aachen, DE

all the rights, titles and interests on the following
industrial property rights:

"TABLE FORMULATION FOR PARENTERAL
ADMINISTRATION OF TAPENTADOL"

Entry into national phase of PCT/EP2017/073983 dated
September 22, 2017

Claiming priority from EP 16190255.6 dated September
23, 2016.

The price of this transfer is the amount of:
(consideration or price of the assignment)

Freely fixed by the parties and already received by the
assignor.

date and place of execution by Assignor/Assignee
on the date of:
in the City of:

1. 10.04.2019 
Dr. Angelika Ellermann

Cedentes:
(nombre del cedente)

1. **Angelika ELLERMANN**
2. **Ulrich REINHOLD**
3. **Ulrike BERTRAM**

domiciliados en
(dirección del cedente)

1. **Robensstr. 31, 52070 Aachen, DE**
2. **I. Rote-Haag Weg 44a, 52076 Aachen, DE**
3. **Schönrathstrasse 82, 52066 Aachen, DE**

declaran que ceden, venden, traspasan en toda propiedad y
dominio a:

Cesionario:

(nombre del cesionario)

Grünenthal GmbH

Domiciliado en:
(dirección del cesionario)

Zieglerstraße 6, 52078 Aachen, DE

todos los derechos, títulos e intereses correspondientes a
los siguientes privilegios de propiedad industrial:

"Formulación estable para la administración parenteral de
Tapentadol"

Entrada en fase nacional de PCT/EP2017/073983 con
fecha 22 de Septiembre de 2017

Reivindicando prioridad de EP 16190255.6 con fecha 23
de Septiembre de 2016.

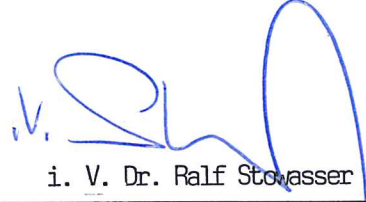
El precio de esta transferencia es la cantidad de:

Libremente fijado por las partes y ya recibido por la parte
cedente.

Aachen, 15 April 2019

Grünenthal GmbH


i.V. Dr. Alexis Schubert
Senior Patent Counsel


i. V. Dr. Ralf Stowasser
~~i.V. Dr. Kathrin Körner~~
Head of Global Patents &
Trademarks
Senior Patent Counsel

2. 10.09.2019 
Dr. Ulrich Reinhold

3. 10 Apr. 2019 
Dr. Ulrike Bertram
