

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
1. Mai 2003 (01.05.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
WO 03/035053 A1

(51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: A61K 31/135, 102 48 309.4 16. Oktober 2002 (16.10.2002) DE  
9/22

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP02/11809

(22) Internationales Anmeldedatum:  
22. Oktober 2002 (22.10.2002)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:  
101 52 469.2 24. Oktober 2001 (24.10.2001) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): GRÜENTHAL GMBH [DE/DE]; Zieglerstrasse 6, 52078 Aachen (DE).

(72) Erfinder; und  
(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): BARTHOLOMÄUS, Johannes [DE/DE]; In den Atzenbenden 54, 52080 Aachen (DE). ZIEGLER, Iris [DE/DE]; Im Dickenbruch 6, 52159 Rott-Roetgen (DE).

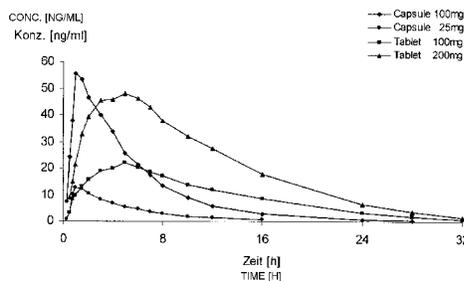
(74) Anwalt: GRÜENTHAL GMBH; Stabsstelle Patente, Zieglerstraße 6, 52078 Aachen (DE).

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: PHARMACEUTICAL CONTAINING 3-(3-DIMETHYLAMINO-1-ETHYL-2-METHYL-PROPYL)PHENOL AND PROVIDING DELAYED RELEASE OF THE ACTIVE INGREDIENT

(54) Bezeichnung: 3-(3-DIMETHYLAMINO-1-ETHYL-2-METHYL-PROPYL)PHENOL ENTHALTENDES ARZNEIMITTEL MIT VERZÖGERTER WIRKSTOFFFREISETZUNG

CURVES REPRESENTING THE AVERAGE SERUM CONCENTRATION  
Kurven der mittleren Serumskonzentration



(57) Abstract: The invention relates to a pharmaceutical formulation which is characterised by delayed release of the active ingredient. Said formulation contains 3-(3-dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl)phenol or one of its pharmaceutically acceptable salts in a matrix with delayed release of the active ingredient. Said matrix contains between 1 and 80 wt. % of at least one hydrophilic or hydrophobic polymer as a pharmaceutically acceptable matrix forming agent and exhibits, in vitro, the following dissolution speed: between 3 and 35 wt. % (in relation to 100 wt. % of active ingredient) of 3-(3-dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl)phenol is released after half an hour, between 5 and 50 wt. % of 3-(3-dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl)phenol is released after one hour, between 10 and 75 wt. % of 3-(3-dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl)phenol is released after two hours, between 15 and 82 wt. % of 3-(3-dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl)phenol is released after three hours, between 30 and 97 wt. % of 3-(3-dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl)phenol is released after six hours, more than 50 wt. % of 3-(3-dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl)phenol is released after twelve hours, more than 70 wt. % of 3-(3-dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl)phenol is released after eighteen hours, and more than 80 wt. % of 3-(3-dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl)phenol is released after twenty-four hours.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft eine pharmazeutische Formulierung mit verzögerter Wirkstofffreisetzung, die 3-(3-Dimethylamino-1-ethyl-2-methyl propyl)phenol oder eines seiner pharmazeutisch akzeptablen Salze in einer Matrix enthält, mit verzögerter Wirkstofffreisetzung enthält, wobei die Matrix 1 bis 80 Gew.-% eines oder mehrerer hydrophiler oder hydrophober Polymere als pharmazeutisch annehmbaren Matrixbildner enthält

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

WO 03/035053 A1



(81) **Bestimmungsstaaten (national):** AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) **Bestimmungsstaaten (regional):** ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT,

SE, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

**Veröffentlicht:**

- mit internationalem Recherchenbericht
- vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

---

und in vitro die folgende Auflösungsgeschwindigkeit aufweist: 3-35 Gew.-% bezogen auf 100 Gew.-% Wirkstoff) 3-(3-Dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl)phenol nach 0,5 Stunden freigesetzt, 5-50 Gew.-% 3-(3-Dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl)phenol nach 1 Stunde freigesetzt, 10-75 Gew.-% 3-(3-Dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl)phenol nach 2 Stunden freigesetzt, 15-82 Gew.-% 3-(3-Dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-15 propyl)phenol nach 3 Stunden freigesetzt, 30-97 Gew.-% 3-(3-Dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl) phenol nach 6 Stunden freigesetzt, mehr als 50 Gew.-% 3-(3-Dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl)phenol nach 12 Stunden freigesetzt, mehr als 70 Gew.-% 3-(3-Dimethylamino-1ethyl-2-methyl-propyl)phenol nach 18 Stunden freigesetzt, mehr als 80 20 Gew.-% 3-(3-Dimethy-

Grünenthal GmbH, D-52078 Aachen  
(GRA 3066)

**3-(3-Dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl)phenol enthaltendes**  
5 **Arzneimittel mit verzögerter Wirkstofffreisetzung**

Die Erfindung betrifft eine pharmazeutische Formulierung mit verzögerter  
Wirkstofffreisetzung, die 3-(3-Dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-  
propyl)phenol oder eines seiner pharmazeutisch akzeptablen Salze in einer  
10 Matrix enthält.

3-(3-Dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl)phenol ist aus der EP 0 693  
475 B1 als ein analgetisch wirksames Arzneimittel bekannt und kann oral  
appliziert werden. Die üblichen Formulierungen für die orale Verabreichung  
15 von 3-(3-Dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl)phenol führen zu einer  
raschen Freisetzung des Wirkstoffs im Gastrointestinaltrakt, so daß seine  
analgetische Wirkung schnell einsetzt. Zugleich beobachtet man ein  
rasches Abklingen der Wirkung. Somit erfordert die Behandlung starker  
chronischer Schmerzen mit 3-(3-Dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-  
20 propyl)phenol bislang die Verabreichung des Arzneimittels in relativ kurzen  
Abständen, beispielsweise vier- bis sechsmal täglich, um so eine  
ausreichende Wirkstoffkonzentration im Blutplasma des Patienten zu  
gewährleisten. Die Notwendigkeit einer häufigen Dosierung führt jedoch  
leicht zu Fehlern bei der Einnahme sowie zu unerwünschten  
25 Plasmakonzentrationsschwankungen, was der Patientencompliance und  
dem therapeutischen Nutzen abträglich ist, insbesondere bei der  
Behandlung chronischer Schmerzzustände. Eine pharmazeutische  
Darreichungsform mit verzögerter Freisetzung (Retardformulierung) für die  
orale Applikation des Wirkstoffs 3-(3-Dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-  
30 propyl)phenol ist daher wünschenswert.

Im Stand der Technik sind allgemein Retardformulierungen für eine große Zahl verschiedener Wirkstoffe bekannt. Übliche Retardierungsformen sind u.a. Überzugsretardierungen und Matrixretardierungen.

5 Im Falle von Überzugsretardierungen, wie sie z.B. in der DE 36 25 458 A1 beschrieben sind, wird der einen Wirkstoff enthaltende Kern einer pharmazeutischen Zusammensetzung mit einem die Freisetzung des Wirkstoffs verzögernden Überzug aus einem oder mehreren hydrophilen und/oder hydrophoben Polymeren versehen.

10

Bei Matrixretardierungen ist der Wirkstoff in einer aus einem oder mehreren Trägermaterialien gebildeten Matrix enthalten, welche die Freisetzung des Wirkstoffs steuert. So offenbart beispielsweise die DE 33 09 516 A1 ein Verfahren zur Herstellung von Matrixformulierungen mit

15

Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC) als Trägermaterial und zum Teil verzögerter Freisetzung des Wirkstoffs, wobei das Trägermaterial nicht mehr als ein Drittel des Gewichts der Formulierung ausmacht und aus mindestens einer Hydroxypropylmethylcellulose besteht, die einen Methoxygehalt von 16-24 Gew.-%, einen Hydroxypropylgehalt von 4-32

20

Gew.-% und ein zahlenmäßig durchschnittliches Molekulargewicht von mindestens 50.000 aufweist. Die in der DE 33 09 516 A1 offenbarten Formulierungen enthalten HPMCs mit Viskositäten (in 2 gew.-%iger wäßriger Lösung bei 20 °C) zwischen 15 und 30.000 cPs (15 bis 30.000 mPa•s). Ein vom pH-Wert des Auflösungsmediums unabhängiges

25

Freisetungsverhalten wird in der DE 33 09 516 A1 nicht offenbart.

Es ist somit eine Aufgabe der vorliegenden Erfindung, eine 3-(3-Dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl)phenol enthaltende pharmazeutische Formulierung mit verzögerter Wirkstofffreisetzung

30

bereitzustellen.

- Gelöst wird diese Aufgabe durch eine pharmazeutische Formulierung mit verzögerter Freisetzung, die 3-(3-Dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl)phenol oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon in einer Matrix mit verzögerter Wirkstofffreisetzung enthält,
- 5 wobei die Matrix 1 bis 80 Gew.-%, bevorzugt 5 bis 80 Gew.-%, eines oder mehrerer hydrophiler oder hydrophober Polymere als pharmazeutisch annehmbaren Matrixbildner enthält und in vitro die folgende Freisetzungsgeschwindigkeit aufweist, gemessen unter Anwendung der Ph. Eur. Paddle Method bei 75 U/min in einem Puffer (gemäß Ph. Eur.) bei
- 10 einem pH-Wert von 6,8 bei 37 °C und unter UV-spektrometrischer Detektion:
- 3-35 Gew.-% 3-(3-Dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl)phenol (bezogen auf 100 Gew.-% Wirkstoff) nach 0,5 Stunden freigesetzt,
  - 15 5-50 Gew.-% 3-(3-Dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl)phenol nach 1 Stunde freigesetzt,
  - 10-75 Gew.-% 3-(3-Dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl)phenol nach 2 Stunden freigesetzt,
  - 15-82 Gew.-% 3-(3-Dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl)phenol nach 3 Stunden freigesetzt,
  - 20 30-97 Gew.-% 3-(3-Dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl)phenol nach 6 Stunden freigesetzt,
  - mehr als 50 Gew.-% 3-(3-Dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl)phenol nach 12 Stunden freigesetzt,
  - mehr als 70 Gew.-% 3-(3-Dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl)phenol nach 18 Stunden freigesetzt,
  - 25 mehr als 80 Gew.-% 3-(3-Dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl)phenol nach 24 Stunden freigesetzt.

- Es hat sich überraschend gezeigt, daß die erfindungsgemäße Formulierung den Wirkstoff 3-(3-Dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl)phenol bei oraler
- 30 Verabreichung verzögert freisetzt und sich somit für eine Verabreichung im Abstand von mindestens 12 Stunden eignet. Die erfindungsgemäße

# Explore Litigation Insights

Docket Alarm provides insights to develop a more informed litigation strategy and the peace of mind of knowing you're on top of things.

## Real-Time Litigation Alerts



Keep your litigation team up-to-date with **real-time alerts** and advanced team management tools built for the enterprise, all while greatly reducing PACER spend.

Our comprehensive service means we can handle Federal, State, and Administrative courts across the country.

## Advanced Docket Research



With over 230 million records, Docket Alarm's cloud-native docket research platform finds what other services can't. Coverage includes Federal, State, plus PTAB, TTAB, ITC and NLRB decisions, all in one place.

Identify arguments that have been successful in the past with full text, pinpoint searching. Link to case law cited within any court document via Fastcase.

## Analytics At Your Fingertips



Learn what happened the last time a particular judge, opposing counsel or company faced cases similar to yours.

Advanced out-of-the-box PTAB and TTAB analytics are always at your fingertips.

## API

Docket Alarm offers a powerful API (application programming interface) to developers that want to integrate case filings into their apps.

## LAW FIRMS

Build custom dashboards for your attorneys and clients with live data direct from the court.

Automate many repetitive legal tasks like conflict checks, document management, and marketing.

## FINANCIAL INSTITUTIONS

Litigation and bankruptcy checks for companies and debtors.

## E-DISCOVERY AND LEGAL VENDORS

Sync your system to PACER to automate legal marketing.