



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2349238 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 31/135 (2006.01)
A61K 31/192 (2006.01)
A61P 25/04 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
C07C 59/64 (2006.01)
C07C 217/74 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21) Translation Published 2017.01.09

(80) Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent 2016.08.24

(86) European Application Nr. 09736862.5

(86) European Filing Date 2009.10.16

(87) The European Application's Publication Date 2011.08.03

(30) Priority 2008.10.17, EP, 08384012

(84) Designated Contracting States: AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MK MT NL NO PL PT RO SE SI SK SM TR

(73) Proprietor LABORATORIOS DEL DR. ESTEVE, S.A., Av. Mare de Déu de Montserrat, 221, 08041 Barcelona, ES-Spania

(72) Inventor BUSCHMANN, Helmut, Heinrich, Sperberweg 15, 52075 Aachen (Walheim), DE-Tyskland
SOLÀ CARANDELL, Lluís, C/ Espigol 46-A, E-43893 Altafulla (Tarragona), ES-Spania
BENET BUCHHOLZ, Jordi, Plaza Romani 3Casa A, E-43893 Altafulla (Tarragona), ES-Spania
CERÓN BERTRAN, Jordi Carles, C/Jaume I,46A 5-2, E-43005 Tarragona, ES-Spania
PLATA SALAMAN, Carlos Ramon, Ronda del Canigó, A-11, 10, E-08950 Esplugues de Llobregat (Barcelona), ES-Spania
TESSON, Nicolas, C/. Justa Goicoechea, 8, 3º 2ª, E-08902 L'Hospitalet de Llobregat, ES-Spania

(74) Agent or Attorney Zacco Norway AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, Norge

(54) Title **CO-CRYSTALS OF TRAMADOL AND NSAIDS**

(56) References Cited: EP-A- 0 546 676
EP-A- 2 022 778
WO-A-2008/064854
WO-A1-2009/018959
WO-A2-2004/078163
US-A1- 2008 031 950
SHAN N ET AL: "The role of cocrystals in pharmaceutical science" DRUG DISCOVERY TODAY, ELSEVIER, RAHWAY, NJ, US, vol. 13, no. 9-10, 1 May 2008 (2008-05-01) , pages 440-446, XP008098804 ISSN: 1359-6446
TRASK A V: "An overview of pharmaceutical cocrystals as intellectual property" MOLECULAR

PHARMACEUTICS, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, US, vol. 4, no. 3, 1 January 2007 (2007-01-01) , pages 301-309, XP008098803 ISSN: 1543-8384 [retrieved on 2007-05-04]
REMENAR JULIUS F ET AL: "Celecoxib : Nicotinamide dissociation: Using excipients to capture the cocrystal's potential" MOLECULAR PHARMACEUTICS, vol. 4, no. 3, May 2007 (2007-05), pages 386-400, XP002555997 ISSN: 1543-8384

Enclosed is a translation of the patent claims in Norwegian. Please note that as per the Norwegian Patents Acts, section 66i the patent will receive protection in Norway only as far as there is agreement between the translation and the language of the application/patent granted at the EPO. In matters concerning the validity of the patent, language of the application/patent granted at the EPO will be used as the basis for the decision. The patent documents published by the EPO are available through Espacenet (<http://worldwide.espacenet.com>) or via the search engine on our website here: <https://search.patentstyret.no/>

Patentkrav

- 5 **1.** Kokrystall omfattende tramadol enten som en fri base eller som et fysiologisk akseptable salt og naproksen, dets enantiomerer eller salter derav, hvori molforholdet mellom tramadolet og naproksenet er 1:2.
- 10 **2.** Kokrystall ifølge krav 1, hvori naproksenet er valgt på en slik måte at hvis det sammenlignes med enten tramadol alene, eller med en blanding av tramadol og det tilsvarende NSAID som aktivt/aktive stoff(er):
- o er kokrystallens løselighet økt; og/eller
 - o er kokrystallens doserespons økt; og/eller
 - o er kokrystallens effektivitet økt; og/eller
 - o er kokrystallens oppløselighet økt; og/eller
 - o er kokrystallens biotilgjengelighet økt; og/eller
 - 15 • er kokrystallens stabilitet økt; og/eller
 - o er kokrystallens hygroskopsitet redusert; og/eller
 - o er kokrystallens formdiversitet redusert; og/eller
 - er kokrystallens morfologi modulert.
- 20 **3.** Kokrystallen ifølge hvilket som helst av kravene 1 eller 2, hvori NSAID er (S)-naproksen eller (R)-naproksen eller salter derav.
- 25 **4.** Kokrystallen ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 3, hvori tramadolet er (-)-tramadol eller (+)-tramadol.
- 30 **5.** Kokrystall ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 4, valgt fra:
- en kokrystall omfattende (-)-tramadol, enten som en fri base eller som et fysiologisk akseptabelt salt og (S)-naproksen;
 - 30 • en kokrystall omfattende (+)-tramadol, enten som en fri base eller som et fysiologisk akseptabelt salt og (R)-naproksen;
 - en enantiomer blanding av kokrystaller omfattende (-)-tramadol, enten som en fri base eller som et fysiologisk akseptabelt salt og (S)-naproksen, og kokrystaller omfattende (+)-tramadol, enten som en fri base eller som et
 - 35 fysiologisk akseptabelt salt og (R)-naproksen;

- hvilke som helst av kokrystallene over som er solvatkokrystaller, som foretrukket er alkoholsolvatkokrystaller, som mest foretrukket er metanolsolvatkokrystaller.

5 **6.** Kokrystall ifølge krav 1 omfattende (-)-tramadol, enten som en fri base eller som et fysiologisk akseptabelt salt og (S)-naproksen, eller omfattende (+) tramadol, enten som en fri base eller som et fysiologisk akseptabelt salt og (R)-naproksen, eller enantiomere blandinger av disse kokrystallene, **karakterisert ved at** den viser et pulverrøntgendiffraksjonsmøster med topper [2 θ] på 4,3, 10 8,7, 9,5, 10,2, 10,6, 11,3, 12,1, 12,7, 13,2, 13,7, 14,3, 14,6, 14,8, 15,5, 15,7, 16,0, 16,2, 17,0, 17,4, 17,9, 18,1, 18,7, 19,1, 19,4, 19,7, 20,1, 20,5, 20,8, 21,1, 21,4, 21,6 og 21,8 [$^{\circ}$], der de 26 verdiene er oppnådd med kobberstråling (Cu $_{K\alpha 1}$ 1,54060A), eller kokrystallen er i form av et metanolsolvat omfattende (+)-tramadol, enten 15 som en fri base eller som et fysiologisk akseptabelt salt og (R)-naproksen, **karakterisert ved at** den viser et pulverrøntgendiffraksjonsmøster med topper [2 θ] på 4,1, 6,6, 9,0, 9,2, 10,4, 11,0, 11,5, 12,3, 12,5, 12,7, 13,0, 13,2, 13,8, 14,9, 15,4, 16,2, 17,2, 17,6, 18,1, 18,5, 19,1, 19,3, 19,6, 19,9, 20,1, 20,4, 20,9, 21,0, 21,5, 22,0, 22,3 og 22,6 [$^{\circ}$], der 2 θ -verdiene er oppnådd med 20 kobberstråling (Cu $_{K\alpha 1}$ 1,54060A).

7. Kokrystall ifølge krav 1 omfattende (-)-tramadol, enten som en fri base eller som et fysiologisk akseptabelt salt og (S)-naproksen, eller omfattende (+)-tramadol, enten som en fri base eller som et fysiologisk akseptabelt salt og (R)-naproksen, eller blanding av enantiomere av disse kokrystallene, **karakterisert ved at** den har en monoklinisk enhetscelle med følgende dimensjoner:

$$a = 9,512(2) \text{ \AA}$$

$$b = 40,5736(11) \text{ \AA}$$

$$c = 10,323(4) \text{ \AA}$$

$$30 \quad \alpha = 90^{\circ}$$

$$\beta = 96,29(1)^{\circ}$$

$$\gamma = 90^{\circ}$$

eller kokrystallen omfatter (-)-tramadol, enten som en fri base eller som et fysiologisk akseptabelt salt og (S)-naproksen, eller omfattende (+)-tramadol, 35 enten som en fri base eller som et fysiologisk akseptabelt salt og (R)-naproksen, eller enantiomere blandinger av disse kokrystallene, **karakterisert ved at** den

endotermiske spisstoppene tilsvarende smeltepunktet starter på 82 °C til 84 °C.

8. Fremgangsmåte for produksjon av en kokrystall ifølge krav 1 som omfatter trinnene:

- 5 (a) oppløsning eller suspensjon av naproksen i et løsemiddel; eventuelt oppvarming av løsningen eller dispersjonen til en temperatur over omgivelsestemperatur og under kokepunktet for løsningen eller dispersjonen,
- (b) oppløsning sammen med, eller etter, eller før trinn (a), tramadol, enten som en fri base eller som et salt i et løsemiddel, eventuelt kombinert med trinn (a)
- 10 ved oppløsning av tramadol allerede sammen med naproksen i trinn (a)
- (c) eventuelt tilsetning av løsningen fra (b) til løsningen fra (a) og blanding av disse;
- (d) eventuelt tilsetning av et løsemiddel til løsningen av (a), (b) eller (c) og blanding av disse;
- 15 (e) avkjøling av den blandede løsningen/dispersjonen fra trinn (a), (b) eller (c) til omgivelsestemperatur eller lavere;
- (f) eventuelt avdamping av deler eller hele løsemiddelet, og
- (g) bortfiltrering av de resulterende kokrystallene.

20 **9.** Farmasøytisk sammensetning **karakterisert ved at** den omfatter en terapeutisk virkningsfull mengde av kokrystallen ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 7 i et fysiologisk akseptabelt medium.

25 **10.** Kokrystall ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 7 for anvendelse ved behandling av smerte, foretrukket akutt smerte, kronisk smerte, nevropatisk smerte, alvorlig til moderat smerte, hyperalgesi, smerte relatert til allodyni eller kreftsmerte, inkludert diabetisk nevropati eller diabetisk perifer nevropati og slitasjegikt, fibromyalgi; revmatoid artritt, ankyloserende spondylitt, frossen skulder eller isjias.

30