



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2575778 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 9/20 (2006.01)
A61K 31/135 (2006.01)
A61K 31/415 (2006.01)
C07C 59/64 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2017.05.29
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2017.01.18
(86)	European Application Nr.	11723885.7
(86)	European Filing Date	2011.06.03
(87)	The European Application's Publication Date	2013.04.10
(30)	Priority	2010.06.04, EP, 10384002
(84)	Designated Contracting States:	AL 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 RS SE SI SK SM TR
(73)	Proprietor	Laboratorios del Dr. Esteve, S.A., Avda. Mare de Déu de Montserrat, 221, 08041 Barcelona, ES-Spania
(72)	Inventor	SOLER RANZANI, Luis, Av. Diagonal 255-257 2° 1 a, E-08013 Barcelona, ES- Spania FALIVENE ALDEA, Albert, Calle Ronda Sant Pere 50 2° 2a, E-08010 Barcelona, ES-Spania
(74)	Agent or Attorney	Zacco Norway AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, Norge

(54)	Title	PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS OF CO-CRYSTALS OF TRAMADOL AND COXIBS
(56)	References Cited:	EP-A2- 1 138 320 WO-A1-00/51685 WO-A1-2008/085674 WO-A1-2010/043412 DE-A1-102006 044 694 SHAN N ET AL: "The role of cocrystals in pharmaceutical science", DRUG DISCOVERY TODAY, ELSEVIER, RAHWAY, NJ, US LNKD- DOI:10.1016/J.DRUDIS.2008.03.004, vol. 13, no. 9-10, 1 May 2008 (2008-05-01) , pages 440-446, XP022649919, ISSN: 1359-6446 [retrieved on 2008-04-22]

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.** Farmasøytisk sammensetning omfattende en kokrystall av (*rac*)-tramadol·HCl - celecoxib (1:1) og minst en løselighetsforbedrende polymer; hvori den løselighetsforbedrende polymeren er valgt blant podet polyvinylkaprolaktam-polyvinylacetat-polyetylenglykol-kopolymer eller blant kopovidon, povidon, syklodekstrin, polyetylenglykol og lauroylmakrogol-32-glycerider EP.

10 **2.** Den farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 1, hvori den løselighetsforbedrende polymeren er valgt blant podet polyvinylkaprolaktam-polyvinylacetat-polyetylenglykol-kopolymer eller andre hydrofile polymerer valgt blant kopovidon eller povidon.

15 **3.** Den farmasøytiske sammensetningen ifølge hvilke som helst av kravene 1 eller 2, hvori den løselighetsforbedrende polymeren er en podet polyvinylkaprolaktam-polyvinylacetat-polyetylenglykol-kopolymer.

20 **4.** Den farmasøytiske sammensetningen ifølge hvilke som helst av kravene 1 eller 2, hvori den løselighetsforbedrende polymeren er kopolymer kopovidon.

25 **5.** Den farmasøytiske sammensetningen ifølge hvilke som helst av kravene 1 til 4, hvori innholdet av løselighetsforbedrende polymer som anvendes i sammensetningen, ligger mellom 2-50 vekt-%, fortrinnsvis mellom 8-12 vekt-% eller på omtrent 8 vekt-%.

30 **6.** Den farmasøytiske sammensetningen ifølge hvilke som helst av kravene 1 til 5, foreliggende i en form valgt blant tablett, pulverkapsler eller formulert ved tørrgranulering, oppslemminger og tørrvalsekompaktering, fortrinnsvis foreliggende i form av en tablett, mest foretrukket i form av en tablett som kan fremstilles oppnåelig ved en direkte pressingsfremgangsmåte.

35 **7.** Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 1 i form av en tablett omfattende en kokrystall av (*rac*)-tramadol·HCl - celecoxib (1:1) og minst en løselighetsforbedrende polymer som kan oppnås ved en direkte pressingsfremgangsmåte.

8. Den farmasøytiske sammensetningen ifølge hvilke som helst av kravene 1 til 7, ytterligere omfattende minst en overflateaktiv polymer.

5 **9.** Den farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 8, hvori den overflateaktive polymeren er valgt blant mikroinnkapslet polisorbit 80, mikroinnkapslet polyoksyd 40 - hydrert ricinusolje og natriumlaurylsulfat.

10 **10.** Den farmasøytiske sammensetningen ifølge hvilke som helst av kravene 1 til 9, omfattende minst én ytterligere farmasøytisk akseptabel eksipiens så som et fyllstoff, et desintegreringsmiddel og/eller et smøremiddel.

15 **11.** Den farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 10, hvori fyllstoffet er valgt blant sukkere så som xylitol, sorbitol, isomalt, erytritol, sukrose, fruktose, dekstrose mest foretrukket spraytørket mannitol og laktosefamilien, eller blant uoppløselige fyllstoffer så som kalsiumfosfat, kalsiumkarbonat eller mikrokrystallinske celluloser så som MCC 102 (90µm) og MCC 200 (200 µm) eller andre forbindelser så som silisifisert mikrokrystallinsk eller sammensetninger inneholdende mikrokrystallinsk cellulose, kolloidal silisiumdioksid, natriumstivelseglykolat og natriumstearyl fumarat, fortrinnsvis er
20 valgt blant sukkere så som xylitol, sorbitol, isomalt, erytritol, sukrose, fruktose, dekstrose mest foretrukket spraytørket mannitol og laktosefamilien, eller blant mikrokrystallinsk cellulose, mest foretrukket er valgt blant spraytørket mannitol og mikrokrystallinsk cellulose.

25 **12.** Den farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 10 eller 11, hvori smøremiddelet er valgt blant stearyl fumarat, magnesiumstearat, talkum, hydrofil høydispers kiselsyre, fortrinnsvis valgt blant stearyl fumarat og talkum og/eller hvori desintegreringsmiddelet er valgt blant krospovidon, kroskarmellosenatrium, natriumstivelseglykolat, pregelatinisert stivelse, 30 polakrilinkalium, lavsubstituert hydroksypropylcellulose (L-HPC), kalsiumkarboksymetylcellulose, algininsyre, stivelse, fortrinnsvis er krospovidon.

35 **13.** Den farmasøytiske sammensetningen ifølge hvilke som helst av kravene 1 til 12, hvori kokrystallen av (*rac*)-tramadol·HCl og celecoxib (1:1) er **karakterisert ved at** den utviser et pulverrøntgendiffraksjonsmønster med topper [2θ] ved 7,1, 9,3, 10,2, 10,7, 13,6, 13,9, 14,1, 15,5, 16,1, 16,2, 16,8, 17,5, 18,0, 19,0, 19,5, 19,9, 20,5, 21,2, 21,3, 21,4, 21,8, 22,1, 22,6, 22,7, 23,6, 24,1, 24,4,

25,2, 26,1, 26,6, 26,8, 27,4, 27,9, 28,1, 29,1, 29,9, 30,1, 31,1, 31,3, 31,7, 32,5, 32,8, 34,4, 35,0, 35,8, 36,2 og 37,2[°], der 2θ-verdiene oppnås ved anvendelse av kobberstråling ($\text{Cu}_{K\alpha 1}$ 1,54060Å); og/eller

5 hvori kokrystallen av (*rac*)-tramadol·HCl og celecoxib (1:1) er **karakterisert ved at** den utviser et fouriertransformasjon-infrarød-mønster med absorpsjonsbånd ved 3481,6 (m), 3133,5 (m), 2923,0 (m), 2667,7 (m), 1596,0 (m), 1472,4 (m), 1458,0 (m), 1335,1 (m), 1288,7 (m), 1271,8 (m), 1168,7 (s), 1237,3 (m), 1168,7 (s), 1122,6 (s), 1100,9 (m), 1042,2 (m), 976,8 (m), 844,6 (m), 820,1 (m), 786,5 (m) 625,9 (m) cm^{-1} ; og/eller **karakterisert ved at**
 10 kokrystallen av (*rac*)-tramadol·HCl og celecoxib (1:1) har en ortorombisk enhetscelle med følgende dimensjoner:

$a = 11,0323(7) \text{ Å}$

$b = 18,1095(12) \text{ Å}$

$c = 17,3206(12) \text{ Å}$; og/eller

15 **karakterisert ved at** den endoterme skarpe toppen som tilsvarer smeltepunktet til kokrystallen av (*rac*)-tramadol·HCl og celecoxib (1:1) starter ved 164 °C.

20 **14.** Fremgangsmåte for fremstilling av en oral farmasøytisk sammensetning ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 13, omfattende trinnene:

(a) blanding av kokrystallen av (*rac*)-tramadol·HCl - celecoxib (1:1) med minst en løselighetsforbedrende polymer og eventuelt én eller flere fyllstoffer, desintegreringsmiddel eller overflateaktiv polymer eller hvilken som helst kombinasjon derav;

25 (b) eventuelt tilsetning av minst et smøremiddel;

(c) direkte pressing av blandingen fra trinn (a) eller blandingen tilsatt smøremiddel fra trinn (b) til en tablett.

30 **15.** Farmasøytisk sammensetning ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 13 for anvendelse i behandling av smerte, foretrukket akutt smerte, kronisk smerte, nevropatisk smerte, nociseptiv smerte, mild og kraftig til moderat smerte, hyperalgesi, smerte relatert til sentral sensibilisering, allodyn timer eller kreftsmerte, inkludert diabetisk nevropati eller diabetisk periferale nevropati og artrose,
 35 fibromyalgi; revmatoid artritt, ankyloserende spondylitt, frossen skulder eller isjias.