РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(19) **RU** (11) **2012 120 088** (13) **A**

(51) МПК
A61K 31/135 (2006.01)

(12) ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

(21)(22) Заявка: **2012120088/04, 19.04.2010**

Приоритет(ы):
(30) Конвенционный приоритет:
16.10.2009 EP PCT/EP2009/007451

(43) Дата публикации заявки: **27.11.2013** Бюл. № **33**

(85) Дата начала рассмотрения заявки PCT на национальной фазе: **16.05.2012**

(86) Заявка PCT:
EP 2010/002385 (19.04.2010)

(87) Публикация заявки PCT:
WO 2011/044962 (21.04.2011)

Адрес для переписки:
129090, Москва, ул. Б. Спасская, 25, стр.3, ООО "Юридическая фирма Городисский и Партнеры"

(71) Заявитель(и):
ЛАБОРАТОРЬОС ДЕЛЬ ДР. ЭСТЕВЕ, С.А. (ES)

(72) Автор(ы):
ПЛАТА САЛАМАН Карлос Рамон (ES), ТЕССОН Николя (ES)

(54) СОКРИСТАЛЛЫ ТРАМАДОЛА И КОКСИБОВ

(57) Формула изобретения

1. Сокристалл, содержащий трамадол либо в виде свободного основания, либо в виде физиологически приемлемой соли и по меньшей мере один коксиб.

2. Сокристалл по п.1, где коксиб выбирают таким образом, что при сравнении либо с одним трамадолом, либо со смесью трамадола и соответствующего коксиба в качестве активного средства (средств):
- увеличивается растворимость сокристалла; и/или
- увеличивается реакция на дозу сокристалла; и/или
- увеличивается эффективность сокристалла; и/или
- увеличивается растворение сокристалла; и/или
- увеличивается биодоступность сокристалла; и/или
- увеличивается устойчивость сокриталла; и/или
- уменьшается гигроскопичность сокристалла; и/или
- уменьшается разнообразие формы сокристалла; и/или
- модулируется морфология сокристалла.

3. Сокристалл по п.1, где NSAID выбран из:
- Целекоксиба,
- Эторикоксиба,
- Лумиракоксиба,
- Парекоксиба,

RU 2012120088 A

RU 2012120088 A

- Рофекоксиба,
- Вальдекоксиба или
- Цимикоксиба.

4. Сокристалл по п.1, где трамадол представляет собой (-)-трамадол или (+)-трамадол или его соль.

5. Сокристалл по п.1, где коксиб представляет собой целекоксиб или его соль.

6. Сокристалл по п.5, выбранный из:

- сокристалла, содержащего (рац)-трамадол либо в виде свободного основания, либо в виде физиологически приемлемой соли и целекоксиб;
- сокристалла, содержащего (+)-трамадол либо в виде свободного основания, либо в виде физиологически приемлемой соли и целекоксиб;
- сокристалла, содержащего (-)-трамадол либо в виде свободного основания, либо в виде физиологически приемлемой соли и целекоксиб; или предпочтительно
- сокристалла, содержащего (рац)-трамадол·HCl и целекоксиб.

7. Сокристалл по п.6, содержащий (рац)-трамадол·HCl и целекоксиб.

8. Сокристалл по п.7, где соотношение между (рац)-трамадолом·HCl и целекоксибом составляет 1:1.

9. Сокристалл по п.8, содержащий (рац)-трамадол·HCl и целекоксиб в молекулярном соотношении 1:1, отличающийся тем, что показывает тип порошковой рентгеновской дифракции с пиками [2θ] на 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 и 37,2 [°], где величины 29 получены с использованием облучения меди ($Cu_{K\alpha 1}$ 1,54060 Å).

10. Сокристалл по п.8, содержащий (рац)-трамадол·HCl и целекоксиб в молекулярном соотношении 1:1, отличающийся тем, что показывает тип трансформации Фурье инфракрасных спектров с полосами поглощения при 3481,6 (м), 3133,5 (м), 2923,0 (м), 2667,7 (м), 1596,0 (м), 1472,4 (м), 1458,0 (м), 1335,1 (м), 1288,7 (м), 1271,8 (м), 1168,7 (с), 1237,3 (м), 1168,7 (с), 1122,6 (с), 1100,9 (м), 1042,2 (м), 976,8 (м), 844,6 (м), 820,1 (м), 786,5 (м) 625,9 (м) $см^{-1}$.

11. Сокристалл по п.8, содержащий (рац)-трамадол·HCl и целекоксиб в молекулярном соотношении 1:1, отличающийся тем, что имеет орторомбовидную элементарную ячейку со следующими размерами:

a=11,0323(7) Å
b=18,1095(12) Å
c=17,3206(12) Å.

12. Сокристалл по п.8, содержащий (рац)-трамадол·HCl и целекоксиб в молекулярном соотношении 1:1, отличающийся тем, что эндотермический острый пик, соответствующий точке плавления, имеет начало при 164°C.

13. Способ получения сокристалла по п.1, включающий стадии:

(a) растворения или суспендирования коксиба в растворителе;

необязательно нагревание раствора или дисперсии до температуры выше температуры окружающей среды и ниже точки кипения раствора или дисперсии;

(b) растворения вместе или после или перед стадией (a) трамадола либо в виде свободного основания, либо в виде соли в растворителе, необязательно в комбинации со стадией (a), растворением трамадола уже вместе с коксибом на стадии (a);

(c) необязательно добавления раствора, полученного на стадии (b), к раствору, полученному на стадии (a), и смешивания их;

(d) необязательно добавления растворителя к раствору стадии (a), (b) или (c) и смешивания их;

RU 2012120088 A
RU 2012120088 A

(e) охлаждения смеси раствора/дисперсии, полученной на стадии (a), (b), (c) или (d), до температуры окружающей среды или ниже;

(f) необязательно выпаривания части или всего растворителя; и

(g) отделения фильтрацией полученных сокристаллов.

14. Фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество сокристалла по любому из пп.1-12 в физиологически приемлемой среде.

15. Сокристалл по любому из пп.1-12 для лечения боли, предпочтительно острой боли, хронической боли, нейропатической боли, ноцицетивной боли, незначительной и от сильной до умеренной боли, гиперальгезии, боли, связанной с центральной сенсибилизацией, аллодинии или раковой боли, включая диабетическую нейропатию или диабетическую периферическую нейропатию и остеоартрит, фибромиалгию; ревматоидного артрита, анкилозирующего спондилита, плечелопаточного периартрита или ишиаса.

RU 2012120088 A

RU 2012120088 A