



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



① Número de publicación: **2 366 850**

② Número de solicitud: 201130148

⑤ Int. Cl.:

A61K 31/135 (2006.01) **A61K 31/415** (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01) **A61P 25/02** (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

⑫

SOLICITUD DE PATENTE

A1

⑫ Fecha de presentación: **04.02.2011**

⑩ Prioridad: **09.02.2010 EP 10384001**

④ Fecha de publicación de la solicitud: **26.10.2011**

④ Fecha de publicación del folleto de la solicitud:
26.10.2011

⑦ Solicitante/s:
LABORATORIOS DEL DR. ESTEVE, S.A.
Avda. Mare de Déu de Montserrat, 221
08041 Barcelona, ES

⑦ Inventor/es: **Plata Salaman, Carlos Ramón**

⑦ Agente: **Ponti Sales, Adelaida**

⑤ Título: **Composiciones que comprenden Tramadol y el co-cristal de Celecoxib y L-Prolina en el tratamiento del dolor.**

⑦ Resumen:

Composiciones que comprenden Tramadol y el co-cristal de Celecoxib y L-Prolina en el tratamiento del dolor.

La presente invención se refiere a una combinación de compuestos de tramadol y un co-cristal de celecoxib - L-prolina o una composición farmacéutica que la comprende y a sus usos como medicamentos, más particularmente para el tratamiento del dolor.

ES 2 366 850 A1

ES 2 366 850 A1

DESCRIPCIÓN

Composiciones que comprenden Tramadol y el co-cristal de Celecoxib y L-Prolina en el tratamiento del dolor.

5 La presente invención se refiere a una combinación de compuestos de tramadol y un co-cristal de celecoxib - L-prolina o una composición farmacéutica que la comprende y a sus usos como medicamentos, más particularmente para el tratamiento del dolor.

10 El dolor es una respuesta compleja que se ha clasificado funcionalmente en componentes sensitiva, autónoma, motora y afectiva. El aspecto sensitivo incluye información sobre la intensidad y ubicación del estímulo mientras que la componente adaptativa puede considerarse que es la activación de la modulación del dolor endógeno y la planificación motora para respuestas de escape. El componente afectivo parece incluir la evaluación del carácter desagradable del dolor y la amenaza de estímulos así como las emociones negativas provocadas por la memoria y el contexto del estímulo doloroso.

15 En general, los estados dolorosos pueden dividirse en crónicos y agudos. El dolor crónico incluye dolor neuropático y dolor inflamatorio crónico, por ejemplo artritis, o dolor de origen desconocido, tal como la fibromialgia. El dolor agudo normalmente sigue a una lesión tisular no neural, por ejemplo daño tisular de una intervención quirúrgica o inflamación, o migraña.

20 El objeto de la presente invención es proporcionar una composición farmacéutica como medio para el tratamiento del dolor eligiendo una combinación muy adecuada de compuestos activos.

25 Las ventajas/mejoras clínicas deseables para el nuevo medio farmacológico incluirían una única cualquiera de las siguientes o incluso más preferible más de una de las siguientes ventajas a continuación:

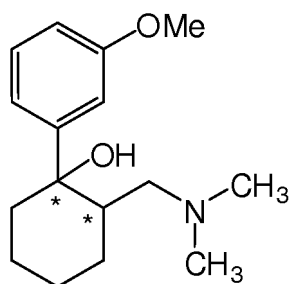
- siendo más eficaz a través de diferentes mecanismos analgésicos proporcionando un alivio más eficaz del dolor para un espectro más amplio del dolor;
- 30 • proporcionando un nuevo método más eficaz para tratar el dolor agudo o de fuerte a moderado, especialmente dolor con un componente inflamatorio;
- reduciendo las reacciones farmacológicas adversas (efectos secundarios) teniendo al menos un efecto aditivo de los compuestos activos de la combinación sumamente adecuada;
- 35 • reduciendo las reacciones farmacológicas adversas con un mejor perfil de seguridad en dosis superiores;
- permitiendo una reducción de la dosis mientras que todavía se suministra la actividad deseada usando menos de cada componente y, por tanto, reduciendo los efectos secundarios asociados con cada principio activo;
- 40 • aumentando el nivel de eficacia o alcanzando al menos una eficacia similar a la que puede lograrse mediante cada principio activo usado solo en dosis superiores asociadas con un perfil de seguridad mejor.

45 Este objetivo se logró proporcionando una nueva combinación de compuestos de tramadol y co-cristal de celecoxib - L-prolina o una composición farmacéutica que la comprende. Una composición farmacéutica de este tipo parece ser muy eficaz en el tratamiento del dolor, especialmente para el tratamiento del dolor agudo o de fuerte a moderado, especialmente en dolor con una componente inflamatoria.

50 Por tanto, el principal objeto de la invención es una combinación de compuestos de tramadol como base libre o como hidrato o sal farmacéuticamente aceptable del mismo y de co-cristal de celecoxib con L-prolina o una composición farmacéutica que la comprende.

55 Existen muchos fármacos que se sabe que son útiles en el tratamiento o la gestión del dolor. Los opioides se usan frecuentemente como analgésicos en el dolor. Los derivados de morfina están indicados para el tratamiento del dolor de moderado a agudo en seres humanos. El efecto analgésico se obtiene a través de su acción sobre receptores morfínicos, preferiblemente los receptores μ . Entre estos derivados de morfina, pueden mencionarse morfina, codeína, petidina, dextropropoxifenometadona, lenefopan.

60 Uno de los derivados morfínicos que ha mostrado muy buenos resultados cuando se administra por vía oral y que está extensamente comercializado, es tramadol, también disponible como sal fisiológicamente aceptable, particularmente como un clorhidrato. El tramadol es un fármaco analgésico de acción central que ejerce sus efectos activando receptores opioides y potenciando la concentración sináptica de monoamina neuronal. El tramadol, cuyo nombre químico es 2-(dimetilaminometil)-1-(3-metoxifenil)ciclohexanol, tiene la siguiente fórmula:



Tramadol

Esta estructura muestra dos centros quirales diferentes y por tanto la molécula puede existir en dos diastereoisómeros diferentes entre los que el tramadol es el diastereoisómero *cis*: (1*R*, 2*R*), o (1*S*, 2*S*). Por consiguiente, existe una forma racémica de tramadol (denominada (*rac*)-tramadol) y dos enantiómeros (1*R*, 2*R*), o (1*S*, 2*S*)-tramadol. A partir del estado de la técnica parece que este compuesto no es completamente ni de tipo opioide, ni de tipo no opioide. Algunos estudios han demostrado que el tramadol es un agonista opioide, mientras que la experiencia clínica indica que carece de muchos de los efectos secundarios típicos de agonistas opioides, por ejemplo depresión respiratoria, estreñimiento o tolerancia.

Debido a sus desventajas, los opioides usados como analgésicos para tratar el dolor no siempre pueden administrarse de manera repetida o a dosis superiores. Para revisar los efectos secundarios de los opioides puede mencionarse J. Jaffe en "Goodman and Gilman's, The Pharmacological Basis of Therapeutics", 8ª edición; Gilman *et al.*; Pergamon Press, Nueva York, 1990, capítulo 22, páginas 522-573.

El clorhidrato de tramadol, que frecuentemente se usa por vía oral, presenta un sabor sumamente amargo, lo que hace que los fármacos sean a menudo difíciles de tragar y disminuya el cumplimiento del paciente. Además, tal como se indicó anteriormente, las desventajas asociadas con los opioides (sus efectos secundarios) son limitantes de su uso, de modo que han de administrarse a dosis inferiores y a menudo menos frecuentemente de lo que requeriría normalmente su uso como analgésicos para tratar el dolor.

Por consiguiente, se ha propuesto combinar opioides con otros fármacos que son agentes analgésicos no opioides, con el fin de reducir la cantidad de opioides necesaria para producir un grado equivalente de analgesia. Entre estas combinaciones, se ha notificado que la asociación de tramadol con fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) es de particular interés (documento EP-0 546 676). La patente US 5.516.803 (familia del documento EP-0 546 676) da a conocer la combinación de tramadol con fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), específicamente ibuprofeno y da a conocer que la combinación de tramadol-HCl con antiinflamatorios no esteroideos, tales como por ejemplo ibuprofeno, en una proporción de composición de 1:1 a 1:200 produce un acción analgésica potenciada de manera sinérgica y reduce los síntomas que le acompañan no deseados.

La patente US 6.558.701 da a conocer la combinación de tramadol con diclofenaco y "para el tratamiento del dolor de moderado a fuerte, la Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda combinar analgésicos opioides con analgésicos no esteroideos con el fin de producir un alivio del dolor más eficaz y posiblemente reducir las cantidades de analgésico que son necesarias administrar".

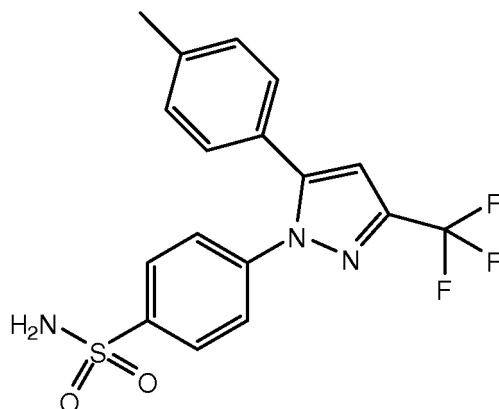
Un grupo comúnmente conocido de agentes analgésicos no opioides son los inhibidores de la COX bien establecidos. Los inhibidores de la COX, como su nombre da a entender, son eficaces en el alivio del dolor por medio de la inhibición de las enzimas ciclooxigenasa (COX) I (constitutiva) y/o II (inducible) implicadas en la producción de prostaglandinas. La COX-II es la isoforma de la enzima que se ha demostrado que se induce mediante estímulos proinflamatorios y se ha propuesto que es principalmente responsable de la síntesis de mediadores prostanoides del dolor, la inflamación y la fiebre. La COX-II también está implicada en la ovulación, la implantación y el cierre de los conductos arteriales, la regulación de la función renal y las funciones del sistema nervioso central (inducción de fiebre, percepción del dolor y función cognitiva). También puede desempeñar un papel en la cicatrización de úlceras.

Los inhibidores de la COX incluyen fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) siendo el ácido acetilsalicílico conocido por su marca comercial Aspirina (a pesar de tener más de 100 años) un producto farmacéutico excepcionalmente usado. Además de la Aspirina, otros inhibidores de la COX cuyo uso generalmente se centra también en la acción antiinflamatoria como el ibuprofeno, naproxeno o diclofenaco están entre los compuestos farmacéuticos más frecuentemente aplicados en el mundo.

Un AINE bien conocido es el fármaco comercializado celecoxib, cuyo nombre químico es 4-[5-(4-metilfenil)-3-(trifluorometil)-pirazol-1-il]-bencenosulfonamida. Celecoxib es un fármaco antiinflamatorio y analgésico y es uno

ES 2 366 850 A1

de los tratamientos más usados para enfermedades inflamatorias músculo-esqueléticas crónicas. Tiene una fórmula empírica de $C_{17}H_{14}F_3N_3O_2S$.



Celecoxib es un inhibidor oral altamente selectivo de la ciclooxigenasa-2 (COX-2) y está indicado para el tratamiento de alivio sintomático en el tratamiento de artrosis, artritis reumatoide y espondilitis anquilosante (Goldenberg MM. Celecoxib, a selective cyclooxygenase-2 inhibitor for the treatment of rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Clin Ther.* 1999, 21, 1497-513). Esta alta selectividad permite que celecoxib y otros inhibidores de COX-2 reduzcan la inflamación (y el dolor) mientras que minimizan las reacciones farmacológicas adversas gastrointestinales (por ejemplo úlceras de estómago) que son comunes con AINE no selectivos.

El documento WO00/51685 describe una composición farmacéutica que comprende por una parte un material de tramadol seleccionado entre:

(+) y (-)-tramadol, tramadol racémico, el N-óxido de tramadol y O-desmetil-tramadol (cada uno de ellos como estereoisómeros aislados o mezclas de los mismos incluyendo sus racematos) o bien como base libre o bien como una sal, un solvato o un polimorfo;

y por otra parte un inhibidor de COX-2 selectivo enumerándose celecoxib entre los fármacos inhibidores de COX-2. El centro de la solicitud reside en la combinación mostrada como ejemplo de tramadol y JT-522.

La ventaja de los inhibidores de la COX en general, es decir inhibidores de la COX-I y COX-II, es que no producen tolerancia o dependencia física y tampoco están asociados con la toxicomanía o la adicción. Sin embargo, para varios inhibidores de la COX existe una baja solubilidad en agua. Esto es especialmente cierto para los miembros muy populares y extensamente usados y distribuidos del grupo de los inhibidores de la COX, naproxeno, diclofenaco e ibuprofeno, cuya mala solubilidad es un hecho publicado, que ha conducido a esfuerzos considerables para la mejora usando potenciadores de disolución etc. en su formulación.

También es conocido que el inhibidor de la COX-II celecoxib es sólo ligeramente soluble, lo que limita entre otros su uso en formulaciones farmacéuticas y su biodisponibilidad. Por ejemplo, la formulación comercializada Celebrex[®], que se administra por vía oral, contiene celecoxib en su forma cristalina y tiene una biodisponibilidad absoluta que oscila desde aproximadamente el 20-40% en perros atribuida a una absorción reducida (Susan K. Paulson, Margaret B. Vaughn, Susan M. Jessen, Yvette Lawal, Christopher J. Gresk, Bo Yan, Timothy J. Maziasz, Chyung S. Cook. Aziz Karim, 2001, "Pharmacokinetics of Celecoxib after Oral Administration in Dogs and Humans: Effect of Food Site of Absorption", *J. Pharmacol. & Experim. Therapeutics*, 297(2), 638-645). Esta mala biodisponibilidad limita la distribución y la administración a órganos diana de celecoxib y, por tanto, la eficacia de este fármaco.

Celecoxib es débilmente ácido con un pKa en agua de 11,1 (<http://www.medsafe.govt.nz/profs/Datasheet/c/Celebrexcap.htm>) que conduce a la forma no ionizada en todos los intervalos de pH fisiológico. Por tanto, celecoxib es un fármaco sumamente permeable que presenta una solubilidad en agua muy baja de $7 \mu\text{g/ml}$ (Neelam Seedher, Somn Bhatia, 2003 "Solubility enhancement of Cox-2 Inhibitors Using various Solvent Systems", *AAPS Pharm. Sci. Tech.*, 4(3), 1-9). Estas propiedades fisicoquímicas hacen que se considere celecoxib como clase II en el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (SCB) (Mehran Yazdanian, Katherine Briggs, Corinne Jankovskty, Amale Hawi, 2004, "The "High solubility" Definition of the Current FDA Guidance on Biopharmaceutical Classification System May Be Too Strict for Acidic Drugs", *Pharm. Res.*, 2004, 21(2), 293-9). Por consiguiente, el grado de absorción oral de celecoxib parece estar limitado por su mala solubilidad y velocidad de disolución lenta, lo que conduce a una disolución inadecuada en los fluidos gastrointestinales (Susan K. Paulson, Margaret B. Vaughn, Susan M. Jessen, Yvette Lawal, Christopher J. Gresk, Bo Yan, Timothy J. Maziasz, Chyung S. Cook. Aziz Karim, "Pharmacokinetics of Celecoxib after Oral Administration in Dogs and Humans: Effect of Food Site of Absorption", *J. Pharmacol. & Experim Therapeutics*, 2001, 297(2), 638-645).

ES 2 366 850 A1

Por tanto, habiéndose centrado en una combinación de compuestos como la de tramadol y celecoxib como una solución al problema subyacente básico de proporcionar una composición farmacéutica como medio para el tratamiento del dolor, se convierte en un objetivo adicional de la presente invención identificar una composición de estos principios activos que anulen o mejoren sus desventajas u otros efectos negativos que tienen como mejorar la solubilidad acuosa y la velocidad de disolución de celecoxib así como el retardo de la precipitación de celecoxib disuelto o enmascarar el sabor amargo de tramadol o evitar/mejorar cualquiera de sus efectos secundarios de tipo opioide.

Tal como se ha dicho anteriormente, se considera muy deseable si la combinación de compuestos que comprende un opioide como tramadol y un AINE como celecoxib en forma del co-cristal con L-prolina según la invención o su respectiva composición farmacéutica tuviese un nivel de eficacia similar al que podría lograrse mediante cada principio activo usado solo, pero:

➤ con un mejor perfil de seguridad a dosis superiores y/o

➤ mostrando un efecto sinérgico, permitiendo una reducción de la dosis mientras que se suministra todavía la actividad deseada usando menos de cada componente y, por tanto, reduciendo los efectos secundarios asociados con cada principio activo; y/o

➤ proporcionando un nuevo método más eficaz para tratar el dolor agudo o de fuerte a moderado, especialmente en dolor con una componente inflamatoria; y/o

➤ mejorando el cumplimiento del paciente; y/o

➤ mejorando la solubilidad de cualquiera de los principios activos implicados.

La combinación de compuestos o composición farmacéutica según la invención muestra o en las primeras impresiones parece mostrar muchas ventajas en su potencial de tratamiento.

Especialmente y en una primera impresión, la combinación de compuestos o composición farmacéutica según la invención parece poder satisfacer también una o incluso algunas de las ventajas clínicas deseables enumeradas anteriormente (especialmente si se compara con cualquiera de los principios activos solos), como

- proporcionando un alivio del dolor más eficaz para un espectro del dolor más amplio,
- reduciendo las reacciones farmacológicas adversas proporcionando un mejor perfil de seguridad a dosis superiores,
- reduciendo los efectos secundarios con un efecto aditivo de los compuestos en la combinación,
- aumentando el nivel de eficacia o alcanzando al menos una eficacia similar a la que puede lograrse mediante cada principio activo usado solo en dosis superiores asociadas con un perfil de seguridad mejor, o
- permitiendo una reducción de la dosis con la actividad deseada reduciendo los efectos secundarios.

El solicitante ha encontrado ahora que tramadol, especialmente la sal de clorhidrato de (*rac*)-tramadol, que tiene la actividad opioide, y el co-cristal de celecoxib - L-prolina pueden combinarse en una composición farmacéutica logrando un efecto aditivo, especialmente en el tratamiento del dolor de fuerte a moderado, especialmente en dolor con un elemento inflamatorio, con signos de efectos secundarios reducidos.

Las composiciones farmacéuticas que comprenden una combinación de tramadol y co-cristal de celecoxib - L-prolina incluso parecen mostrar efectos sinérgicos, por tanto, permitiendo una relación dosis/peso sumamente eficaz de ambos principios activos.

Ya una parte de la combinación de compuestos o composición farmacéutica, el co-cristal de celecoxib - L-prolina, muestra propiedades mejoradas si se compara con celecoxib solo y/o con una mezcla de celecoxib y L-prolina. La formulación de la asociación como un co-cristal es incluso más fácil con un sólido para manipular y muestra estabilidad y/o solubilidad potenciadas. Otra ventaja es que la combinación de un principio activo como celecoxib con un formador de co-cristal como L-prolina en una única especie permite una mejor farmacocinética/farmacodinámica (PKPD), lo que ayuda en el tratamiento del dolor. Además el sabor bastante amargo relacionado con tramadol parece haberse enmascarado mejor.

En una realización de la combinación según la invención o de la composición farmacéutica que la comprende, el tramadol es (*rac*)-tramadol, (1*R*,1*R*)-tramadol o (1*S*,1*S*)-tramadol, preferiblemente el tramadol es (*rac*)-tramadol.

En otra realización de la combinación según la invención o de la composición farmacéutica que la comprende, el tramadol está en forma de una sal, preferiblemente en forma de una sal de clorhidrato; lo más preferiblemente en la que el tramadol es sal de clorhidrato de (*rac*)-tramadol.

ES 2 366 850 A1

Puesto que celecoxib es débilmente ácido con un pKa de 11,1, su “forma neutra” según la invención se define por tanto como la forma en la que celecoxib está libre (no en forma de una sal) pero, dependiendo del pH, es neutro o porta una carga.

5 En otra realización de la combinación según la invención o de la composición farmacéutica que la comprende, el co-cristal comprende (o se forma a partir de) celecoxib o bien en forma neutra o bien como una sal fisiológica y L-prolina o bien como un aminoácido libre o bien como una sal fisiológica, preferiblemente en la que el co-cristal comprende (o se forma a partir de) celecoxib en forma neutra.

10 En otra realización de la combinación según la invención o de la composición farmacéutica que la comprende, la proporción molecular entre celecoxib y L-prolina en el co-cristal es de 1:2. De ese modo, se prefiere si el pico endotérmico estrecho del co-cristal que corresponde al punto de fusión tiene un inicio a 201,4°C, si el co-cristal muestra un patrón de difracción de polvo de rayos X con picos $[2\theta]$ a 5,29, 5,77, 7,28, 9,71, 10,60, 11,57, 12,39, 13,05, 13,56, 14,46, 15,11, 15,45, 15,83, 16,14, 16,96, 17,25, 17,67, 17,92, 18,08, 18,70, 19,37, 19,64, 19,85, 20,17, 20,43, 20,79, 21,17, 21,58, 21,85, 22,15, 22,30, 22,74, 23,12, 23,78, 24,04, 24,72, 24,87, 25,43, 26,57, 26,97, 27,66, 28,04, 28,37, 28,59, 29,11, 29,56, 29,78, 30,41, 30,60, 31,56, 32,21, 32,74, 33,13, 33,35, 33,75, 34,97, 35,80, 36,87, 37,48, 37,69, 38,08 y 38,87; o si el co-cristal tiene una celda unitaria ortorrómbica con las siguientes dimensiones:

$$a = 9,61 \text{ \AA},$$

$$b = 20,07 \text{ \AA}, \text{ y}$$

$$c = 30,63 \text{ \AA}.$$

25 En una realización adicional preferida de la combinación de compuestos según la presente invención o la composición farmacéutica que la comprende, el tramadol y co-cristal de celecoxib - L-prolina están presentes en una proporción en peso basada en una fracción de sus respectivos valores de DE_{50} , proporción que puede variar de desde aproximadamente 1:1 hasta aproximadamente 1:300 o, a la inversa, desde aproximadamente 1:1 hasta aproximadamente 300:1.

30 En una realización adicional preferida de la combinación de compuestos según la presente invención o la composición farmacéutica que la comprende, el tramadol y co-cristal de celecoxib - L-prolina están presentes en una proporción en peso que varía de desde aproximadamente 1:1 hasta aproximadamente 1:30 o, a la inversa, desde aproximadamente 1:1 hasta aproximadamente 30:1.

35 Otro aspecto de la invención se refiere a un procedimiento para la producción de una combinación según la invención o de la composición farmacéutica que la comprende que comprende las etapas de:

- (a) disolver o suspender celecoxib y L-prolina en un disolvente o mezcla de disolventes,
- (b) opcionalmente mezclar o agitar la disolución o suspensión,
- (c) opcionalmente antes, durante o después de la etapa (b) enfriar o mantener la disolución/suspensión mezclada hasta o a temperatura ambiente o inferior;
- (d) opcionalmente separar por filtración y/o lavar el sólido resultante con un disolvente, y
- (e) secar el sólido opcionalmente a temperatura ambiente y/o vacío; seguido por
- (f) mezclar el co-cristal resultante con tramadol como base libre o como hidrato o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

50 “Temperatura ambiente” se define en el presente documento como un temperatura entre 20 y 25°C, siendo preferiblemente 20°C. Preferiblemente, el enfriamiento en la etapa (c) se realiza desde temperatura ambiente hasta aproximadamente 0-5°C.

55 Los disolventes que pueden usarse en este procedimiento incluyen agua o disolventes orgánicos, preferiblemente disolventes seleccionados entre diclorometano, metanol, acetona, acetato de isobutilo, acetonitrilo, acetato de etilo, 2-butanol, carbonato de dimetilo, clorobenceno, butil éter, diisopropil éter, dimetilformamida, etanol, hexano, isopropanol, metil etil cetona, metil isobutil cetona, metil t-butil éter, 3-pentanona, tolueno y 1,1,1-tricloroetano, lo más preferiblemente seleccionados entre diclorometano, tolueno, acetato de isobutilo y metanol.

60 En una realización del procedimiento según la invención, la proporción molecular de celecoxib con respecto de L-prolina en etapa a) es de 1:2.

65 Para completar, también se da a conocer en el presente documento un procedimiento para la producción de un co-cristal que va a usarse en la combinación de compuestos según la presente invención o la composición farmacéutica que la comprende, que comprende las etapas de:

- (aa) disolver o suspender celecoxib y L-prolina en un disolvente o mezcla de disolventes,

ES 2 366 850 A1

- (bb) opcionalmente mezclar o agitar la disolución o suspensión,
- (cc) opcionalmente antes, durante o después de la etapa (b) enfriar o mantener la disolución/suspensión mezclada hasta o a temperatura ambiente o inferior;
- (dd) opcionalmente separar por filtración y/o lavar el sólido resultante con un disolvente, y
- (ee) secar el sólido opcionalmente a temperatura ambiente y/o vacío.

“Temperatura ambiente” se define en el presente documento como un temperatura entre 20 y 25°C, siendo preferiblemente 20°C. Preferiblemente, el enfriamiento en la etapa (cc) se realiza desde temperatura ambiente hasta aproximadamente 0-5°C.

En una realización de este procedimiento dado a conocer para la producción de un co-cristal, la proporción molecular de celecoxib con respecto a L-prolina en etapa (aa) es de 1:2.

Los disolventes que pueden usarse en este procedimiento dado a conocer para la producción de un co-cristal incluyen agua o disolventes orgánicos, preferiblemente disolventes seleccionados entre diclorometano, metanol, acetona, acetato de isobutilo, acetonitrilo, acetato de etilo, 2-butanol, carbonato de dimetilo, clorobenceno, butil éter, diisopropil éter, dimetilformamida, etanol, hexano, isopropanol, metil etil cetona, metil isobutil cetona, metil t-butil éter, 3-pentanona, tolueno y 1,1,1-tricloroetano, lo más preferiblemente seleccionados entre diclorometano, tolueno, acetato de isobutilo y metanol.

En otro aspecto de la invención, la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una combinación de compuestos según la invención.

Una composición farmacéutica según esta invención permite el uso de una dosis terapéutica inferior de tramadol y celecoxib.

La asociación de dos elementos activos en el mismo compuesto farmacéutico, tal como un co-cristal, presenta diversas ventajas que se transfieren a la composición farmacéutica según la invención. Estando unidos, los elementos a menudo se comportan como una única entidad química, facilitando así los tratamientos, la formulación, la dosificación etc. Otra ventaja es que la asociación de dos elementos activos en una única especie parece permitir una mejor farmacocinética/farmacodinámica (PKPD), lo que ayuda en el tratamiento del dolor.

En general, en la mayoría de las realizaciones en las que se usa un co-cristal de celecoxib y L-prolina de la combinación según la invención o la propia combinación (por ejemplo para el tratamiento del dolor), el co-cristal o la combinación podría formularse en un medicamento o una formulación farmacéutica conveniente. Por consiguiente, una ventaja deseable de un compuesto farmacéutico según la presente invención mostraría propiedades y características farmacéuticas mejoradas, especialmente cuando se compara con celecoxib solo, una mezcla de celecoxib y L-prolina y/o incluso una mezcla física de tramadol, celecoxib y L-prolina. Por tanto, la composición farmacéutica según la invención debe mostrar deseablemente al menos una, preferiblemente más, de las siguientes características:

- tener un tamaño de partícula muy pequeño, por ejemplo desde 300 μm o inferior; o
- estar y/o permanecer esencialmente libre de aglomerados; o
- ser menos o no muy higroscópico; o
- ayudar en la formulación de formulaciones de liberación controlada o liberación inmediata; o
- tener una alta estabilidad química; o

si se administra a un paciente

- reducir la variabilidad en los niveles sanguíneos entre sujetos y dentro de un sujeto; o
- mostrar una buena velocidad de absorción (por ejemplo aumentos en los niveles plasmáticos o AUC); o
- mostrar una alta concentración en plasma máxima (por ejemplo C_{max}); o
- mostrar una disminución del tiempo hasta alcanzar el pico de concentración del fármaco en plasma (t_{max}); o
- mostrar cambios en la semivida del compuesto ($t_{1/2}$), cualquiera que sea la dirección a la que se dirige preferiblemente este cambio.

ES 2 366 850 A1

En un aspecto adicional la presente invención se refiere a una composición farmacéutica según la presente invención que comprende una cantidad eficaz de tramadol en combinación con co-cristal de celecoxib - L-prolina para tratar dolor de agudo a moderado, preferiblemente con componente de inflamación. Por ejemplo: tratamiento de artrosis, artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, ciática (neuritis de ciática) o hombro congelado.

En una realización preferida, la composición farmacéutica según la invención es para el tratamiento del dolor de agudo a moderado con componente de inflamación o para el tratamiento del dolor, preferiblemente dolor agudo, dolor crónico, dolor neuropático, hiperalgesia, alodinia, dolor por cáncer, neuropatía diabética, neuropatía diabética periférica, fibromialgia, artrosis, artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, ciática, hombro congelado o dismenorrea.

Todos los principios activos que forman parte de la composición farmacéutica son fármacos bien conocidos usados durante un largo tiempo en todo el mundo. Debido al interés terapéutico del tramadol en el tratamiento de síntomas del dolor y las propiedades bien conocidas de celecoxib en este campo de indicación médica, un objeto adicional de la presente invención es un medicamento que contiene una composición farmacéutica que comprende tramadol y co-cristal de celecoxib con L-prolina.

Por tanto, la invención también se refiere a un medicamento que comprende al menos una combinación según la invención o una composición farmacéutica que comprende tramadol y co-cristal de celecoxib con L-prolina según la invención tal como se describió anteriormente y opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

El medicamento o la composición farmacéutica según la presente invención puede estar en cualquier forma adecuada para la aplicación a seres humanos y/o animales, preferiblemente seres humanos incluyendo lactantes, niños y adultos y puede prepararse por procedimientos estándar conocidos por los expertos en la materia. El medicamento puede prepararse por procedimientos estándar conocidos para los expertos en la materia, por ejemplo a partir del índice de "Pharmaceutics: The Science of Dosage Forms", segunda edición, Aulton, M.E. (ED. Churchill Livingstone, Edimburgo (2002); "Encyclopedia of Pharmaceutical Technology", segunda edición, Swarbrick, J. y Boylan J.C. (Eds.), Marcel Dekker, Inc. Nueva York (2002); "Modern Pharmaceutics", cuarta edición, Banker G.S. y Rhodes C.T. (Eds.) Marcel Dekker, Inc. Nueva York 2002 y "The Theory and Practice of Industrial Pharmacy", Lachman L., Lieberman H. y Kanig J. (Eds.), Lea & Febiger, Philadelphia (1986). Las respectivas descripciones se incorporan por el presente documento como referencia y forman parte de la descripción. La composición del medicamento puede variar dependiendo de la vía de administración.

El medicamento o la composición farmacéutica de la presente invención pueden administrarse por ejemplo por vía parenteral en combinación con vehículos líquidos inyectables convencionales, tales como agua o alcoholes adecuados. Pueden incluirse excipientes farmacéuticos convencionales para inyección, tales como agentes estabilizadores, agentes de solubilización y tampones, en tales composiciones inyectables. Estos medicamentos pueden inyectarse por ejemplo por vía intramuscular, por vía intraperitoneal o por vía intravenosa.

Pueden formularse también medicamentos o composiciones farmacéuticas según la presente invención en composiciones administrables por vía oral que contienen uno o más vehículos o excipientes fisiológicamente compatibles, en forma sólida o líquida. Estas composiciones pueden contener componentes convencionales tales como agentes aglutinantes, cargas, lubricantes y agentes humectantes aceptables. Las composiciones pueden tomar cualquier forma conveniente, tales como comprimidos, grageas, gránulos, cápsulas, pastillas para chupar, disoluciones acuosas o aceitosas, suspensiones, emulsiones o formas en polvo seco adecuadas para la reconstitución con agua u otro medio líquido adecuado antes de su uso, para la liberación inmediata o controlada. Las formas multiparticuladas, tales como grageas o gránulos, por ejemplo pueden cargarse en una cápsula, comprimirse para dar comprimidos o suspenderse en un líquido adecuado.

Las formulaciones adecuadas de liberación controlada, los materiales y procedimientos para su preparación se conocen del estado de la técnica, por ejemplo a partir del índice de "Modified-Release Drug Delivery Technology", Rathbone, M.J. Hadgraft, J. y Roberts, M.S. (Eds.), Marcel Dekker, Inc., Nueva York (2002); "Handbook of Pharmaceutical Controlled Release Technology", Wise, D.L. (Ed.), Marcel Dekker, Inc. Nueva York, (2000); "Controlled Drug Delivery", Vol. I, Basic Concepts, Bruck, S.D. (Ed.), CRD Press Inc., Boca Ratón (1983) y de Takada, K. y Yoshikawa, H., "Oral Drug Delivery", Encyclopedia of Controlled Drug Delivery, Mathiowitz, E. (Ed.), John Wiley & Sons, Inc., Nueva York (1999), Vol. 2, 728-742; Fix, J., "Oral drug delivery, small intestine and colon", Encyclopedia of Controlled Drug Delivery, Mathiowitz, E. (Ed.), John Wiley & Sons, Inc., Nueva York (1999), Vol. 2, 698-728. Las respectivas descripciones se incorporan por el presente documento como referencia y forman parte de la descripción.

Los medicamentos o las composiciones farmacéuticas según la presente invención también pueden comprender un recubrimiento entérico, de modo que su disolución depende del valor del pH. Debido a dicho recubrimiento el medicamento puede pasar el estómago sin disolverse y las respectivas sales o su respectiva forma cristalina se liberan en el intestino. Preferiblemente, el recubrimiento entérico es soluble a un valor de pH de 5 a 7,5. A partir del estado de la técnica anterior se conocen materiales y métodos adecuados para la preparación.

Normalmente, los medicamentos o las composiciones farmacéuticas según la presente invención pueden contener el 1-60% en peso de la combinación de tramadol y co-cristal de celecoxib - L-prolina y el 40-99% en peso de una o más sustancias auxiliares (aditivos/excipientes).

ES 2 366 850 A1

Los medicamentos o las composiciones farmacéuticas de la presente invención también pueden administrarse por vía tópica o por medio de un supositorio.

5 La dosificación diaria para seres humanos y animales puede variar dependiendo de factores que tienen su base en las respectivas especies u otros factores, tales como la edad, el sexo, el peso o el grado de enfermedad, etcétera. La dosificación diaria para seres humanos de la combinación de tramadol y co-cristal de celecoxib - L-prolina según la presente invención está preferiblemente en el intervalo de 1 a 2000 mg, preferiblemente de 5 a 500 miligramos que se administran durante una o varias tomas al día.

10 En un aspecto adicional la presente invención se refiere al uso de la combinación de compuestos de tramadol y co-cristal de celecoxib - L-prolina según la presente invención o de la composición farmacéutica que comprende la combinación de tramadol y co-cristal de celecoxib - L-prolina según la presente invención para el tratamiento del dolor, preferiblemente dolor agudo, dolor crónico, dolor neuropático, hiperalgesia, alodinia, dolor por cáncer, neuropatía diabética, neuropatía diabética periférica, fibromialgia, artrosis, artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, ciática, hombro congelado o dismenorrea. El uso podría estar diseñado especialmente para el tratamiento del dolor de agudo a moderado con una componente inflamatoria como por ejemplo artrosis, artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, ciática y hombro congelado. Preferiblemente este uso se proporciona en forma de un medicamento o una composición farmacéutica según la invención tal como se describió anteriormente.

20 En otro aspecto la presente invención se refiere al uso de la combinación de tramadol y co-cristal de celecoxib - L-prolina según la presente invención o de la composición farmacéutica que comprende la combinación de tramadol y co-cristal de celecoxib - L-prolina según la presente invención en la producción de un medicamento para el tratamiento del dolor, preferiblemente dolor agudo, dolor crónico, dolor neuropático, hiperalgesia, alodinia, dolor por cáncer, neuropatía diabética, neuropatía diabética periférica, fibromialgia, artrosis, artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, ciática, hombro congelado o dismenorrea. El uso podría estar diseñado especialmente para la producción de un medicamento para el tratamiento del dolor de agudo a moderado con una componente inflamatoria como por ejemplo artrosis, artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, ciática y hombro congelado.

30 “Dolor” se define según la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP - *International Association for the Study of Pain*) como “una experiencia sensitiva y emocional desagradable asociada con daño tisular real o potencial”, o se describe en términos de tal daño (IASP, *Classification of chronic pain*, 2ª Edición, IASP Press (2002), 210). A pesar de que el dolor es siempre subjetivo, pueden clasificarse sus causas o síndromes.

35 “Ciática” o “neuritis ciática” se define en el presente documento como un conjunto de síntomas incluyendo dolor que derivan de la irritación del nervio ciático o sus raíces.

40 “Hombro congelado” o “capsulitis adhesiva” se define en el presente documento como un síntoma en el que el tejido conjuntivo que rodea a la articulación del hombro o la propia cápsula del hombro está provocando dolor crónico, inflamándose y volviéndose rígido.

45 “Espondilitis anquilosante” o “enfermedad de Bechterew” es una artritis inflamatoria, crónica y una enfermedad autoinmunitaria. Afecta principalmente a las articulaciones de la columna vertebral y la articulación sacroilíaca en la pelvis, provocando fusión eventual de la columna vertebral.

“Dismenorrea” (o “dismenorroe”) es un estado médico caracterizado por dolor uterino fuerte durante la menstruación.

50 Un aspecto adicional de la presente invención se refiere a un método de tratamiento del dolor, preferiblemente dolor agudo, dolor crónico, dolor neuropático, hiperalgesia, alodinia, dolor por cáncer, neuropatía diabética, neuropatía diabética periférica, fibromialgia, artrosis, artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, ciática, hombro congelado o dismenorrea proporcionando a un paciente que necesita el mismo una cantidad suficiente de la combinación de tramadol y co-cristal de celecoxib - L-prolina según la presente invención o de la composición farmacéutica que comprende la combinación de tramadol y co-cristal de celecoxib - L-prolina según la presente invención. Este método de tratamiento puede ser especialmente relevante para el tratamiento del dolor de agudo a moderado con una componente inflamatoria como por ejemplo artrosis, artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, ciática y hombro congelado. Preferiblemente, la combinación o composición según la invención se proporciona en forma fisiológicamente adecuada como por ejemplo en forma de un medicamento o una composición farmacéutica según la invención tal como se describió anteriormente.

60 La presente invención se ilustra a continuación con la ayuda de los siguientes ejemplos. Estas ilustraciones se dan sólo a modo de ejemplo y no limitan la invención.

Breve descripción de las figuras

65 Figura 1

Análisis de calorimetría diferencial de barrido (DSC) del co-cristal de celecoxib - L-prolina (1:2).

ES 2 366 850 A1

Figura 2

Análisis termogravimétrico (TGA) del co-cristal de celecoxib - L-prolina (1:2).

5 Figura 3

Patrón de difracción de polvo de rayos X (XRPD) del co-cristal de celecoxib - L-prolina (1:2).

Figura 4

10 Contenido de la celda unitaria de la estructura cristalina del co-cristal de celecoxib - L-prolina (1:2); obtenido mediante análisis de difracción de rayos X de monocristal (SCXRD) que muestra cuatro moléculas de L-prolina y dos moléculas de celecoxib (se han omitido los átomos de hidrógeno por claridad; programa usado: Mercury 2.2).

15 Ejemplos

Comentarios generales

20 Generalmente, todas las figuras de estructura cristalinas se representan omitiéndose los átomos de hidrógeno por claridad. El programa usado fue Mercury 2.2.

En todas las mediciones de XRPD los valores de 2θ se obtuvieron usando radiación de cobre ($\text{Cu}_{K\alpha}$ 1,54060 Å).

Ejemplo 1

25 *Preparación de una combinación farmacéutica que comprende una combinación de compuestos de clorhidrato de tramadol y co-cristal de celecoxib con L-prolina y de composiciones farmacéuticas que la comprende*

30 La preparación de composiciones farmacéuticas que comprenden diferentes proporciones de combinaciones de compuestos de un tramadol con respecto a co-cristal de celecoxib con L-prolina se efectúa preparando disoluciones que tienen concentraciones o suspensiones expresadas en mg de fármaco activo por 10 ml de agua destilada o en mg de fármaco activo por suspensión de 10 ml de hidroxipropilmetilcelulosa al 0,5% en agua destilada. Por ejemplo, se añaden 40 mg de un clorhidrato de tramadol y 40 mg de co-cristal de celecoxib - L-prolina (1:2) a una suspensión de 10 ml de hidroxipropilmetilcelulosa al 0,5% en agua destilada, dando una suspensión de 10 ml de una proporción en peso de 1:1 entre tramadol y co-cristal basándose en el peso (40 mg:40 mg). Se prepara el intervalo de dosis para cada proporción sometida a prueba por separado de una manera similar. Por consiguiente, también pueden prepararse otras proporciones de composiciones farmacéuticas que comprenden una combinación de un clorhidrato de tramadol y co-cristal de celecoxib - L-prolina de manera similar a diversas concentraciones.

40 Ejemplo 2

Preparación de un co-cristal de celecoxib y L-prolina (1:2)

Procedimiento A

45 *Preparación mediante suspensión*

50 En un matraz 10 ml equipado con agitador magnético que contenía celecoxib (509 mg, 1,34 mmoles) y L-prolina (307 mg, 2,68 mmoles, 2 eq), se añadieron 4 ml de diclorometano. Se agitó la suspensión resultante durante la noche. Se filtró el sólido con un embudo sinterizado (porosidad 3) y se lavó con 1 ml de diclorometano frío. Se eliminaron trazas de disolvente a vacío a temperatura ambiente proporcionando co-cristal de celecoxib - L-prolina (1:2) como un polvo blanco (768 mg, 94%).

Procedimiento B

55 *Preparación mediante cristalización*

60 En un tubo de ensayo equipado con agitador magnético que contenía celecoxib (69 mg, 0,18 mmoles) y L-prolina (42 mg, 0,36 mmoles, 2 eq), se le añadió la cantidad mínima de metanol para obtener la disolución completa a 64°C (vol. de metanol 0,35 ml). Se dejó enfriar la disolución hasta temperatura ambiente sin agitar. La cristalización tuvo lugar durante los siguientes 7 días. Se filtró el producto con un embudo sinterizado (porosidad 3) y se eliminaron trazas de disolvente a vacío a temperatura ambiente proporcionando co-cristal de celecoxib - L-prolina (1:2) como rosetas transparente (81 mg, 73%).

Caracterización del co-cristal

65 Se caracterizó completamente el co-cristal de celecoxib - L-prolina (1:2) obtenido según el ejemplo mediante ^1H -RMN, FTIR, difracción de rayos X, análisis de Karl-Fisher, DSC y TG y también análisis de difracción de rayos X de monocristal.

ES 2 366 850 A1

¹H RMN

Se registraron los análisis de resonancia magnética nuclear de protón en metanol-d₄ en un espectrómetro Varian Mercury 400, equipado con una sonda de banda ancha ATB 1H/19F/X de 5 mm. Se obtuvieron los espectros disolviendo 5-10 mg de muestra en 0,6 ml de disolvente deuterado.

El espectro de ¹H RMN (véase la figura 1) en metanol-d₄ a 400 MHz muestra picos a 7,99-7,90 (m, 2H); 7,53-7,45 (m, 2H); 7,23-7,13 (m, 4H); 6,90 (s, 1H); 3,96 (dd, *J* = 6,2 Hz, *J* = 8,6 Hz, 2H); 3,38 (dt, *J* = 7,0 Hz, *J* = 11,7 Hz, 2H); 3,22 (dt, *J* = 7,4 Hz, *J* = 11,7 Hz, 2H); 2,35 (s, 3H); 2,35-2,23 (m, 2H); 2,16-2,05 (m, 2H) 2,03-1,90 (m, 4H) ppm.

IR

Se registraron los espectros de FTIR usando un aparato Thermo Nicolet Nexus 870 FT-IR, equipado con un sistema de divisor de haz de KBr, un láser He-Ne de 35 mW como fuente de excitación y un detector de KBr DTGS. Se obtuvieron los espectros en 32 barridos a una resolución de 4 cm⁻¹.

La muestra (pastilla de KBr) muestra un espectro de infrarrojo con transformada de Fourier con bandas de absorción a 3283,4 (m), 3079,5 (m), 2985,0 (m), 2680,0 (w), 1599,0 (m), 1500,1 (m), 1469,8 (s), 1449,2 (m), 1373,7 (s), 1345,4 (s), 1331,6 (s), 1267,3 (m), 1231,8 (s), 1172,0 (s), 1137,1 (s), 1111,9 (m), 1093,9 (m), 975,5 (m), 841,3 (s), 817,0 (s), 760,5 (m), 684,0 (m), 627,0 (s), 616,4 (s) 557,3 (m), 544,5 (m), 479,1 (m) cm⁻¹.

DSC

Se registraron los análisis de calorimetría diferencial de barrido (DSC) con un aparato Mettler DSC8228. Se pesó una muestra de 5,0140 mg en un crisol de aluminio de 40 μl con una tapa perforada y se calentó, bajo nitrógeno (50 ml/min.), a 10°C/min. desde 30 hasta 300°C.

El tipo novedoso de cristal de la presente invención se caracteriza porque el pico endotérmico estrecho que corresponde al punto de fusión tiene un inicio a 201,4°C (entalpía de fusión -98,89 J/g), medido mediante análisis de DSC (10°C/min.) (véase la figura 1).

TGA

Se registraron los análisis termogravimétricos (TGA) en un analizador termogravimétrico Mettler TGA/SDTA851°. Se pesó una muestra de 4,5714 mg en un crisol de alúmina de 70 μl con una tapa perforada y se calentó a 10°C/min. desde 30 hasta o 300°C, bajo nitrógeno (50 ml/min.).

El análisis de TG de la forma cristalina según la invención no muestra pérdida de peso entre 30°C y su punto de fusión (véase la figura 2).

XRPD

Se realizó el análisis de difracción de polvo de rayos X (XRPD) usando un difractómetro Philips X'Pert con radiación K_α de Cu en geometría Bragg-Brentano. El sistema está equipado con un detector de tiras múltiple en tiempo real, monodimensional. Los parámetros de medición fueron los siguientes: el intervalo de 2θ fue de 3° a 40° a una velocidad de barrido de 8,8° por minuto (véase la figura 3).

Lista de los picos seleccionados

| 2θ (°) | d (Å) | I (%) |
|--------|-------|-------|
| 5,29 | 16,72 | 54 |
| 5,77 | 15,32 | 2 |
| 7,28 | 12,14 | 59 |
| 9,71 | 9,11 | 4 |
| 10,60 | 8,35 | 1 |
| 11,57 | 7,65 | 58 |
| 12,39 | 7,15 | 15 |
| 13,05 | 6,79 | 1 |
| 13,56 | 6,53 | 19 |
| 14,46 | 6,13 | 19 |

ES 2 366 850 A1

| | | | |
|----|-------|------|-----|
| | 15,11 | 5,86 | 17 |
| | 15,45 | 5,74 | 19 |
| 5 | 15,83 | 5,60 | 4 |
| | 16,14 | 5,49 | 3 |
| | 16,96 | 5,23 | 94 |
| | 17,25 | 5,14 | 48 |
| 10 | 17,67 | 5,02 | 7 |
| | 17,92 | 4,95 | 13 |
| | 18,08 | 4,91 | 8 |
| | 18,70 | 4,74 | 48 |
| 15 | 19,37 | 4,58 | 100 |
| | 19,64 | 4,52 | 10 |
| | 19,85 | 4,47 | 4 |
| | 20,17 | 4,40 | 15 |
| 20 | 20,43 | 4,35 | 15 |
| | 20,79 | 4,27 | 27 |
| | 21,17 | 4,20 | 10 |
| | 21,58 | 4,12 | 11 |
| 25 | 21,85 | 4,07 | 10 |
| | 22,15 | 4,01 | 47 |
| | 22,30 | 3,99 | 26 |
| | 22,74 | 3,91 | 6 |
| 30 | 23,12 | 3,85 | 9 |
| | 23,78 | 3,74 | 6 |
| | 24,04 | 3,70 | 34 |
| | 24,72 | 3,60 | 51 |
| 35 | 24,87 | 3,58 | 37 |
| | 25,43 | 3,50 | 5 |
| | 26,57 | 3,35 | 17 |
| | 26,97 | 3,31 | 19 |
| 40 | 27,66 | 3,23 | 2 |
| | 28,04 | 3,18 | 17 |
| | 28,37 | 3,15 | 11 |
| | 28,59 | 3,12 | 7 |
| 45 | 29,11 | 3,07 | 5 |
| | 29,56 | 3,02 | 3 |
| | 29,78 | 3,00 | 5 |
| | 30,41 | 2,94 | 3 |
| 50 | 30,60 | 2,92 | 3 |
| | 31,56 | 2,83 | 3 |
| | 32,21 | 2,78 | 1 |
| | 32,74 | 2,74 | 2 |
| 55 | 33,13 | 2,70 | 3 |
| | 33,35 | 2,69 | 4 |
| | 33,75 | 2,66 | 1 |
| | 34,97 | 2,57 | 3 |
| 60 | 35,80 | 2,51 | 4 |
| | 36,87 | 2,44 | 3 |
| | 37,48 | 2,40 | 5 |

65

ES 2 366 850 A1

| | | |
|-------|------|---|
| 37,69 | 2,39 | 4 |
| 38,08 | 2,36 | 1 |
| 38,87 | 2,32 | 1 |

5

Difracción de rayos X de monocristal

10 Se ha determinado la estructura cristalina del co-cristal de celecoxib - L-prolina (1:2) a partir de los datos de difracción de rayos X de monocristal. Se obtuvo el cristal prismático incoloro usado (0,52 x 0,33 x 0,33 mm) a partir de la cristalización de una disolución en tolueno y metanol de cantidades equimolares de celecoxib y L-prolina.

15 Se realizó el análisis a temperatura ambiente usando un difractómetro Bruker Smart Apex con radiación de K_{α} de Mo monocromada con grafito equipado con un detector CCD. Se recogieron los datos usando barridos de phi y omega (programa usado: SMART 5.6). No se observó deterioro significativo de las intensidades convencionales. Se aplicaron reducción de datos (correcciones Lorentz y de polarización) y corrección de la absorción (programa usado: SAINT 50).

20 Se resolvió la estructura con métodos directos y se llevó a cabo el refinamiento por mínimos cuadrados de F_o^2 frente a todas las intensidades medidas (programa usado: SHELXTL-NT 6.1). Se retinaron todos los átomos no de hidrógeno con parámetros de desplazamiento anisotrópico. Se encontró que los átomos de flúor y algunos carbonos en la estructura se vieron afectados por el desorden.

25 *Datos estructurales relevantes*

| | |
|---------------------------------|--------------|
| Sistema cristalino | Ortorrómbico |
| Grupo espacial | $P2_12_12_1$ |
| a (Å) | 9,6086(4) |
| b (Å) | 20,0675(7) |
| 35 c (Å) | 30,6272(12) |
| Volumen (Å ³) | 5905,6(4) |
| Z | 8 |
| 40 D calc. (Mg/m ³) | 1,38 |
| N.º de refl. | 14575 |
| 45 Refl. con $I > 2\sigma(I)$ | 10837 |
| R ($I > 2\sigma(I)$) | 0,0614 |

50

Se representa la unidad asimétrica de la estructura cristalina del co-cristal de celecoxib - L-prolina (1:2) en la figura 4 (se han omitido los átomos de hidrógeno por claridad; programa usado: *Mercury 2.2*).

55 La simulación del difractograma de XRPD a partir de datos de monocristal proporciona un diagrama casi idéntico al experimental presentado anteriormente.

Ejemplo 3

Modelo de rata de dolor incisional

60

Animales

65 Se alojan ratas Sprague-Dawley, macho (Charles River Laboratories) en un entorno de clima controlado, libre de virus durante al menos 5 días antes de las pruebas. Están disponibles alimento y agua a voluntad hasta el momento de la prueba.

ES 2 366 850 A1

Dosificación en animales

5 A todas las ratas se les dosifica por vía intraperitoneal o por vía oral composiciones que comprenden una combinación de clorhidrato de tramadol y co-cristal de celecoxib - L-prolina o cada agente por separado, o bien disueltos en agua destilada o bien disueltos en una suspensión de hidroxipropilmetilcelulosa al 0,5% en agua destilada en un momento fijado. El volumen de dosificación es de 2 ml/kg. Posteriormente se evalúa la respuesta hiperalgésica del animal en un momento posterior fijado.

Cirugía

10 Se anestesian las ratas con isoflurano al 3% para uso veterinario, empleando un vaporizador Ohmeda y una cámara de anestesia. Se mantiene la anestesia durante la operación quirúrgica mediante un tubo que dirige los vapores de isoflurano al hocico del animal. Una vez que se anestesian las ratas, se les tumba en una posición boca abajo y se limpian sus patas derechas traseras con alcohol. Entonces, se hace una incisión longitudinal de 1 cm con un bisturí número 10, a través de la piel y la fascia del aspecto plantar de la pata, partiendo a 0,5 cm desde el borde proximal del talón y extendiéndose hacia los dedos. Por tanto, se lesionan tanto los tejidos y nervios superficiales (piel) como profundos (músculo). Finalmente, se cose la piel de la pata con un punto de sutura con seda trenzada (3.0) y se limpia la herida con povidona.

Evaluación de la actividad analgésica frente al dolor postoperatorio en ratas

20 Se someten a prueba los fármacos siempre 4 horas tras la cirugía (incisión plantar), 30 ó 60 minutos tras la administración del producto. Se evalúan dos criterios de valoración del comportamiento: hipersensibilidad térmica o hiperalgesia, e hipersensibilidad mecánica o alodinia.

Ejemplo 3a)

Evaluación de la hipersensibilidad térmica (hiperalgesia) en dolor postoperatorio en ratas

30 Se evalúa la hipersensibilidad o hiperalgesia mediante la medición de una respuesta a un estímulo térmico usando un aparato Hargreaves (prueba plantar Ugo Basile) que aumenta la temperatura de manera selectiva de una pata individual (Dirig, *et al.*, J Neurosci Methods, 1997, 76, 183). Se colocan los animales en las jaulas de metacrilato de dicho aparato, que tiene un suelo de cristal. El periodo de aclimatación dentro de las jaulas es de aproximadamente 10 minutos. El estímulo térmico proviene de una lámpara que se mueve por debajo del suelo de cristal y que se aplica a ambas patas, con un intervalo mínimo de 1 minuto entre ambos estímulos con el fin de evitar comportamientos de aprendizaje. La rata puede retirar la pata libremente cuando siente el dolor producido por el calor que proviene desde la lámpara; entonces se apaga y se registra el tiempo de latencia hasta la respuesta de retirada en segundos. Con el fin de evitar hacer daño a la pata del animal, se apaga la lámpara automáticamente tras 32 segundos. Se define la hiperalgesia como una latencia reducida hasta la respuesta en comparación con la latencia de un animal no tratado o tratado con vehículo, y el efecto analgésico del compuesto de prueba se ve como una restitución (parcial) de la latencia hacia la normal (Dirig, *et al.*, J Pharmacol Expt Therap, 1998, 285, 1031).

Ejemplo 3b)

Evaluación de la hipersensibilidad mecánica (alodinia) en dolor postoperatorio en ratas

45 Se somete a prueba la alodinia mecánica usando filamentos de von Frey: se colocan los animales en cilindros de metacrilato sobre una superficie elevada, con suelo de malla metálica perforada con el fin de aplicar los filamentos. Tras un periodo de aclimatación de aproximadamente 30 minutos dentro de los cilindros, se estimulan ambas patas traseras (la pata lesionada y la no lesionada, sirviendo esta última como control), comenzando con el filamento de fuerza más baja (0,4 g) y alcanzando un filamento de 15 g. La respuesta del animal al dolor se manifiesta mediante la retirada de la pata como consecuencia del estímulo doloroso provocado por un filamento. Se registra el umbral de presión (fuerza en gramos) que provoca la retirada de la pata. Se ve el efecto analgésico del compuesto de prueba como una restitución (parcial) del umbral hacia el normal.

Ejemplo 4

Análisis del efecto sinérgico

60 La interacción sinérgica entre un clorhidrato de tramadol y co-cristal de celecoxib - L-prolina se determina a proporciones de dosis precisas de clorhidrato de tramadol y co-cristal de celecoxib - L-prolina (1:2). Se estudian múltiples dosis codificadas (normalmente 4-6) de cada combinación seleccionada para determinar la eficacia usando un diseño experimental que permite la completa aleatorización de las formas farmacéuticas separadas sometidas a prueba.

Análisis

El análisis del posible efecto sinérgico para las composiciones a cada proporción fijada se determina tal como se da a conocer por R. J. Tallarida, *et al.*, Life Sci., 1989, 45, 947. Este procedimiento implica la determinación de la

ES 2 366 850 A1

cantidad total en la mezcla que se requiere para producir un efecto antihiperalgésico sinérgico especificado al nivel de dosis del 50% (es decir, la DE_{50} o Z_{mix}) y la correspondiente cantidad total que podría esperarse en aditividad simple (DE_{50add} o Z_{add}). Cuando se establece que $Z_{mix} < Z_{add}$ para una proporción fijada específica, entonces esa composición tiene un efecto antihiperalgésico sinérgico. Las cantidades tanto de DE_{50mix} como de DE_{50add} son variables aleatorias. Se determina la DE_{50mix} a partir de la curva de dosis-respuesta para una proporción fijada específica de los componentes; se calcula la DE_{50add} a partir de los valores de DE_{50} para los fármacos individuales. Entonces se compara Z_{mix} con Z_{add} por medio de una prueba de la t de Student.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

5 1. Combinación de compuestos de tramadol como base libre o como hidrato o sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un co-cristal de celecoxib con L-prolina.

2. Combinación de compuestos según la reivindicación 1, en la que el tramadol es (*rac*)-tramadol, (*1R,1R*)-tramadol o (*1S,1S*)-tramadol, preferiblemente en la que el tramadol es (*rac*)-tramadol.

10 3. Combinación de compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, en la que el tramadol está en forma de sal, preferiblemente en forma de una sal de clorhidrato; más preferiblemente en la que el tramadol es sal de clorhidrato de (*rac*)-tramadol.

15 4. Combinación de compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que el co-cristal comprende celecoxib o bien en forma neutra o bien como una sal fisiológica y L-prolina o bien como un aminoácido libre o bien como una sal fisiológica, preferiblemente en la que el co-cristal comprende celecoxib en forma neutra.

5. Combinación de compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que la proporción molecular entre celecoxib y L-prolina en el co-cristal es de 1:2.

20 6. Combinación de compuestos según la reivindicación 5, en la que el pico endotérmico estrecho del co-cristal que corresponde al punto de fusión tiene un inicio a 201,4°C.

25 7. Combinación de compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 5 ó 6, en la que el co-cristal muestra un patrón de difracción de polvo de rayos X con picos $[2\theta]$ a 5,29, 5,77, 7,28, 9,71, 10,60, 11,57, 12,39, 13,05, 13,56, 14,46, 15,11, 15,45, 15,83, 16,14, 16,96, 17,25, 17,67, 17,92, 18,08, 18,70, 19,37, 19,64, 19,85, 20,17, 20,43, 20,79, 21,17, 21,58, 21,85, 22,15, 22,30, 22,74, 23,12, 23,78, 24,04, 24,72, 24,87, 25,43, 26,57, 26,97, 27,66, 28,04, 28,37, 28,59, 29,11, 29,56, 29,78, 30,41, 30,60, 31,56, 32,21, 32,74, 33,13, 33,35, 33,75, 34,97, 35,80, 36,87, 37,48, 37,69, 38,08 y 38,87.

30 8. Combinación de compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 5 a 7, en la que el co-cristal tiene una celda unitaria ortorrómbica con las siguientes dimensiones:

35 $a = 9,61 \text{ \AA},$

$b = 20,07 \text{ \AA},$ y

$c = 30,63 \text{ \AA}.$

40 9. Combinación de compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en la que la proporción de tramadol con respecto a co-cristal de celecoxib - L-prolina es una proporción en peso de desde aproximadamente 1:1 hasta aproximadamente 1:300 y desde aproximadamente 1:1 hasta aproximadamente 300:1.

45 10. Combinación de compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en la que la proporción de tramadol con respecto a celecoxib es una proporción en peso de desde aproximadamente 1:1 hasta aproximadamente 1:30 y desde aproximadamente 1:1 hasta aproximadamente 30:1.

11. Composición farmacéutica que comprende una combinación de compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10.

50 12. Composición farmacéutica según la reivindicación 11 para el tratamiento del dolor agudo a moderado con componente de inflamación.

55 13. Procedimiento para la producción de una combinación de compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 que comprende las etapas de:

(a) disolver o suspender celecoxib y L-prolina en un disolvente o mezcla de disolventes,

60 (b) opcionalmente mezclar o agitar la disolución o suspensión,

(c) opcionalmente antes, durante o después de la etapa (b) enfriar o mantener la disolución/suspensión mezclada hasta o a temperatura ambiente o inferior;

(d) opcionalmente separar por filtración y/o lavar el sólido resultante con un disolvente, y

65 (e) secar el sólido opcionalmente a temperatura ambiente y/o vacío; seguido por

ES 2 366 850 A1

- (f) mezclar el co-cristal resultante con tramadol como base libre o como hidrato o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 14. Medicamento que comprende al menos una combinación de compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 o una composición farmacéutica según la reivindicación 11, y opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

10 15. Uso de una combinación de compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 o una composición farmacéutica según la reivindicación 11 en la producción de un medicamento para el tratamiento del dolor, preferiblemente dolor agudo, dolor crónico, dolor neuropático, hiperalgesia, alodinia, dolor por cáncer, neuropatía diabética, neuropatía diabética periférica, fibromialgia, artrosis, artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, ciática, hombro congelado o dismenorrea.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

Figura 1)

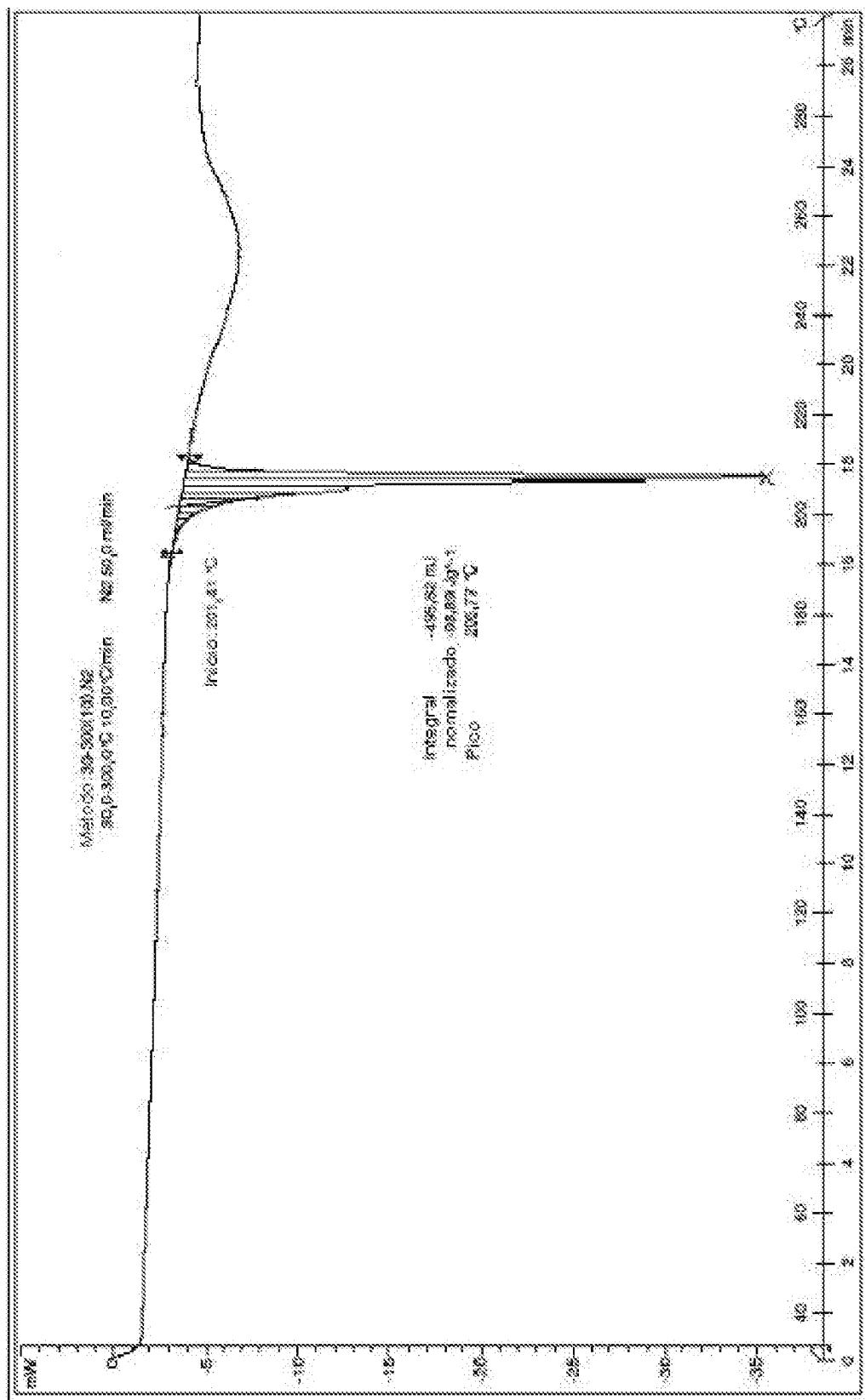


Figura 2)

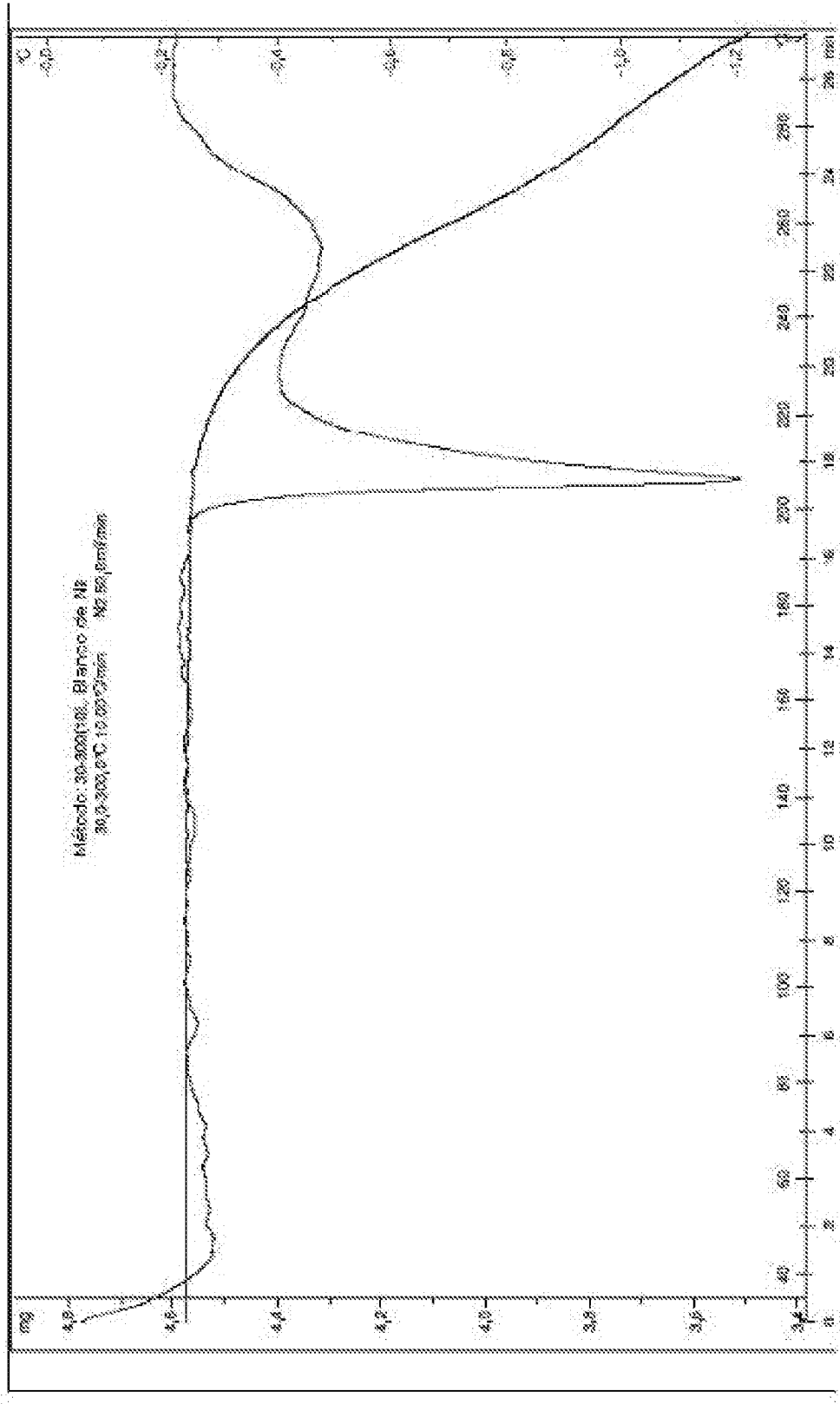


Figura 3)

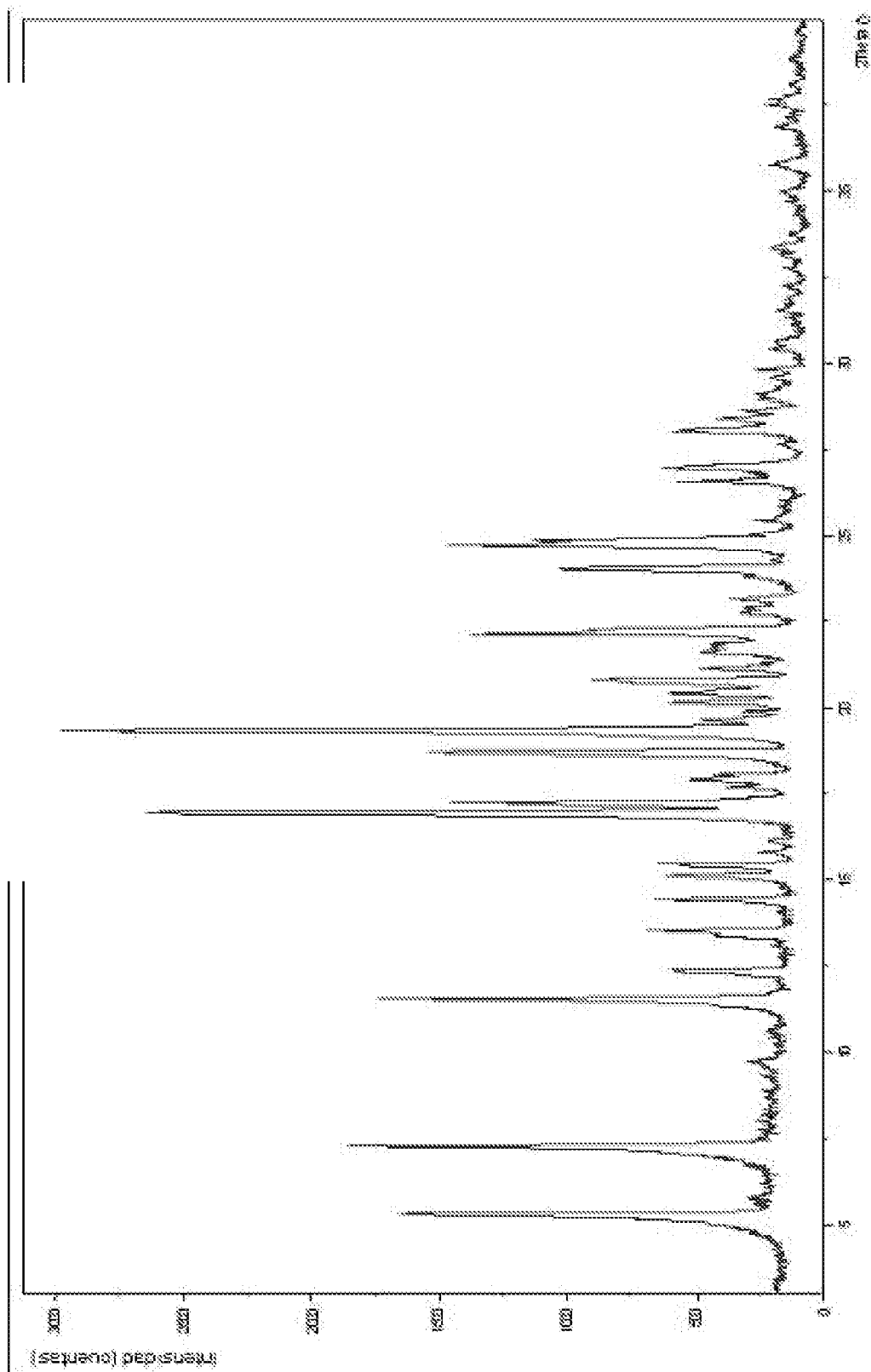
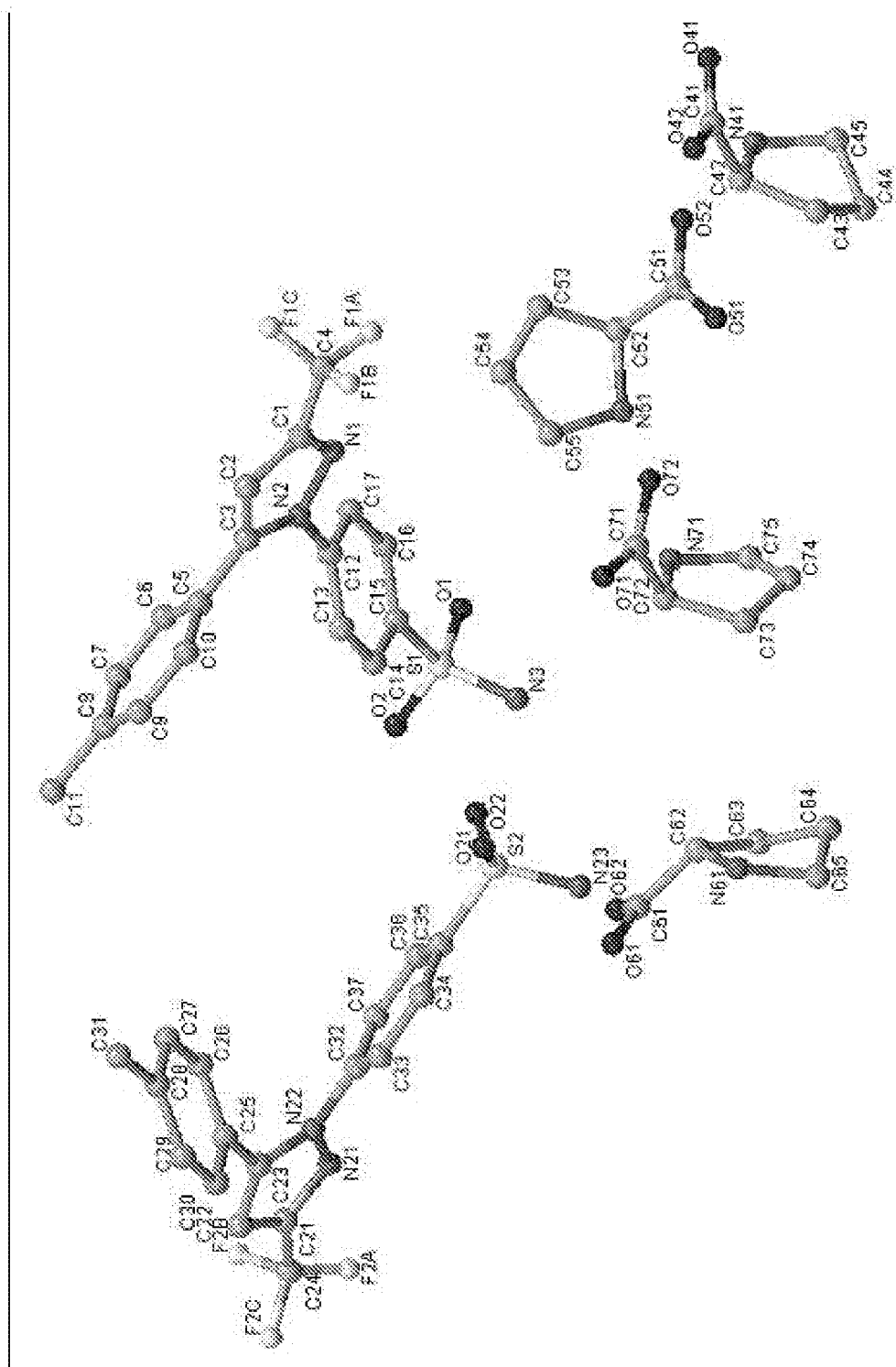


Figura 4)





②① N.º solicitud: 201130148

②② Fecha de presentación de la solicitud: 04.02.2011

③② Fecha de prioridad: **09-02-2010**

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑤① Int. Cl.: Ver Hoja Adicional

DOCUMENTOS RELEVANTES

| Categoría | Documentos citados | Reivindicaciones afectadas |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|
| X | WO 2004061433 A1 (TRANSFORM PHARMACEUTICALS INC et al.) 22.07.2004, página 42, líneas 18-27; página 49, línea 28 – página 50, línea 27; páginas 74,75; ejemplos 23,32. | 1-15 |
| X | WO 0051685 A1 (ORTHO MCNEIL PHARM INC) 08.09.2000, página 1, líneas 5-9; página 6, líneas 18-29; página 7, línea 31 – página 8, línea 10; ejemplo 1. | 1-15 |
| X | RANAWAT. A.S.: "Pain management and accelerated rehabilitation for total hip and total knee arthroplasty", 2007, vol. 22, nº 7, supl. 3, páginas 12-15, página 13, columna izquierda, último párrafo – columna derecha, primer párrafo, tabla 1. | 1-12,14,15 |
| X | EMKEY, R. et al.: "Efficacy and safety of tramadol/acetaminophen tablets (Ultracet (R)) as add-on therapy for osteoarthritis pain in subjects receiving a COX-2 nonsteroidal antiinflammatory drug: A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial". Journal of Rheumatology, 2004, vol. 31, nº 1, páginas 150-156, resumen. | 1-12,14,15 |
| X | RAFFA. R-B- et al.: "Combination strategies for pain management". Expert opinion on pharmacotherapy, 2003, vol. 4, nº 10, páginas 1697-1708, tabla 1, página 1700, box 1, página 1702, columna derecha, párrafo 2 – página 1704, columna izquierda, párrafo 1. | 1-12,14,15 |
| A | SHAN, N. et al.: "The role of cocrystals in pharmaceutical science". Drug discovery today, 2008, vol. 13, nº 9-10, páginas 440-446, página 443, columna izquierda, párrafo 2 – página 445, columna derecha, párrafo 1. | 1-15 |
| A | REMENAR, J. F. et al.: "Celecoxib nicotinamide dissociation: using excipients to capture the cocrystal's potential". Molecular pharmaceutics, 2007, vol. 4, nº 3, páginas 386-400, resumen, página 399, conclusiones. | 1-15 |

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe
30.08.2011

Examinador
H. Aylagas Cancio

Página
1/5

CLASIFICACIÓN OBJETO DE LA SOLICITUD

A61K31/135 (2006.01)

A61K31/415 (2006.01)

A61P25/00 (2006.01)

A61P25/02 (2006.01)

A61P29/00 (2006.01)

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

A61K, A61P

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES, EPODOC, WPI, NPL, EMBASE, MEDLINE, BIOSIS, XPESP

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 30.08.2011

Declaración

| | | |
|-------------------------------------------------|-----------------------|-----------|
| Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986) | Reivindicaciones 1-15 | SI |
| | Reivindicaciones | NO |
| Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986) | Reivindicaciones | SI |
| | Reivindicaciones 1-15 | NO |

Se considera que la solicitud cumple con el requisito de aplicación industrial. Este requisito fue evaluado durante la fase de examen formal y técnico de la solicitud (Artículo 31.2 Ley 11/1986).

Base de la Opinión.-

La presente opinión se ha realizado sobre la base de la solicitud de patente tal y como se publica.

1. Documentos considerados.-

A continuación se relacionan los documentos pertenecientes al estado de la técnica tomados en consideración para la realización de esta opinión.

| Documento | Número Publicación o Identificación | Fecha Publicación |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|
| D01 | WO 2004061433 A1 (TRANSFORM PHARMACEUTICALS INC et al.) | 22.07.2004 |
| D02 | WO 0051685 A1 (ORTHO MCNEIL PHARM INC) | 08.09.2000 |
| D03 | RANAWAT. A.S.: "Pain management and accelerated rehabilitation for total hip and total knee arthroplasty", 2007, vol. 22, nº 7, supl. 3, páginas 12-15, página 13, columna izquierda, último párrafo – columna derecha, primer párrafo, tabla 1. | |
| D04 | EMKEY, R. et al.: "Efficacy and safety of tramadol/acetaminophen tablets (Ultracet (R)) as add-on therapy for osteoarthritis pain in subjects receiving a COX-2 nonsteroidal antiinflammatory drug: A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial". Journal of Rheumatology, 2004, vol. 31, nº 1, páginas 150-156, resumen. | |
| D05 | RAFFA. R-B- et al.: "Combination strategies for pain management". Expert opinion on pharmacotherapy, 2003, vol. 4, nº 10, páginas 1697-1708, tabla 1, página 1700, box 1, página 1702, columna derecha, párrafo 2 – página 1704, columna izquierda, párrafo 1. | |
| D06 | SHAN, N. et al.: "The role of cocrystals in pharmaceutical science". Drug discovery today, 2008, vol. 13, nº 9-10, páginas 440-446, página 443, columna izquierda, párrafo 2 – página 445, columna derecha, párrafo 1. | |
| D07 | REMENAR, J. F. et al.: "Celecoxib nicotinamide dissociation: using excipients to capture the cocrystal's potential". Molecular pharmaceutics, 2007, vol. 4, nº 3, páginas 386-400, resumen, página 399, conclusiones. | |

2. Declaración motivada según los artículos 29.6 y 29.7 del Reglamento de ejecución de la Ley 11/1986, de 20 de marzo, de Patentes sobre la novedad y la actividad inventiva; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración

La presente solicitud se refiere a una combinación de compuestos de tramadol como base libre, como hidrato o sal farmacéuticamente aceptable y un co-cristal de celecoxib con L-prolina. El tramadol, preferiblemente es una sal de clorhidrato de (rac)-tramadol. Así mismo se refiere a la composición farmacéutica que comprende dicha combinación, a su procedimiento de obtención y al uso en la producción de un medicamento para el tratamiento del dolor.

La presente solicitud carece de actividad inventiva por las siguientes razones:

La presente solicitud sostiene que existe un efecto sinérgico de la combinación del tramadol y un co-cristal de celecoxib con L-prolina (página 9, líneas 1-5 y ejemplo 4). Sin embargo la solicitud no demuestra tal efecto sinérgico. Además esta solicitud lista una serie de hipotéticas ventajas tales como propiedades farmacocinéticas mejoradas sin presentar datos experimentales (página 9, líneas 7-15 de la presente solicitud).

La mera afirmación de que un efecto ocurre sin una evidencia concreta no es suficiente para sostener la verosimilitud de una solución reivindicada.

No se puede considerar inventivo el combinar 2 o más principios activos para tratar un enfermedad particular, en el caso en que ya se conozcan que dichos agentes individualmente son terapéuticamente efectivos en tratar dicha enfermedad.

Por lo tanto en ausencia de un efecto sorprendente resultado de la combinación, la materia correspondiente a las reivindicaciones 1-12, 14 y 15 carece de actividad inventiva de acuerdo con el artículo 8.1 de la L.P.

El documento D1 revela composiciones que comprenden celecoxib cocristalizado con un co-cristal y su uso en el tratamiento del dolor (ver página 42, líneas 18-27 y página 49, línea 28-página 50, línea 14). En la página 50, líneas 15-27 aparece una lista de co-cristales entre los que se cita la prolina. Así mismo en la página 74, línea 11-página 76, línea 4) se cita una lista de compuestos analgésicos y entre ellos está incluido el tramadol. Si bien no hay ejemplos que se refieran a co-cristales de celecoxib con L-prolina, si se refieren ejemplos en los que se describen co-cristales de celecoxib con nicotinamida (ejemplo 23) o con 18 crown-6 (ejemplo 32) así como su preparación. Por lo tanto, el documento D1 revela cada uno de los aspectos de las reivindicaciones 1 y 12-15. Se considera que el objeto de dichas reivindicaciones es una mera selección de acuerdo con el documento D1.

Por lo tanto a la vista del documento D1 aislado, las reivindicaciones 1-15 carecen de actividad inventiva de acuerdo con el artículo 8.1 de la L.P.

Cada uno de los documentos D2-D5 revela la combinación de tramadol con celecoxib para su uso en la prevención o tratamiento del dolor, opcionalmente en combinación con otros agentes terapéuticos (ver documento D2, página 6, líneas 18-29, página 7, línea 31- página 8, línea 10, ejemplo 1; documento D3, página 13, columna izquierda, último párrafo-columna derecha, primer párrafo, tabla 1; documento D4 resumen y documento D5, página 1702, columna derecha, párrafo 2-página 1704, columna izquierda párrafo 1).

La mera modificación de la estructura cristalina de uno de los agentes terapéuticos se considera obvia para un experto en la materia (ver documento D6, página 443, columna izquierda, párrafo 2.- página 445, columna derecha, párrafo 1).

Como se observa en el documento D7 un co-cristal diseñado para la mejora de las propiedades farmacocinéticas de un agente terapéutico por ejemplo celecoxib-nicotinamida, puede tener una reducida biodisponibilidad comparada con la forma más estable cristalina del agente terapéutico. Para ello tiene que ser formulada con los adecuados excipientes (ver página 399, conclusiones). Por ello, en ausencia de datos farmacológicos es cuestionable que los cocristales de celecoxib-L-prolina tengan efectos beneficiosos con relación a la forma estable cristalina del celecoxib.

En consecuencia, se considera que existe falta de actividad inventiva para la materia de las reivindicaciones 1-15 de la presente solicitud sino se demuestra un efecto positivo e inesperado para la combinación de tramadol y co-cristal de celecoxib con L-prolina con respecto a la combinación de tramadol y celecoxib.