



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



⑪ Número de publicación: **2 371 848**

⑫ Número de solicitud: 201190040

⑮ Int. Cl.:
A61K 31/135 (2006.01)
A61K 31/167 (2006.01)
A61P 25/02 (2006.01)
A61P 25/04 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

⑫

SOLICITUD DE PATENTE

A1

⑫ Fecha de presentación: **16.12.2009**

⑮ Prioridad: **16.12.2008 EP 08384013**

⑮ Fecha de publicación de la solicitud: **10.01.2012**

⑮ Fecha de publicación del folleto de la solicitud:
10.01.2012

⑮ Solicitante/s:
LABORATORIOS DEL DR. ESTEVE, S.A.
Avda. de la Mare de Déu de Montserrat, 221
08041 Barcelona, ES

⑮ Inventor/es: **Buschmann, Helmut H.;**
Tesson, Nicolas y
Farran, Joan

⑮ Agente: **Ponti Sales, Adelaida**

⑮ Título: **Co-cristales de tramadol y paracetamol.**

⑮ Resumen:

Co-cristales de tramadol y paracetamol.

La presente invención se refiere a co-cristales de tramadol y paracetamol, procesos para la preparación de los mismos y sus usos como medicamentos o en formulaciones farmacéuticas, más particularmente para el tratamiento del dolor.

DESCRIPCIÓN

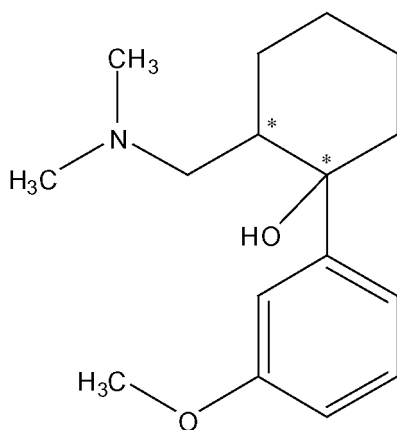
Co-cristales de tramadol y paracetamol.

El dolor es una respuesta compleja que se categorizado funcionalmente en componentes sensoriales, autonómicos, motores, y afectivos. El aspecto sensorial incluye información sobre la localización e intensidad del estímulo mientras que el componente adaptativo se puede considerar que es la activación de la modulación endógena del dolor y la planificación motora para las respuestas de escape. El componente afectivo parece incluir la evaluación de lo desagradable del dolor y la amenaza del estímulo así como las emociones negativas desencadenadas por la memoria y el contexto del estímulo doloroso.

En general, las afecciones de dolor se pueden dividir en crónicas y agudas. El dolor crónico incluye dolor neuropático y dolor inflamatorio crónico, por ejemplo artritis, o dolor de origen desconocido, tal como fibromialgia. El dolor agudo normalmente sigue a lesión de tejido no neuronal, por ejemplo daño tisular por cirugía o inflamación, o migraña.

Existen muchos fármacos que se saben que son útiles en el tratamiento o gestión del dolor. Los opioides se usan con frecuencia como analgésicos en el dolor. Los derivados de morfina están indicados para el tratamiento del dolor moderado a agudo en seres humanos. El efecto analgésico se obtiene por medio de su acción sobre los receptores morfínicos, preferiblemente los receptores μ . Entre estos derivados de morfina, se puede mencionar morfina, codeína, petidina, dextropropoxifenemetadona, lenefopan y otros.

Uno de los derivados morfínicos que ha mostrado resultados muy buenos cuando se administra de forma oral, y que se comercializa extensivamente, es tramadol, también disponible como una sal fisiológicamente aceptable, particularmente como un clorhidrato. 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 lo tanto puede existir en diferentes diastereoisómeros entre los cuales el tramadol es el diastereoisómero cis: (1R, 2R), o (1S, 2S), ambos también conocidos como (+)-tramadol y (-)-tramadol y los cuales contribuyen de diferentes modos a su actividad.

A partir del estado de la técnica parece que este compuesto no es ni complemente tipo opioide, ni 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 de los agonistas opioides, por ejemplo depresión respiratoria, estreñimiento o tolerancia.

Debido a sus inconvenientes, los opioides no se pueden dar siempre de forma repetida o a dosis mayores como analgésicos para tratar el dolor. Los efectos secundarios de los opioides son conocidos del estado la técnica incluyendo, por ejemplo 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.

En consecuencia, se ha propuesto combinar opioides con otros fármacos que no son agentes analgésicos opioides, para disminuir la cantidad de opioides necesarios para producir una grado equivalente de analgesia.

De esta manera el objetivo de la presente invención era proporcionar nuevos medios de mejorar las propiedades del tramadol, especialmente respecto al tratamiento del dolor, proporcionando nuevas formas farmacológicas de tramadol.

ES 2 371 848 A1

Las mejoras/ventajas especialmente deseables de las nuevas formas farmacológicas incluirían cualquiera de las siguientes:

- mejora de las propiedades fisicoquímicas para facilitar la formulación, la fabricación, o para aumentar la absorción y/o la biodisponibilidad:

de esta manera

- siendo más activo cuando se compara con el tramadol base o la sal clorhidrato;
- proporcionando una forma de tramadol con un agente activo adicional que tiene un efecto farmacológico beneficioso en sí mismo, permitiendo así una relación dosis/peso muy eficaz del principio activo final; o incluso
- permitiendo el uso de una dosis terapéutica menor bien de tramadol y del agente activo adicional paracetamol, o de ambos;
- teniendo un efecto sinérgico por medio de la combinación de tramadol y el agente activo adicional paracetamol, en la misma nueva forma farmacológica; o además
- eliminando o disminuyendo el sabor amargo del tramadol;
- siendo fácilmente obtenible, fácil de fabricar;
- permitiendo más flexibilidad en la formulación, o facilitando su formulación,
- siendo muy soluble, permitiendo de esta manera mejores velocidades de disolución, especialmente si se disuelve en medio fisiológico acuoso;
- mejorando la estabilidad del co-cristal en comparación con la mezcla física de tramadol/paracetamol a la misma proporción; o
- permitiendo nuevas vías de administración;

además

- minimizando/reduciendo los efectos secundarios, especialmente los efectos secundarios graves, asignados al tramadol.

Lo más deseablemente, las nuevas formas farmacológicas deben combinar más de una, o la mayoría de estas ventajas.

Se consiguió este objetivo proporcionando nuevos co-cristales de tramadol. Se encontró que el tramadol era capaz de formar co-cristales con paracetamol. Estos co-cristales muestran propiedades mejoradas si se comparan con el tramadol solo, y también buena actividad analgésica. Los co-cristales obtenidos de esta manera tienen una estequiometría específica. En las circunstancias apropiadas esto es también otra ventaja de estas nuevas formas farmacológicas sólidas alcanzando posiblemente alguna modulación de los efectos farmacológicos. Aunque se ha reconocido generalmente durante una serie de años que los API (ingredientes farmacéuticos activos) como el tramadol forman polimorfos cristalinos, solvatos, hidratos y formas amorfas, hay poco conocimiento sobre qué APIs formarán co-cristales. Los co-cristales son un tipo específico de forma cristalina que proporciona una vía nueva para modular la forma del API y de esta manera modular las propiedades del API. Los co-cristales farmacéuticos contienen un API y al menos otro componente que cristalizan juntos. La selección del otro componente ayuda a determinar si se formará un co-cristal y qué propiedades tendrá el co-cristal. Al igual que una forma polimorfa, solvato, hidrato o amorfa de un API puede modular la estabilidad, solubilidad, e higroscopia, un co-cristal puede modular esas mismas propiedades.

De esta manera, el objeto principal de la presente invención es un co-cristal que comprende tramadol bien como base libre o como su sal fisiológicamente aceptable y paracetamol.

“Forma farmacológica (de tramadol)” como se usa en la presente invención se define como cualquier forma (sal, amorfa, cristal, solución, dispersión, mezcla, etc.) que puede tomar el tramadol que se puede formular todavía en una formulación farmacéutica utilizable como un medicamento para tratar una enfermedad o un síntoma, especialmente dolor.

“Co-cristal” como se usa en la presente invención, se define como un material cristalino que comprende dos o más compuestos a temperatura ambiente (20 a 25°C, preferiblemente 20°C), de los cuales al menos dos se mantienen juntos mediante una interacción débil, en donde al menos uno de los compuestos es un formador de co-cristal. La interacción débil se define como interacción que no es ni iónica ni covalente e incluye por ejemplo: puentes de hidrógeno, fuerzas

de van der Waals, e interacciones π - π . Los solvatos de tramadol que no comprenden adicionalmente un formador de co-cristales no son co-cristales según la presente invención. Los co-cristales pueden, sin embargo, incluir una o más moléculas de solvato en la red cristalina. Sólo por razones de claridad, ha de remarcarse aquí la distinción entre sal cristalina y un co-cristal. Un API unido a otro compuesto formando una sal por medio de una interacción iónica se puede considerar como un “compuesto” según la invención, pero no se puede considerar como dos compuestos en sí mismos.

En la bibliografía científica existe actualmente cierta discusión sobre el uso apropiado de la palabra co-cristal (ver por ejemplo Desiraju, CrystEngComm, 2003, 5(82), 466-467 y Dunitz, CrystEngComm, 2003, 5(91), 506). Un artículo reciente de Zaworotko (Zaworotko, Crystal Growth & Design, Vol. 7, No. 1, 2007, 4-9) da una definición de co-cristal que está de acuerdo con la definición dada anteriormente.

“Formador de co-cristal” como se usa en la presente invención se define como paracetamol con el que tramadol es capaz de formar co-cristales.

“Agentes activos” son APIs que muestran un efecto farmacéutico y por tanto pueden identificarse por ser farmacéuticamente activos. En un sentido más estricto, esta definición abarca todos los APIs que se comercializan o están en ensayos clínicos para el tratamiento de enfermedades. “Agentes activos con actividad analgésica” son APIs que muestran eficacia en modelos animales bien conocidos de dolor y de esta manera se pueden identificar por ser analgésicos. En un sentido más estricto esta definición abarca todos los APIs que se comercializan o están en ensayos clínicos para una indicación incluyendo una indicación dentro de la definición de dolor, incluyendo también migraña. Estas indicaciones pueden incluir dolor agudo, dolor crónico, dolor neuropático, hiperalgesia, alodinia o dolor por cáncer, incluyendo neuropatía diabética o neuropatía diabética periférica, osteoartritis o fibromialgia y todas sus subformas. Un ejemplo de un “agente activo con actividad analgésica” es paracetamol.

“Dolor” se define por la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP, International Association for the Study of Pain) como “una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada con daño tisular real o potencial, o descrita en términos de tal daño (IASP, Classification of chronic pain, 2ª Edición, IASP Press (2002), 210). Aunque el dolor es siempre subjetivo sus causas o síndromes se pueden clasificar.

Según la IASP se define “alodinia” como “un dolor debido a un estímulo que normalmente no provoca dolor” (IASP, Classification of chronic pain, 2ª Edición, IASP Press (2002), 210). Incluso aunque los síntomas de la alodinia se asocian lo más probablemente como síntomas de dolor neuropático este no es necesariamente el caso de modo que hay síntomas de alodinia que no están relacionados con el dolor neuropático haciendo la alodinia en algunas áreas más amplia que el dolor neuropático.

La IASP muestra además la siguiente diferencia entre “alodinia”, “hiperalgesia” e “hiperpatía” (IASP, Classification of chronic pain, 2ª Edición, IASP Press (2002), 212):

Alodinia	Umbral disminuido	El modo de estímulo y respuesta difieren
Hiperalgesia	Respuesta aumentada	la velocidad de estímulo y respuesta son iguales
Hiperpatía	Umbral aumentado; Respuesta aumentada	La velocidad de estímulo y respuesta pueden ser iguales o diferentes

Según la IASP “neuropatía” se define como “una lesión primaria o disfunción en el sistema nervioso” (IASP, Classification of chronic pain, 2ª Edición, IASP Press (2002), 211). El dolor neuropático puede tener origen central o periférico.

En realización adicional del co-cristal según la invención la proporción de tramadol a paracetamol se elige de tal modo que si compara bien a tramadol solo o a la mezcla comparable de tramadol y paracetamol

- la solubilidad del co-cristal aumenta; y/o
- la dosis-respuesta del co-cristal aumenta; y/o
- la eficacia del co-cristal aumenta; y/o

- la disolución del co-cristal aumenta; y/o
- la biodisponibilidad del co-cristal aumenta; y/o
- la estabilidad del co-cristal aumenta; y/o
- la higroscopia del co-cristal disminuye; y/o
- la diversidad de forma del co-cristal disminuye; y/o
- la morfología co-cristal se modula.

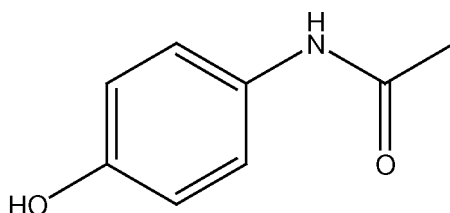
“Mezcla de tramadol y paracetamol” se define como una mezcla de paracetamol con tramadol que es sólo una mezcla física sin ninguna fuerza de acoplamiento entre los compuestos, y por lo tanto no incluye ni sales ni otro co-cristal.

En una realización adicional del co-cristal según la invención la proporción molar entre tramadol y paracetamol es diferente de 1. Esto podría tener la ventaja de permitir el desarrollo de una relación no equimolar entre tramadol y paracetamol en una dosis fija con todas las ventajas del co-cristal.

El término “sal” se debe entender como cualquier forma de tramadol o paracetamol según la invención en la que esta asume una forma iónica o está cargada y está acoplada con un contraión (un catión o un anión) o está en solución. Mediante esto también se deben entender complejos de tramadol o paracetamol con otras moléculas e iones, en particular complejos que están complejados a través de interacciones iónicas. Esto también incluye una sal fisiológicamente aceptable.

El término “solvato” según esta invención se debe entender como cualquier forma del tramadol o paracetamol en la que el compuesto tiene unido a él a través de una unión no covalente un solvente (lo más probablemente un solvente polar) especialmente incluyendo hidratos y alcoholatos, por ejemplo mono-hidrato.

El paracetamol que es el formador de co-cristal con tramadol es un fármaco muy interesante. También se conoce como acetaminofeno. Su nombre químico es N-(4-hidroxifenil)acetamida y también se describe como una sal fisiológicamente aceptable. Tiene una fórmula empírica de $C_8H_9NO_2$, y un punto de fusión de 169°C.



Paracetamol

Una realización muy preferida de la invención se refiere a un co-cristal según la invención, en donde el tramadol es tramadol racémico, (-)-tramadol o (+)-tramadol.

Como se ilustra en más detalle a continuación el tramadol como su racemato y sus enantiómeros (+)-tramadol y (-)-tramadol forma co-cristales con paracetamol. En general los co-cristales obtenidos tienen una estequiometría específica.

En otra realización preferida de la invención el co-cristal según la invención, se selecciona entre

- un co-cristal que comprende tramadol racémico bien como base libre o como su sal fisiológicamente aceptable y paracetamol;
- un co-cristal que comprende (-)-tramadol bien como base libre o como su sal fisiológicamente aceptable y paracetamol;
- un co-cristal que comprende (+)-tramadol bien como base libre o como su sal fisiológicamente aceptable y paracetamol;

ES 2 371 848 A1

- una mezcla enantiomérica de co-cristales que comprende (-)-tramadol bien como base libre o como su sal fisiológicamente aceptable y paracetamol y co-cristales que comprenden (+)-tramadol bien como base libre o como su sal fisiológicamente aceptable y paracetamol; o

- cualquiera de los co-cristales anteriores siendo solvato del co-cristal, preferiblemente hidrato o alcoholato del co-cristal, más preferiblemente el monohidrato del co-cristal.

En una realización preferida de la invención el co-cristal según la invención se selecciona entre

- un co-cristal que comprende tramadol racémico como sal de clorhidrato y paracetamol;
- un co-cristal que comprende (-)-tramadol como sal de clorhidrato y paracetamol;

En una realización muy preferida de estos co-cristales seleccionados la relación molecular entre tramadol y paracetamol es 1:1 o 2:1.

En otra realización muy preferida de estos co-cristales seleccionados la relación molecular entre tramadol (preferiblemente (rac)-tramadol·HCl) y paracetamol es 1:1.

En otra realización muy preferida de estos co-cristales seleccionados la relación molecular entre tramadol (preferiblemente (-)-tramadol; o (-)-tramadol·HCl) y paracetamol es 2:1.

Otra realización muy preferida de la invención se refiere a un co-cristal según la invención, que muestra una relación molecular entre tramadol (o (rac)-tramadol·HCl), paracetamol y agua de 1:1:1. Una realización preferida de esto se refiere a un co-cristal según la invención, que muestra una relación molecular entre tramadol·HCl, paracetamol y agua de 1:1:1 o (rac)-tramadol·HCl, paracetamol y agua de 1:1:1.

En una realización preferida el co-cristal con una relación molecular entre tramadol (o (rac)-tramadol·HCl), paracetamol y H₂O es 1:1:1 según la invención muestra un patrón de infrarrojos por transformada de Fourier (FTIR) con bandas de absorción a 3356,7 (m), 3302,8 (m), 2937,3 (m), 2678,6 (m br), 1669,18 (s), 1599,0 (m); 1553,8 (m), 1517,5 (s), 1256,7 (s), 1008,1 (m), 837,2 (m), 787,3 (m), y 702,5 (m) cm⁻¹.

En una realización preferida el co-cristal con un relación molecular entre tramadol (o (rac)-tramadol·HCl), paracetamol y H₂O es 1:1:1 según la invención tiene una celda unidad monoclinica con las siguientes dimensiones:

$$a = 13,20 \text{ \AA};$$

$$b = 12,17 \text{ \AA};$$

$$c = 17,08 \text{ \AA};$$

$$\beta = 110,63^\circ.$$

En una realización preferida del co-cristal con una relación molecular entre tramadol (o (rac)-tramadol·HCl), paracetamol y H₂O de 1:1:1 según la invención, el pico endotérmico estrecho del co-cristal correspondiente al punto de fusión tiene un inicio a 74,4°C.

En una realización preferida el co-cristal con una relación molecular entre tramadol (o (rac)-tramadol·HCl), paracetamol y H₂O de 1:1:1 según la invención, el co-cristal muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo con picos expresados en valores d en Å a 8,52, 6,07, 5,50, 5,38, 5,25, 4,87, 4,46, 4,37, 4,32, 4,07, 3,86, y 3,34.

En otra realización muy preferida de estos co-cristales seleccionados la relación molecular entre (-)-tramadol y paracetamol es 2:1. Una realización preferida de ésta se refiere a un co-cristal según la invención que muestra una relación molecular entre (-)-tramadol·HCl y paracetamol de 2:1.

En una realización preferida del co-cristal con una relación molecular entre (-)-tramadol (o (-)-tramadol·HCl) y paracetamol de 2:1 según la invención muestra un patrón de infrarrojos por transformada de Fourier (FTIR) con bandas de absorción a 3335,7 (m), 3244,2 (m, br), 2935,6 (m), 2685,5 (m br), 1676,6 (s), 1604,0 (m); 1579,9 (m), 1545,9 (m), 1514,5 (m), 1461,9 (m), 1316,6 (m), 1286,2 (m), 1172,4 (m), 1158,4 (m), 1140,7 (m), 1045,7 (s), 1003,8 (m), 939,2 (m), 838,3 (s), 788,9 (m), 779,0 (s), y 704,6 (s) cm⁻¹.

En una realización preferida el co-cristal con una relación molecular entre (-)-tramadol (o (-)-tramadol·HCl) y paracetamol de 2:1 según la invención muestra un pico endotérmico estrecho del co-cristal correspondiente al punto de fusión tiene un inicio a 113,9°C.

ES 2 371 848 A1

En una realización preferida el co-cristal con una relación molecular entre (-)-tramadol (o (-)-tramadol·HCl), y paracetamol de 2:1 según la invención muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo con picos expresados en valores d en Å a 10,46, 7,37, 6,38, 5,71, 5,60, 5,25, 4,92, 4,53, 4,30, 4,11, 3,86 y 3,68.

5 Otra realización de la presente invención se refiere a un proceso para la producción de un co-cristal según la invención como se ha descrito anteriormente que comprende los pasos de:

- (a) se añadieron tramadol, opcionalmente en forma de clorhidrato, y paracetamol a un recipiente en el que también se añade un primer solvente no acuoso;
- 10 (b) añadir agua con, o después, o antes de añadir el primer solvente no acuoso del paso (a) al recipiente;
- (c) opcionalmente añadir un segundo solvente no acuoso al recipiente;
- 15 (d) mezclar la solución/dispersión del paso (b) u opcionalmente el paso (c) a temperatura ambiente;
- (e) retirar por filtración los co-cristales resultantes.

20 Otra realización de la presente invención se refiere a un proceso para la producción de un co-cristal según la invención como se ha descrito anteriormente que comprende los pasos de:

- (a) se añadieron tramadol, opcionalmente en forma de clorhidrato, y paracetamol a un recipiente en el que también se añade un primer solvente no acuoso;
- 25 (b) añadir agua con, o después, o antes de añadir el primer solvente no acuoso del paso (a) al recipiente;
- (c) opcionalmente añadir un segundo solvente no acuoso al recipiente;
- 30 (d) mezclar la solución/dispersión del paso (b) u opcionalmente el paso (c) a temperatura ambiente;
- (e) extraer el disolvente o disolventes al vacío.

35 “Temperatura ambiente” se define aquí como una temperatura entre 20 y 25°C, siendo preferiblemente 20°C.

El primer y segundo solventes no acuosos utilizables en este proceso incluyen solventes orgánicos no acuosos, preferiblemente solventes orgánicos seleccionados entre acetonitrilo, acetato de etilo, acetona, acetato de isobutilo, 2-butanol, dimetilcarbonato, clorobenceno, butiléter, diisopropiléter, dimetilformamida, etanol, agua, hexano, isopropanol, metil-etil-cetona, metanol, metil t-butil-éter, 3-pentanona, tolueno y 1,1,1-tricloroetano, lo más preferiblemente solventes seleccionados entre acetonitrilo, o acetato de etilo.

La relación molecular entre tramadol y paracetamol del paso (a) está entre 4:1 a 1:4, preferiblemente de 3:1 a 1:3, más preferiblemente de 2:1 a 1:2, y lo más preferiblemente es 1:1.

45 Otra realización de la presente invención se refiere a un proceso para la producción de un co-cristal según la invención tal como se ha descrito anteriormente utilizando un reactor, preferiblemente un reactor de molino, más preferiblemente un reactor de molino de bola que comprende las etapas de:

- 50 (aa) añadir (rac)-tramadol·HCl o (-)-tramadol·HCl y paracetamol a un reactor en el que también se añade un disolvente para el reactor;
- (bb) mezclar la solución/dispersión de la etapa (aa) a temperatura ambiente;
- 55 (cc) extraer el disolvente al vacío.

El disolvente para el reactor que se puede utilizar en este proceso incluye disolventes orgánicos no acuosos, preferiblemente disolventes seleccionados entre acetonitrilo, acetato de etilo, acetona, acetato de isobutilo, 2-butanol, dimetilcarbonato, clorobenceno, butiléter, diisopropiléter, dimetilformamida, etanol, agua, hexano, isopropanol, metil etil cetona, metanol, metil t-butil éter, 3-pentanona, tolueno y 1,1,1-tricloroetano, pero también agua; o mezclas de los mismos. Lo más preferiblemente el disolvente para el reactor que se puede utilizar en este proceso incluye acetonitrilo, agua, metil isopropil cetona o acetato de etilo o mezclas de los mismos.

65 Las partes del co-cristal según la invención son fármacos bien conocidos con propiedades analgésicas usados algunas veces durante largo tiempo en el mundo. Debido a esto un objeto adicional de la presente invención es un medicamento que comprende un co-cristal según la invención.

ES 2 371 848 A1

De esta manera la invención también se refiere a un medicamento que comprende al menos un co-cristal según la invención como se ha descrito anteriormente y opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

La invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del co-cristal según la invención en un medio fisiológicamente aceptable.

La invención también se refiere a un medicamento que comprende al menos un co-cristal según la invención, tal como se ha descrito anteriormente, y opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables para el tratamiento del dolor, preferiblemente dolor agudo, dolor crónico, dolor neuropático, hiperalgesia, alodinia o dolor por cáncer, incluyendo neuropatía diabética o neuropatía diabética periférica y osteoartritis o fibromialgia.

La asociación entre dos principios activos en el mismo cristal muestra varias ventajas. Al estar unidos, con frecuencia se comportan como una única entidad química, facilitando de esta manera los tratamientos, formulación, dosis, etc. Además de eso, al ser tanto el tramadol como el paracetamol analgésicos activos estos co-cristales son muy útiles en el tratamiento del dolor, especialmente sin perder actividad/peso por la adición de contraiones farmacológicamente inútiles como en las sales sin API. Además los dos principios activos se complementan entre sí en el tratamiento especialmente del dolor, pero posiblemente también varias otras enfermedades o síntomas. De esta manera, los co-cristales según la invención combinan un gran número de ventajas sobre el estado de la técnica.

Otra ventaja es que la asociación de dos principios activos en una única especie parece permitir una mejor farmacocinética/farmacodinámica (PKPD) incluyendo también una mejor penetración en la barrera hematoencefálica, que ayuda en el tratamiento del dolor.

En general en la mayoría de las realizaciones en las que se usan los co-cristales de tramadol (por ejemplo, para el tratamiento del dolor) estos co-cristales se formularían en una formulación farmacéutica o un medicamento conveniente. De acuerdo con esto una ventaja deseable de un co-cristal de tramadol mostraría propiedades y características farmacéuticas mejoradas, especialmente cuando se compara con la base libre o el clorhidrato de tramadol. De esta manera, el co-cristal de tramadol según la invención, mostraría de forma deseable al menos una, preferiblemente más, de las siguientes características:

- tener un tamaño de partícula muy pequeño, por ejemplo de 300 μm o menor; o
 - estar y/o mantenerse esencialmente libre de aglomerados; o
 - ser menos o no muy higroscópico; o
 - ayudar a formular formulaciones de liberación controlada o de liberación inmediata; o
 - tener una gran estabilidad química; o
- si se da a un paciente
- disminuir la variabilidad inter- e intra-sujeto en niveles sanguíneos; o
 - mostrar una buena tasa de absorción (por ejemplo aumento en niveles en plasma o AUC); o
 - mostrar una concentración máxima en plasma alta (por ejemplo, C_{max}); o
 - mostrar tiempo disminuido para llegar a las concentraciones máximas de fármaco en plasma (t_{max}); o
 - mostrar cambios en la vida media del compuesto ($t_{1/2}$), en cualquier dirección que este cambio esté preferiblemente dirigido.

El medicamento o composiciones farmacéuticas 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 se puede producir por procedimientos estándar conocidos por el experto en la materia. El medicamento de la presente invención se puede por ejemplo administrar de forma parenteral, incluyendo inyección intramuscular, intraperitoneal, o intravenosa, o aplicación transmucosa o sublingual; o por vía oral, incluyendo administración como comprimidos, gránulos, cápsulas, pastillas, soluciones, suspensiones, emulsiones, aerosoles acuosos u oleaginosos, o como formas secas en polvo reconstituidas con un medio líquido.

Típicamente, los medicamentos según la presente invención pueden contener del 1-60% en peso de uno o más de los co-cristales como se definen aquí y del 40-99% en peso de una o más sustancias auxiliares (aditivos/excipientes).

Las composiciones de la presente invención también se pueden administrar de forma tópica o a través de un supositorio.

La dosis diaria para seres humanos y animales puede variar dependiendo de factores que tienen su base en las especies respectivas u otros factores, tal como edad, sexo, peso o grado de enfermedad y así sucesivamente. La dosis diaria para seres humanos está preferiblemente en el intervalo de 5 a 500 miligramos de tramadol a ser administrado durante una o varias tomas por día.

Un aspecto adicional de la invención se refiere al uso de un co-cristal según la invención como se ha descrito anteriormente para el tratamiento del dolor, preferiblemente dolor agudo, dolor crónico, dolor neuropático, hiperalgesia, alodinia o dolor por cáncer, incluyendo neuropatía diabética u osteoartritis o fibromialgia. Preferiblemente se proporciona este uso en forma de un medicamento o una composición farmacéutica según la invención como se ha descrito anteriormente.

Un aspecto adicional de la invención se refiere al uso de un co-cristal según la invención tal como se ha descrito anteriormente para la producción de un medicamento para el tratamiento del dolor, preferiblemente dolor agudo, dolor crónico, dolor neuropático, hiperalgesia, alodinia o dolor por cáncer, incluyendo neuropatía diabética u osteoartritis o fibromialgia.

Otro objeto de la presente invención es un método para el tratamiento del dolor, preferiblemente dolor agudo, dolor crónico, dolor neuropático, hiperalgesia, alodinia o dolor por cáncer, incluyendo neuropatía diabética u osteoartritis o fibromialgia, suministrando a un paciente en necesidad del mismo una cantidad suficiente de un co-cristal según la invención como se ha descrito anteriormente. Preferiblemente el co-cristal según la invención se suministra en una forma fisiológicamente adecuada como por ejemplo en forma de un medicamento o de una composición farmacéutica según la invención como se ha descrito anteriormente.

La presente invención se ilustra a continuación con la ayuda de las siguientes figuras y ejemplos. Estas ilustraciones se dan solamente a modo de ejemplo y no limitan la invención.

Breve descripción de las figuras

Figura 1:

Análisis por calorimetría diferencial de barrido (DSC) del co-cristal tramadol·HCl-paracetamol-H₂O 1:1:1.

Figura 2:

Análisis termogavimétrico (TGA) del co-cristal tramadol·HCl-paracetamol-H₂O 1:1:1.

Figura 3:

Patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) del co-cristal tramadol·HCl-paracetamol-H₂O 1:1:1.

Figura 4:

Contenidos de celda unidad del co-cristal tramadol·HCl-paracetamol-H₂O 1:1:1; obtenido mediante análisis de difracción de rayos X de monocristal (SCXRD) que muestra cuatro moléculas de cada uno de tramadol, paracetamol y H₂O en la celda unidad (programa usado: Mercury 1.4.2-CCDC, Cambridge).

Figura 5:

Análisis por calorimetría diferencial de barrido (DSC) del co-cristal (-)-tramadol·HCl-paracetamol 2:1.

Figura 6:

Análisis termogavimétrico (TGA) del co-cristal (-)-tramadol·HCl-paracetamol 2:1.

Figura 7:

Patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) del co-cristal (-)-tramadol·HCl-paracetamol 2:1.

Ejemplos

Ejemplo 1

5 *Co-cristal de tramadol-HCl-paracetamol-H₂O 1:1:1*

Proceso A

10 A un tubo de ensayo con agitación magnética que contenía tramadol-HCl (87 mg, 0,29 mmol) y paracetamol (44 mg, 0,29 mmol, 1 eq.) se añadió a temperatura ambiente acetato de etilo (0,3 mL) y dos gotas de agua. La mezcla se agitó 1 hora a temperatura ambiente. El sólido blanco se filtra con un embudo sinterizado nº 3 y se lava con 0,2 mL de acetato de etilo. Después de secar a temperatura ambiente al vacío, se obtuvo un co-cristal de tramadol-HCl-paracetamol-H₂O 1:1:1 como un sólido blanco (125 mg, rendimiento del 92%).

15 Proceso B

A un tubo de ensayo con agitación magnética que contenía tramadol-HCl (87 mg, 0,29 mmol) y paracetamol (44 mg, 0,29 mmol, 1 eq.) se añadió a temperatura ambiente ACN (0,2 mL) y dos gotas de agua (disolución completa). Se añadió lentamente acetato de etilo (1 mL) y la mezcla se sembró con cristales previamente obtenidos de la misma forma (obtenidos mediante el proceso A) y se agitaron 1 hora a temperatura ambiente. El sólido blanco, filtrado con un embudo sinterizado nº 3 y secado a temperatura ambiente al vacío, proporcionó el co-cristal tramadol-HCl-paracetamol-H₂O 1:1:1 como un sólido blanco (97 mg, rendimiento del 71%).

25 Proceso C

A un recipiente de 100 mL con agitación magnética que contenía tramadol-HCl (7,31 g, 24,39 mmol) y paracetamol (3,69 g, 24,39 mmol, 1 eq.) se añadió a temperatura ambiente 25 mL de acetato de etilo. A esta suspensión, se añadió H₂O (2 mL, 111,1 mmol, 4,55 eq.) gota a gota y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Tras la adición la mezcla estaba ligeramente turbia y, después de 10 minutos de agitación, cristalizó un sólido blanco. A continuación, la mezcla se agitó 1 hora a temperatura ambiente.

El sólido blanco se filtra con un embudo sinterizado nº 3 y se lava con 3 mL de acetato de etilo. Después de secar a temperatura ambiente al vacío, se obtuvo un co-cristal de tramadol-HCl-paracetamol-H₂O 1:1:1 como un sólido blanco (10,25 g, rendimiento del 90%).

35 Proceso D

Preparación a través de molienda asistida con disolvente

40 Se cargó un reactor de molino de bola de acero inoxidable de 1,5 ml con dos bolas de acero de 5 mm, clorhidrato de (*rac*)-tramadol (101 mg, 0,34 mmol), paracetamol (51 mg, 0,34 mmol, 1 eq) y algunas gotas de disolvente (1 gota de H₂O o 1 gota de acetato de etilo (AcOEt) + 1 gota de H₂O o 1 gota de metil isopropil cetona (MIK) + 1 gota de H₂O). El reactor se agitó a 30 Hz durante 45 minutos. Se extrajeron las trazas de disolvente al vacío obteniendo un co-cristal de (*rac*)-tramadol-HCl-paracetamol-H₂O (1:1:1) como un sólido blanco (rendimiento cuantitativo).

45 *Caracterización del co-cristal*

El co-cristal de tramadol-HCl-paracetamol-H₂O (1:1:1) obtenido según el ejemplo 1 se caracterizó completamente mediante ¹H-RMN, FTIR, difracción de rayos X en polvo (XPRD), análisis de Karl-Fisher, DSC y TG (ver por ejemplo las figuras 1 a 3) y también análisis de difracción de rayos X de monocristal (ver la figura 4).

¹H RMN

55 Los análisis de resonancia magnética nuclear de protón se registraron en dimetilsulfóxido deuterado (D6-DMSO) en un espectrómetro Varian Mercury 400, equipado con una sonda de banda ancha ATB 1H/19F/X de 5 mm. Los espectros se adquirieron disolviendo 5-10 mg de muestra en 0,6 mL de solvente deuterado.

60 El espectro de ¹H RMN en D6-DMSO a 400 MHz muestra picos a 9,66 (s, 1H); 9,55 (s br, 1H); 9,12 (s, 1H); 7,36-7,28 (m, 2H); 7,25 (t, *J* = 8,2 Hz, 3H); 7,08-7,03 (m, 2H); 6,78 (dd, *J* = 2,3 Hz, *J* = 8,2 Hz, 1H); 6,70-6,61 (m, 2H); 5,08 (s, -OH, 1H); 3,74 (s, O-CH₃, 3H); 2,89-2,75 (m, 1H); 2,63-2,56 (m, N-CH₃, 3H); 2,46-2,41 (m, N-CH₃, 3H); 2,42-2,31 (m, 1H); 2,27-2,15 (m, 1H); 1,95 (s, 3H); 1,94-1,87 (m, 1H); 1,83-1,30 (m, 7H).

IR

65 Los espectros de FTIR se registraron usando un Thermo Nicolet Nexus 870 FT-IR, equipado con un sistema de separador de haces de KBr, un láser He-Ne de 35 mW como fuente de excitación y un detector DTGS KBr. Los espectros se adquirieron en 32 barridos a una resolución de 4 cm⁻¹.

ES 2 371 848 A1

La muestra (aglomerado de KBr) muestra un espectro de infrarrojos por transformada de Fourier con bandas de absorción a 3356,7 (m), 3302,8 (m), 2937,3 (m), 2678,6 (m br), 1669,18 (s), 1599,0 (m); 1553,8 (m), 1517,5 (s), 1256,7 (s), 1008,1 (m), 837,2 (m), 787,3 (m), 702,5 (m) cm^{-1} .

5 DSC (Figura 1)

Los análisis de DSC se registraron con un Mettler DSC822°. Se pesó una muestra de 0,8580 mg en un crisol de aluminio de 40 μL con una tapa perforada y se calentó, en nitrógeno (50 mL/min), a 10°C/min de 30 a 200°C.

- 10 El nuevo tipo de cristal de la presente invención se caracteriza en que el pico endotérmico correspondiente al punto de fusión tiene un inicio a 74,43°C (entalpía de fusión -135,43 J/g), medido por análisis de DSC (10°C/min) (ver la figura 1).

TGA (Figura 2)

- 15 Los análisis termogravimétricos se registraron en un analizador termogravimétrico Mettler TGA/SDTA851°. Se pesó una muestra de 6,0396 mg en un crisol de aluminio de 70 μL con una tapa perforada y se calentó a 10°C/min de 30 a 200°C, en nitrógeno (50 mL/min).

- 20 El análisis por TGA de la forma cristalina según la invención muestra una pérdida de peso del 3,86% entre 50°C y 200°C: peso de 1 molécula de H_2O (ver la figura 2).

Karl Fisher

- 25 El análisis de Karl Fisher se registró con un Metrohm 787 KF Trinito. El análisis de una muestra de 194 mg se llevó a cabo usando los siguientes reactivos: Hydranal-Composite 5 (Riedel de Haën Ref. 34081), Hydranal Methanol Rapad (Riedel de Haën Ref. 37817) e Hydranal Water Standard 10.0 (Riedel de Haën Ref. 34849 usada para calcular el factor).

- 30 El análisis de Karl Fisher de la forma cristalina según la invención muestra un 3,8% de agua como se espera para un monohidrato.

XRPD: Patrón de difracción de rayos X en polvo (Figura 3)

- 35 El análisis de XRPD se realizó usando un difractómetro Philips X'Pert con radiación Cu K_α en geometría Bragg-Brentano. El sistema está equipado con un detector proporcional. Los parámetros de medida fueron como sigue: el rango de 2θ fue de 3° a 39° a una velocidad de barrido de 1,8° por minuto.

40

(Tabla pasa a página siguiente)

45

50

55

60

65

ES 2 371 848 A1

La lista de picos seleccionados, medidos en una muestra de la evaporación de una solución en acetonitrilo, acetato de etilo y agua, son como sigue (sólo se indican picos con intensidad relativa mayor del 1 %) (ver la figura 3):

	2θ (°)	d (Å)	I (%)
5	9,18	9,63	8
	10,38	8,52	84
	14,59	6,07	41
10	16,13	5,50	29
	16,48	5,38	100
	16,88	5,25	35
	18,22	4,87	59
15	18,65	4,76	3
	19,24	4,61	12
	19,90	4,46	28
20	20,33	4,37	18
	20,54	4,32	44
	20,81	4,27	13
	21,11	4,21	7
25	21,46	4,14	11
	21,82	4,07	19
	22,22	4,00	5
	22,64	3,93	8
30	23,06	3,86	49
	23,46	3,79	7
	24,62	3,62	2
	25,28	3,52	5
35	25,71	3,47	7
	26,18	3,40	9
	26,35	3,38	8
	26,65	3,34	17
40	27,07	3,29	4
	28,36	3,15	6
	28,91	3,09	3
	29,36	3,04	2
45	30,37	2,94	4
	31,01	2,88	2
	31,40	2,85	3
	32,65	2,74	1
50	35,09	2,56	1
	35,43	2,53	2
	35,98	2,50	2
55	37,15	2,42	2

SCXRD: Análisis de difracción de rayos X de monocristal (Figura 4)

Se determinó la estructura cristalina por los datos de difracción de rayos X de monocristal. El cristal incoloro (0,38 × 0,31 × 0,13 mm) usado se obtuvo por evaporación de una solución en acetonitrilo, acetato de etilo y agua de cantidades equimolares de clorhidrato de tramadol y paracetamol.

El análisis se realizó a temperatura ambiente usando un difractómetro Bruker Smart Apex con radiación de grafito monocromado Mo K α equipado con un detector CCD.

ES 2 371 848 A1

Los datos se recogieron usando barridos ϕ y ω (programa usado: SMART 5.6). No se observó decaimiento significativo de las intensidades estándar. Se aplicaron reducción de datos (Lorentz y correcciones de polarización) y corrección de absorción (programa usado: SAINT 5.0).

- 5 La estructura se resolvió con métodos directos y se llevó a cabo refinamiento de mínimos cuadrados de F_o^2 frente a todas las intensidades medidas (programa usado: SHELXTL -NT 6.1). Se refinaron todos los átomos no hidrógeno con parámetros de desplazamiento anisotrópico, excepto el oxígeno de la molécula de agua desordenada.

Datos estructurales relevantes:

10

Sistema cristalino	Monoclínico
Grupo espacial	$P2_1/n$
a (Å)	13,1965(8)
b (Å)	12,1702(8)
c (Å)	17,0828(11)
β (°)	110,631(1)
Volumen (Å ³)	2567,6(3)
Z	4
D calc. (Mg/m ³)	1,213
N. de refl.	6260
Refl. con $I > 2\sigma(I)$	4100
R ($I > 2\sigma(I)$)	0,0558

15

20

25

30

La estructura cristalina se muestra en la figura 4 (los átomos de hidrógeno se han omitido por claridad; se muestran las dos posiciones desordenadas del oxígeno de la molécula de agua).

La simulación del difractograma de XRPD de los datos de monocristal da un diagrama casi idéntico al experimental presentado anteriormente.

35

Ejemplo 2

Co-cristal de (-)-tramadol·HCl-paracetamol (2:1)

40

Proceso para obtener un co-cristal de (-)-tramadol·HCl-paracetamol (2:1)

Ejemplo 2a

45

Preparación a través de molienda asistida con disolvente

Se cargó un reactor de molino de bola de acero inoxidable de 1,5 ml con dos bolas de acero de 5 mm, clorhidrato de (-)-tramadol (78 mg, 0,26 mmol), paracetamol (20 mg, 0,13 mmol, 1 eq) y una gota de acetonitrilo (ACN). El reactor se agitó a 30 Hz durante 45 minutos. Se extrajeron las trazas de disolvente al vacío obteniendo un co-cristal de (-)-tramadol·HCl-paracetamol (2:1) como un sólido blanco (rendimiento cuantitativo).

50

Ejemplo 2b

A través de cristalización

55

A un tubo de ensayo con agitación magnética que contenía (-)-tramadol·HCl (64 mg, 0,22 mmol) y paracetamol (16 mg, 0,11 mmol, 1 eq.) se añadió a tolueno (0,8 mL) a temperatura ambiente. La suspensión resultante se agitó durante 6 h a temperatura ambiente. El sólido blanco, filtrado con un embudo sinterizado n° 3 y secado a temperatura ambiente al vacío, proporcionó (-)-tramadol·HCl-paracetamol (2:1) cristalino como un sólido blanco (41 mg, 51% de rendimiento).

60

¹H NMR

Los análisis de resonancia magnética nuclear de protón se registraron en dimetilsulfóxido deuterado (D6-DMSO) en un espectrómetro Varian Mercury 400, equipado con una sonda de banda ancha ATB 1H/19F/X de 5 mm. Los espectros se adquirieron disolviendo 5-10 mg de muestra en 0,6 mL de solvente deuterado.

65

ES 2 371 848 A1

El espectro de ^1H RMN en d_6 -dimetilsulfóxido a 400 MHz muestra picos a 9,77-9,48 (m, $1\text{H}+0,5\text{H}_{\text{PCT}}$); 9,12 (s, $0,5\text{H}_{\text{PCT}}$); 7,36-7,28 (m, 1H_{PCT}); 7,25 (t, $J = 8,2$ Hz, 1H); 7,08-7,03 (m, 2H); 6,78 (dd, $J = 2,3$ Hz, $J = 8,2$ Hz, 1H); 6,70-6,61 (m, 1H_{PCT}); 5,08 (s, $-\text{OH}$, 1H); 3,74 (s, $\text{O}-\text{CH}_3$, 3H); 2,89-2,75 (m, 1H); 2,63-2,56 (m, $\text{N}-\text{CH}_3$, 3H); 2,46-2,41 (m, $\text{N}-\text{CH}_3$, 3H); 2,42-2,31 (m, 1H); 2,27-2,15 (m, 1H); 1,95 (s, $1,5\text{H}_{\text{PCT}}$); 2,02-1,90 (m, 1H); 1,82-1,31 (m, 7H).

IR

Los espectros de FTIR se registraron usando un Thermo Nicolet Nexus 870 FT-IR, equipado con un sistema de separador de haces de KBr, un láser He-Ne de 35 mW como fuente de excitación y un detector DTGS KBr. Los espectros se obtuvieron en 32 barridos a una resolución de 4 cm^{-1} .

La muestra (aglomerado de KBr) muestra un espectro de infrarrojos por transformada de Fourier con bandas de absorción a 3335,7 (m), 3244,2 (m br), 2935,6 (m), 2685,5 (m br), 1676,6 (s), 1604,0 (m), 1579,9 (m), 1545,9 (m), 1514,5 (m), 1461,9 (m), 1316,6 (m), 1286,2 (m), 1172,4 (m), 1158,4 (m), 1140,7 (m), 1045,7 (s), 1003,8 (m), 939,2 (m), 838,3 (s), 788,9 (m), 779,0 (s), 704,6 (s) cm^{-1} .

DSC

Los análisis de DSC se registraron con un Mettler DSC822°. Se pesó una muestra de 3,5600 mg en un crisol de aluminio de $40\text{ }\mu\text{L}$ con una tapa perforada y se calentó, en nitrógeno (50 mL/min), a 10°C/min de 30 a 300°C .

El nuevo tipo de cristal de la presente invención se caracteriza en que el pico endotérmico correspondiente al punto de fusión tiene un inicio a $113,89^\circ\text{C}$ (entalpía de fusión $-82,98\text{ J/g}$), medido por análisis de DSC (10°C/min) (ver la figura 5).

TG

Los análisis termogravimétricos se registraron en un analizador termogravimétrico Mettler TGA/SDTA851°. Se pesó una muestra de 5,2986 mg en un crisol de aluminio de $70\text{ }\mu\text{L}$ con una tapa perforada y se calentó a 10°C/min de 30 a 200°C , en nitrógeno (50 mL/min).

El análisis por TG de la forma cristalina según la invención no muestra una pérdida significativa de peso (ver la figura 6).

SCXRD: Análisis de difracción de rayos X en polvo

Se realizó un análisis XRPD utilizando un difractómetro Philips X'Pert con radiación Cu K_α en geometría de Bragg-Brentano. El sistema está equipado con un detector de detector monodimensional de múltiples tiras y tiempo real. Los parámetros de medición fueron los siguientes: el intervalo de 2θ fue de 3° a 40° a una velocidad de rastreo de $19,7^\circ$ por minuto (véase la figura 7).

(Tabla pasa a página siguiente)

ES 2 371 848 A1

Lista de los picos seleccionados (descripción basada en el difractograma 40_003, medido en una muestra a partir de la evaporación de una solución en acetonitrilo, acetato de etilo y agua) (sólo se indican los picos con una intensidad relativa mayor que un 1%):

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

2θ (°)	d (Å)	I (%)
8,45	10,46	34
10,32	8,57	5
10,87	8,14	4
12,00	7,37	17
12,49	7,09	8
12,70	6,97	6
13,34	6,64	11
13,89	6,38	33
15,53	5,71	100
15,83	5,60	20
16,88	5,25	37
18,03	4,92	28
18,43	4,81	7
18,83	4,71	13
19,22	4,62	13
19,59	4,53	39
20,68	4,30	54
20,96	4,24	6
21,61	4,11	37
22,20	4,01	10
22,39	3,97	8
22,58	3,94	4
23,01	3,86	38
24,17	3,68	24
24,47	3,64	4
25,08	3,55	5
25,80	3,45	12
26,18	3,40	9
26,53	3,36	9
26,67	3,34	8
27,41	3,25	5
28,26	3,16	8
28,90	3,09	4
31,65	2,83	10
32,29	2,77	6
32,69	2,74	4
34,31	2,61	6
34,74	2,58	6
36,54	2,46	4
37,37	2,41	2

REIVINDICACIONES

1. Un co-cristal que comprende tramadol en forma de base libre o de su sal fisiológicamente aceptable y paracetamol.

2. El co-cristal según la reivindicación 1, en el que la proporción entre tramadol y paracetamol se elige de tal manera que si se compara con el tramadol solo o con una mezcla de tramadol y paracetamol como agentes activos

- la solubilidad del co-cristal aumenta; y/o
- la dosis-respuesta del co-cristal aumenta; y/o
- la eficacia del co-cristal aumenta; y/o
- la disolución del co-cristal aumenta; y/o
- la biodisponibilidad del co-cristal aumenta; y/o
- la estabilidad del co-cristal aumenta; y/o
- la higroscopia el co-cristal disminuye; y/o
- la diversidad de forma del co-cristal disminuye; y/o
- la morfología del co-cristal está modulada.

3. El co-cristal según cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, en el que el tramadol es tramadol racémico, (-)-tramadol o (+)-tramadol.

4. El co-cristal según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, seleccionado entre:

- un co-cristal que comprende tramadol racémico en forma de base libre o de su sal fisiológicamente aceptable y paracetamol;
- un co-cristal que comprende (-)-tramadol en forma de base libre o de su sal fisiológicamente aceptable y paracetamol;
- un co-cristal que comprende (+)-tramadol en forma de base libre o de su sal fisiológicamente aceptable y paracetamol;
- una mezcla enantiomérica de co-cristales que comprende (-)-tramadol en forma de base libre o de su sal fisiológicamente aceptable y paracetamol y co-cristales que comprenden (+)-tramadol en forma de base libre o de su sal fisiológicamente aceptable y paracetamol; o
- cualquiera de los cristales anteriores que son co-cristales de solvato, siendo preferiblemente co-cristales de hidrato o alcoholato, lo más preferiblemente siendo co-cristales de monohidrato.

5. El co-cristal según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que la relación molecular entre el tramadol y paracetamol es 1:1 ó 2:1.

6. El co-cristal según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, que muestra una relación molecular entre el tramadol, paracetamol y H₂O de 1:1:1.

7. El co-cristal según la reivindicación 6, **caracterizado** porque muestra un patrón de infrarrojo por transformada de Fourier con bandas de absorción a 3356 (m), 3302,8 (m), 2937,3 (m), 2678,6 (m br), 1669,18 (s), 1599,0 (m); 1553,8 (m), 1517,5 (s), 1256,7 (s), 1008,1 (m), 837,2 (m), 787,3 (m), y 702,5 (m) cm⁻¹.

8. El co-cristal según la reivindicación 6, **caracterizado** porque tiene una celda unidad monoclinica con las siguientes dimensiones:

$$a = 13,20 \text{ \AA};$$

$$b = 12,17 \text{ \AA};$$

$$c = 17,08 \text{ \AA};$$

$$\beta = 110,63^\circ.$$

5

9. Un co-cristal según la reivindicación 6, **caracterizado** porque el pico endotérmico estrecho correspondiente al punto de fusión tiene un inicio a 74,4°C.

10

10. Un co-cristal según la reivindicación 6, **caracterizado** porque muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo con picos expresados en valores d en Å a 8,52, 6,07, 5,50, 5,38, 5,25, 4,87, 4,46, 4,37, 4,32, 4,07, 3,86, y 3,34.

11. El co-cristal según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, que muestra una relación molecular entre el (-)-tramadol y paracetamol de 2:1.

15

12. El co-cristal según la reivindicación 11, **caracterizado** porque muestra un patrón de infrarrojo por transformada de Fourier con bandas de absorción a 3335,7 (m), 3244,2 (m br), 2935,6 (m), 2685,5 (m br), 1676,6 (s), 1604,0 (m), 1579,9 (m); 1545,9 (m), 1514,5 (m), 1461,9 (m), 1316,6 (m), 1286,2 (m), 1172,4 (m), 1158,4 (m), 1140,7 (m), 1045,7 (s), 1003,8 (m), 939,2 (m), 838,3 (s), 788,9 (m), 779,0 (s), 704,6 (s) cm^{-1} .

20

13. Un co-cristal según la reivindicación 11, **caracterizado** porque el pico endotérmico estrecho correspondiente al punto de fusión tiene un inicio a 113,9°C.

25

14. Un co-cristal según la reivindicación 11, **caracterizado** porque muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo con picos expresados en valores d en Å a 10,46, 7,37, 6,38, 5,71, 5,60, 5,25, 4,92, 4,53, 4,30, 4,11, 3,86 y 3,68.

15. Proceso para la producción de un co-cristal según la reivindicación 1 que comprende los pasos de:

30

(a) se añadieron tramadol, opcionalmente en forma de clorhidrato, y paracetamol a un recipiente al que también se añade un primer solvente no acuoso;

(b) añadir agua bien con, o después, o antes de añadir el solvente del paso (a) al recipiente;

35

(c) opcionalmente añadir un segundo solvente no acuoso al recipiente;

(d) mezclar la solución/dispersión del paso (b) u opcionalmente el paso (c) a temperatura ambiente;

(e) retirar por filtración los co-cristales resultantes.

40

16. Composición farmacéutica **caracterizada** porque comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del co-cristal según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 en un medio fisiológicamente aceptable.

45

17. Uso de un co-cristal según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 para la producción de un medicamento para el tratamiento del dolor, preferiblemente dolor agudo, dolor crónico, dolor neuropático, hiperalgesia, alodinia o dolor por cáncer, incluyendo neuropatía diabética o neuropatía diabética periférica y osteoartritis o fibromialgia.

50

55

60

65

Figura 1

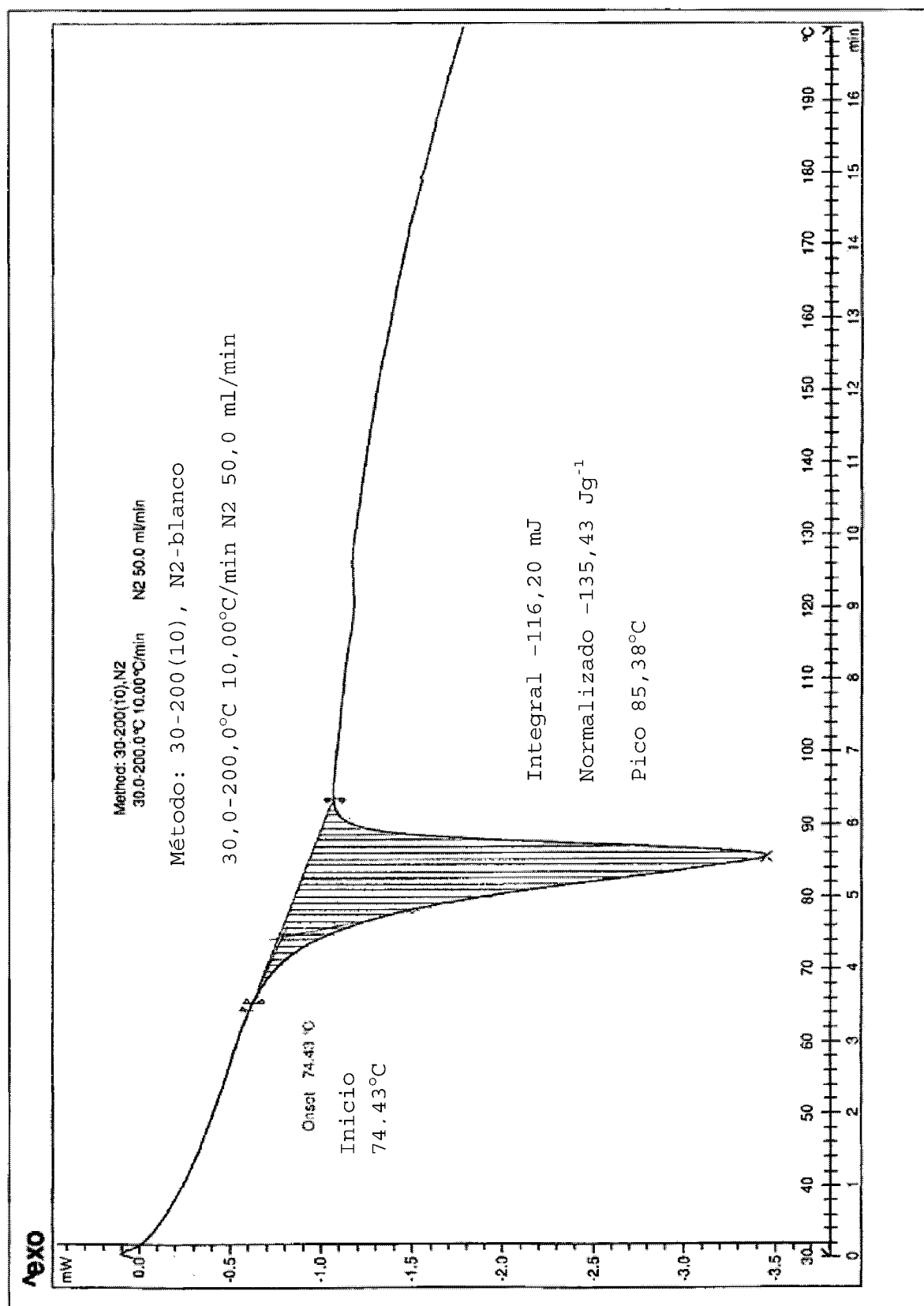


Figura 2

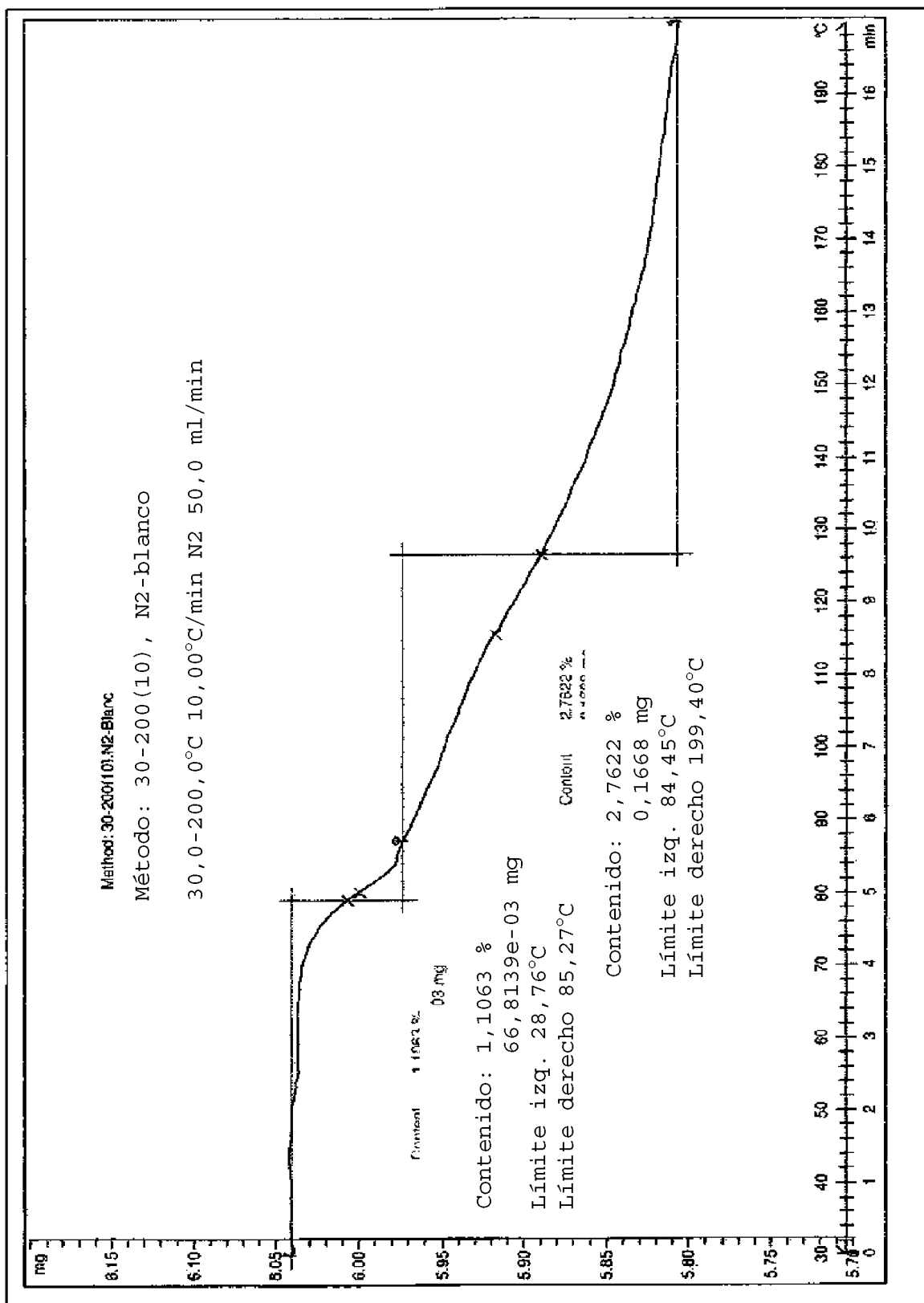


Figura 3

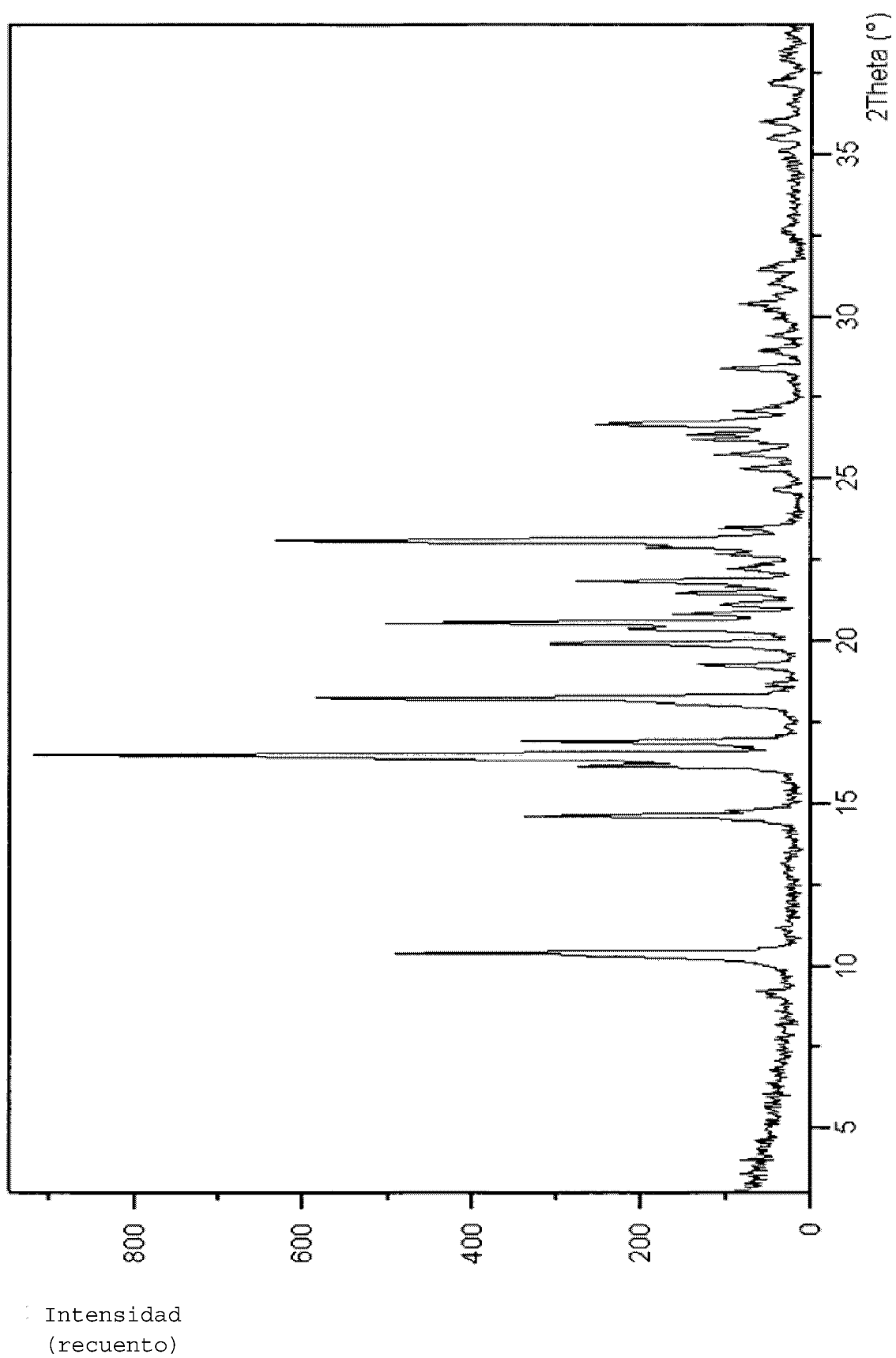


Figura 4

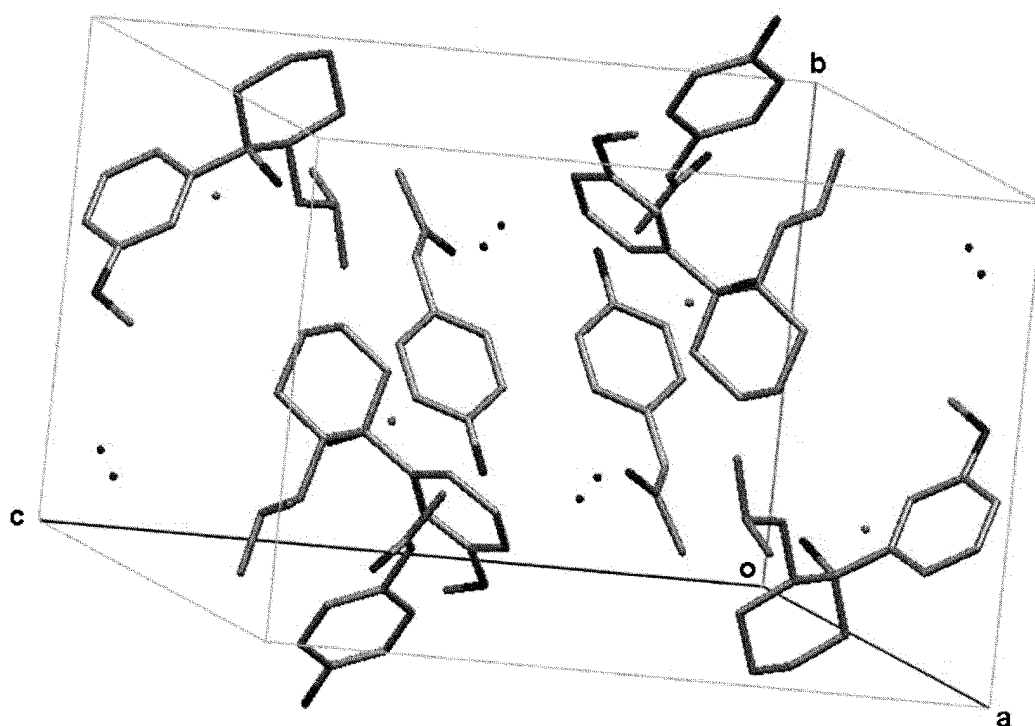


Figura 5

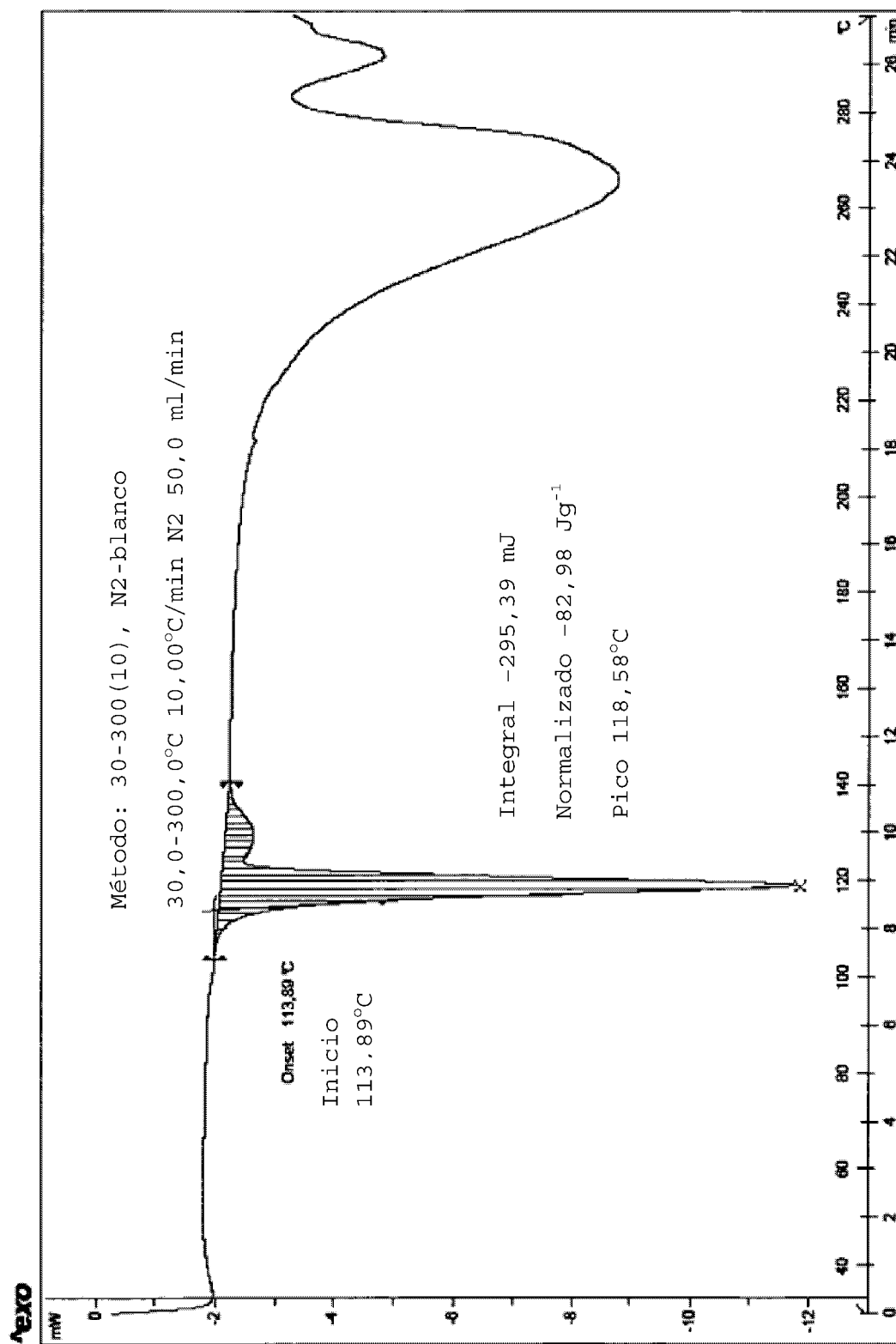


Figura 6

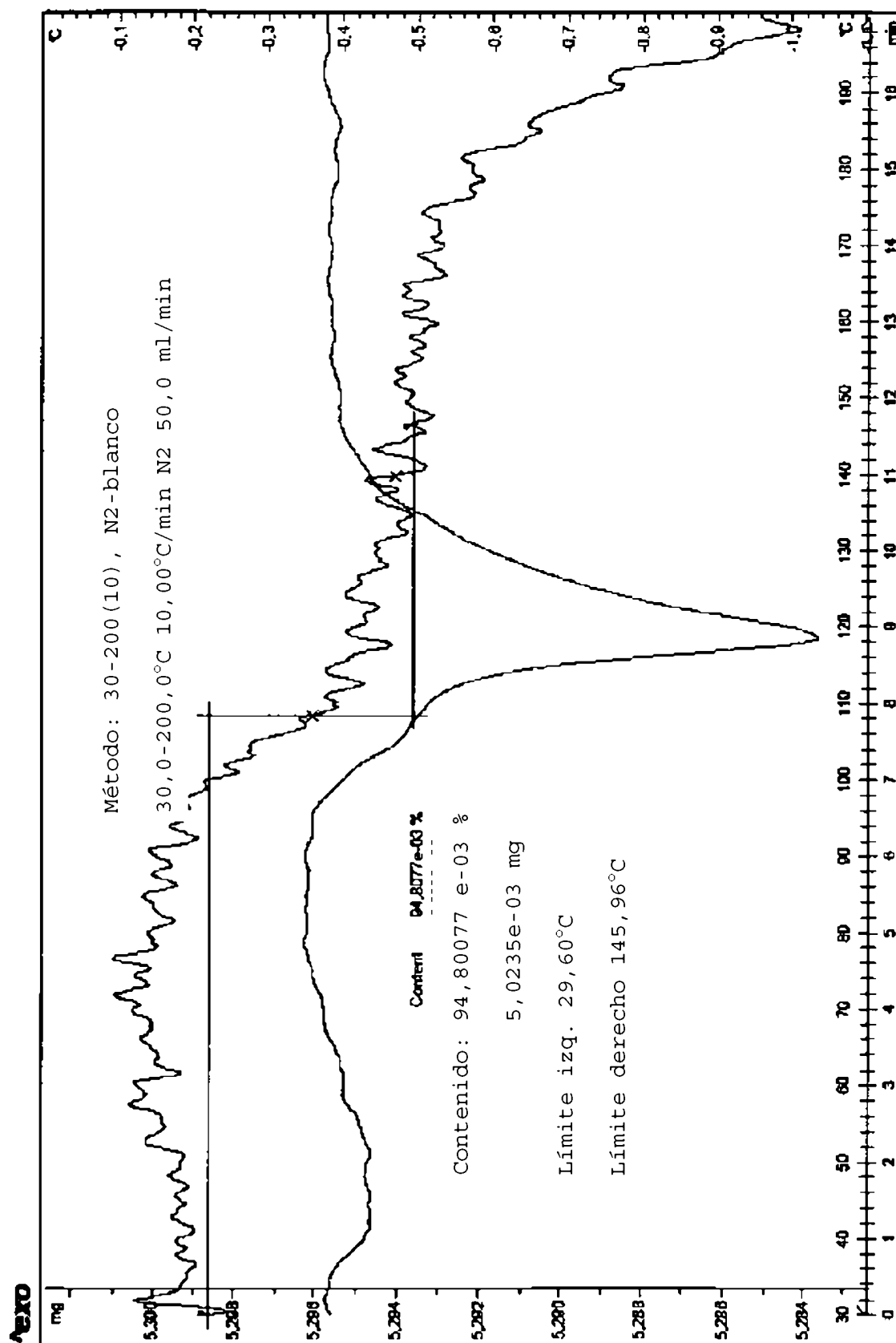
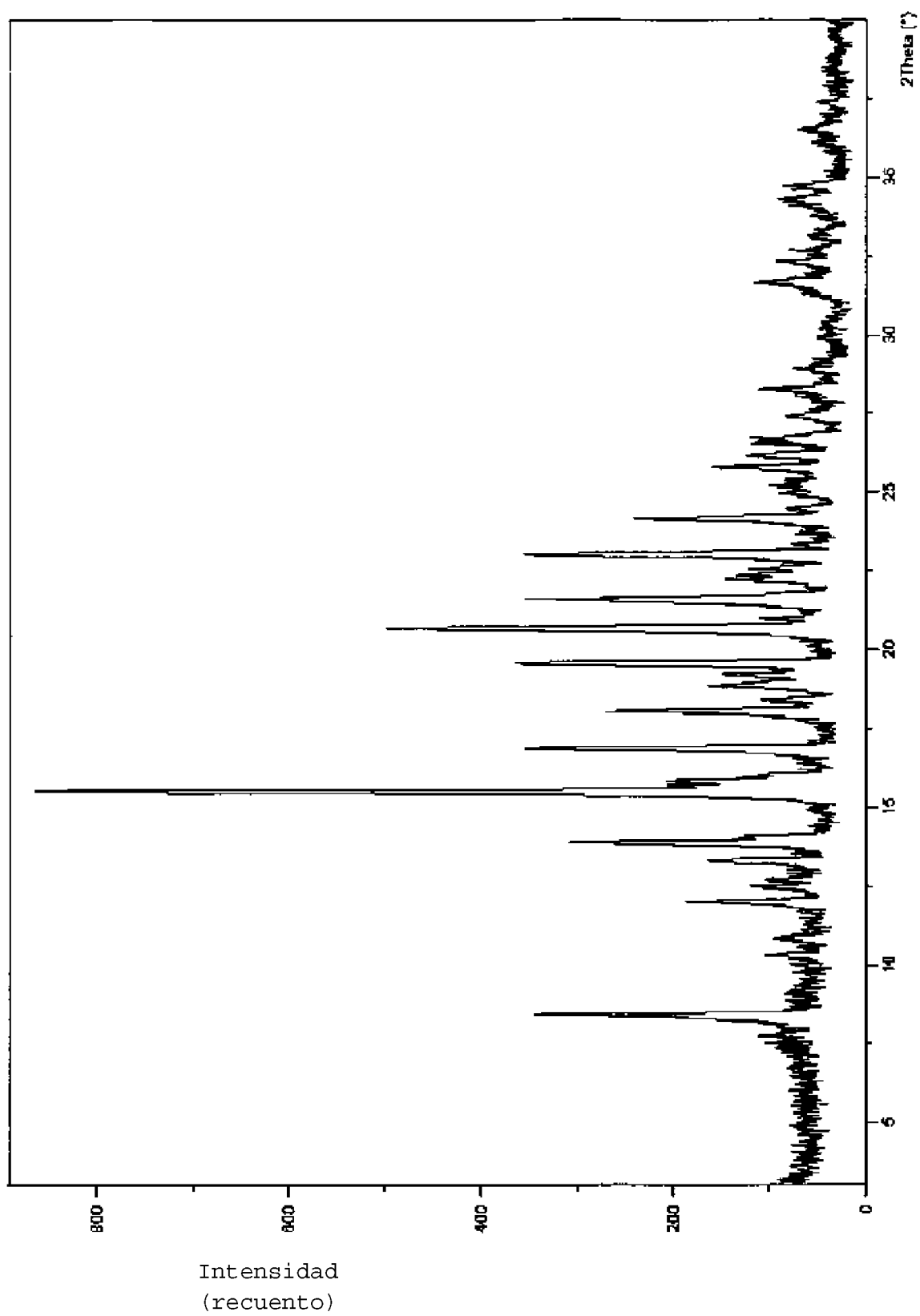


Figura 7





OFICINA ESPAÑOLA
DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

②① N.º solicitud: 201190040

②② Fecha de presentación de la solicitud: 16.12.2009

③② Fecha de prioridad: **16-12-2008**

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

⑤① Int. Cl.: Ver Hoja Adicional

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
X	WO 2008064854 A1 (GRÜNENTHAL GMBH) 05.06.2008, página 1, párrafos 1,2; página 4, párrafo 3; página 5, párrafos 1,3,4; reivindicación 15.	1-17
A	WO 2004078163 A2 (TRANSFORM PHARMACEUTICALS, INC. & UNIVERSITY OF SOUTH FLORIDA & THE REGENTS OF THE UNIVERSITY OF MICHIGAN & ZAWOROTKO, M.J.) 16.09.2004, reivindicaciones 1-2; página 418, figura 4; ejemplo 17, página 70.	1-17
A	EP 2123626 A1 (LABORATORIOS DEL DR. ESTEVE, S.A.) 25.11.2009, párrafos [0001],[0025]; reivindicaciones 1,5.	1
A	ALMARSSON, Ö. & ZAWOROTKO, M.J. "Crystal engineering of the composition Of pharmaceutical phases. Do pharmaceutical co-crystals represent a new path to improved medicines" Chemical Communications 2004, páginas 1889-1896. [Publicado en línea el 05.08.2004]. Ver página 1889, resumen; página 1893, columna 1, párrafo 2, esquema 3.	1

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
21.11.2011

Examinador
G. Esteban García

Página
1/4

CLASIFICACIÓN OBJETO DE LA SOLICITUD

A61K31/135 (2006.01)

A61K31/167 (2006.01)

A61P25/02 (2006.01)

A61P25/04 (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, TXTE, MEDLINE, BIOSIS, EMBASE, XPESP, NPL, PUBMED

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 21.11.2011

Declaración

Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)	Reivindicaciones 6-15	SI
	Reivindicaciones 1-5, 16-17	NO
Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)	Reivindicaciones	SI
	Reivindicaciones 1-17	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 2008064854 A1	05.06.2008

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

El objeto de la invención es un co-cristal que comprende **tramadol** en forma de base libre o de una sal fisiológicamente aceptable y **paracetamol**, un procedimiento para la obtención del mismo, una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente aceptable del co-cristal y el uso de éste para la fabricación de un medicamento para el tratamiento del dolor.

Novedad (Artículo 6.1 de la Ley de Patentes):

El documento D01 divulga diversas composiciones farmacéuticas que comprenden acetaminofén (paracetamol) y un componente derivado de tramadol en diversas proporciones, útiles para el tratamiento del dolor en general, y del dolor agudo y crónico, en particular (ver página 1, párrafo 1; reivindicación 15; página 5, párrafo 1). Estas composiciones presentan un efecto analgésico sinérgico y un perfil de efectos secundarios mejorado (ver página 1, párrafo 2). Además, las composiciones obtenidas mediante cocristalización de acetaminofén y un derivado de tramadol, que puede ser (+)-tramadol, (-)-tramadol, racémico o una sal del mismo (ver página 5, párrafos 3-4), poseen propiedades mejoradas respecto a las mezclas físicas de ambos componentes, como por ejemplo una mayor solubilidad (ver página 4, párrafo 3).

Por tanto, se considera que el objeto de las reivindicaciones **1-5, 16-17** no es nuevo respecto a lo divulgado en el documento D01.

Actividad inventiva (Artículo 8.1 de la Ley de Patentes):

Las reivindicaciones dependientes **6-10** y **12-14** recogen diversas propiedades físicas concretas de los cocristales de la invención, mientras que la reivindicación **11** se refiere al cocristal en el que la relación molecular concreta entre (-)-tramadol y paracetamol es 2:1. Se considera que dichas reivindicaciones no contienen características técnicas adicionales que en combinación con las características de las reivindicaciones de las que dependen pudieran cumplir con el requisito de actividad inventiva.

Por otro lado, la reivindicación **15** se refiere a un procedimiento para la producción de un co-cristal de tramadol y paracetamol mediante disolución de los compuestos y eliminación del disolvente, con participación opcional de un segundo disolvente. Se considera que dicho procedimiento es el habitualmente utilizado para la preparación de cristales o co-cristales de cualquier compuesto químico, por lo que forma parte de la práctica rutinaria del experto en la materia y, en consecuencia, carece de actividad inventiva.

En consecuencia, se considera que el objeto de las reivindicaciones **6-15** no presenta actividad inventiva respecto a lo divulgado en el documento D01.