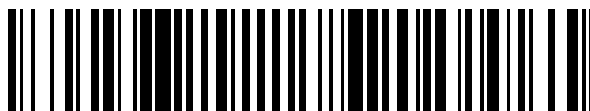


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 402 112**

51 Int. Cl.:

A61K 31/135 (2006.01)

A61K 31/415 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.04.2010** **E 10718472 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.01.2013** **EP 2488169**

54 Título: **Cocristales de tramadol y coxibs**

30 Prioridad:

16.10.2009 WO PCT/EP2009/007451

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
29.04.2013

73 Titular/es:

LABORATORIOS DEL DR. ESTEVE, S.A. (100.0%)
Av. Mare de Déu de Montserrat, 221
08041 Barcelona, ES

72 Inventor/es:

PLATA SALAMAN, CARLOS RAMÓN y
TESSON, NICOLÁS

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 402 112 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Cocristales de tramadol y coxibs

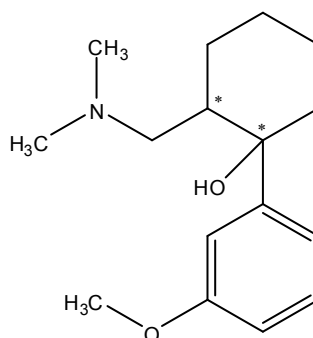
La presente invención se refiere a cocristales de tramadol y AINE, como los coxibs, a procedimientos para preparación de los mismos y a sus usos como medicamentos o en formulaciones farmacéuticas, más particularmente para el tratamiento del dolor.

El dolor es una respuesta compleja que se ha clasificado funcionalmente en componentes sensoriales, autónomos, motores y emocionales. El aspecto sensorial incluye información acerca de la ubicación del estímulo y la intensidad, mientras que el componente de adaptación puede considerarse que es la activación de la modulación del dolor endógeno y la planificación motora para las respuestas de escape. El componente emocional parece incluir la evaluación de lo desagradable del dolor y la amenaza del estímulo, así como también las emociones negativas desencadenadas por la memoria y el contexto del estímulo doloroso.

En general, las condiciones de dolor lo pueden dividir en crónico y agudo. El dolor crónico incluye dolor neuropático y dolor inflamatorio crónico, por ejemplo artritis, o dolor de origen desconocido, como fibromialgia. El dolor agudo generalmente sigue a una lesión del tejido no-neural, por ejemplo daño en tejidos por cirugía o inflamación, o migraña.

Se conocen muchos fármacos que son útiles en el tratamiento o la gestión del dolor. Los opioides con frecuencia se usan como analgésicos en el dolor. Los derivados de la morfina están indicados para el tratamiento del dolor moderado o agudo en seres humanos. El efecto analgésico se obtiene a través de su acción sobre los receptores morfínicos, preferentemente los receptores μ . Entre estos derivados de morfina se pueden mencionar morfina, codeína, petidina, dextropropoxifenometadona, lenefopan y otros.

Uno de los derivados morfínicos que ha mostrado muy buenos resultados cuando se administra por vía oral, y que se encuentra ampliamente comercializado es el 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 fórmula siguiente:



Tramadol

Esta estructura muestra dos centros quirales diferentes y, por tanto, puede existir en diferentes diastereoisómeros entre los cuales el tramadol es el *cis*-diastereoisómero: (1*R*, 2*R*), o (1*S*, 2*S*), ambos también conocidos como (+)-tramadol y (–)-tramadol y los dos contribuyen de diferentes formas a su actividad.

Por la técnica parece que este compuesto no es ni completamente de tipo opioide, ni de tipo no-opioide. En algunos estudios se ha demostrado que el tramadol es un agonista opioide, mientras que las experiencias clínicas indican que carece de muchos de los efectos secundarios típicos de los agonistas opiodes, por ejemplo depresión respiratoria, estreñimiento o tolerancia.

Debido a sus desventajas, los opioides no siempre pueden administrarse repetidamente o a dosis más altas como analgésicos para tratar el dolor. Los efectos secundarios de los opioides se conocen en la técnica, incluidos en por ejemplo, J. Jaffe en "Goodman and Gilman's, The Pharmacological Basis of Therapeutics", 8ª edición; Gilman y col.; Pergamon Press, New York, 1990, Capítulo 22, páginas 522–573.

En consecuencia se ha propuesto combinar los opioides con otros fármacos que no son agentes analgésicos opioides, con el fin de disminuir la cantidad de opioides necesaria para producir un grado equivalente de analgesia. Entre estas combinaciones, se ha comunicado que la asociación de tramadol con fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) son de particular interés (documento EP–0 546 676). El documento WO 2008/08567 divulga un cocrystal de celecoxib (un AINE) y nicotinamida.

Por lo tanto, el objetivo de la presente invención era proporcionar medios nuevos para mejorar las propiedades del tramadol, especialmente con respecto al tratamiento del dolor, ofreciendo nuevas formas de tramadol candidatos a fármaco.

Las mejoras/ventajas especialmente deseables de la nueva forma candidata a ser un fármaco incluirían:

- 5 • mejora de las propiedades fisicoquímicas con el fin de facilitar la formulación, la fabricación o para potenciar la absorción y/o la biodisponibilidad:

por lo tanto
- ser más activo en comparación con el tramadol base o la sal clorhidrato; o
- 10 • proporcionar una forma de tramadol con un agente activo adicional que tenga un efecto farmacológico beneficioso en sí mismo, lo que permite una relación dosis/peso altamente eficaz del principio activo final o pareja
- permitir el uso de una dosis terapéutica más baja ya sea de tramadol o el agente activo adicional, un AINE – el coxib –, o de ambos;
- 15 • tener un efecto sinérgico a través de la combinación de tramadol y el agente activo adicional, un AINE – el coxib –, en la misma nueva forma candidata a fármaco; o

adicionalmente
- no tener o tener atenuado el sabor amargo del tramadol;
- ser de fácil obtención, de fácil fabricación o
- permitir más flexibilidad en la formulación, o facilitar su formulación,
- 20 • ser altamente soluble, lo que permite mejores índices de disolución, especialmente si se disuelve en un entorno fisiológico acuoso, o
- mejorar la estabilidad del cocrystal en comparación con la mezcla física de Tramadol/Agente Activo (un AINE – el coxib –) en la misma proporción;
- permitir nuevas vías de administración;
- 25 también
- permitir, en caso de ser necesario, combinar tramadol con un agente activo químico normalmente no compatible en la misma formulación o incluso en contacto inmediato, sin tener que aislar el tramadol;
- o, por último
- 30 • minimizar/reducir los efectos secundarios, especialmente los efectos secundarios graves, asignados al tramadol.

Otras mejoras/ventajas deseables de la nueva forma candidata a fármaco incluirían ser activo en enfermedades o síntomas que son o se relacionan con el dolor y sus subtipos, en especial aquellos en los que el tratamiento actual es insuficiente, como ciática u hombro doloroso, o dolor relacionado con la sensibilización central (síndrome del dolor central).

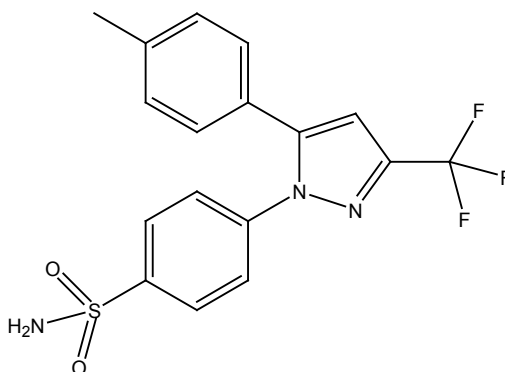
Más deseablemente, las nuevas formas candidatas a fármaco deberían combinar más de una, la mayoría de estas ventajas.

Este objetivo se logró proporcionando nuevos cocrisales de tramadol. Se encontró que el tramadol era capaz de formar cocrisales con AINE, como coxib, en especial con celecoxib. Estos cocrisales muestran propiedades mejoradas si se comparan con tramadol solo, y también buena actividad analgésica. Los cocrisales obtenidos de este modo tienen una estequiometría específica. Bajo la circunstancia adecuada, es también otra ventaja de estas nuevas formas sólidas candidatas a fármaco la posibilidad de alcanzar alguna modulación de los efectos farmacológicos. Aunque se ha reconocido que los API (siglas en inglés para Ingredientes Farmacéuticos Activos) como el tramadol forman polimorfos cristalinos, solvatos, hidratos y formas amorfas durante un número de años, existe poco conocimiento acerca de qué API formarán cocrisales. Los cocrisales son un tipo específico de forma cristalina que provee una nueva ruta para modular la forma API y, de este modo, modular las propiedades API. Los cocrisales contienen un API y al menos uno de otro componente que cristalizan juntos. La elección del otro componente ayuda a determinar si se formará un cocrystal y qué propiedades tendrá el cocrystal. Al igual que un

polimorfo, solvato, hidrato o forma amorfa de un API puede modular la estabilidad, la solubilidad y la higroscopicidad, un cocrystal puede modular esas mismas propiedades.

De este modo el objetivo principal de la presente invención es un cocrystal que comprenda tramadol ya sea como una base libre o como una sal fisiológicamente aceptable y al menos un AINE/coxib.

- 5 Los coxibs son AINE sumamente interesantes por ser los formadores de cocrystal con tramadol. Son inhibidores selectivos de la COX-2. El más importante de estos es el fármaco comercializado celecoxib. Su nombre químico es 4-[5-(4-metilfenil)-3-(trifluorometil)-pirazol-1-il]bencenosulfonamida. Su fórmula empírica es $C_{17}H_{14}F_3N_3O_2S$.



Celecoxib

Los AINE como los coxibs tienen actividad analgésica en una serie de síntomas de dolor. La base de su actividad es la inhibición de la ciclooxigenasa (COX), una de las dos actividades de la prostaglandina endoperoxido sintasa (PGHS). Es una enzima clave en la ruta de las prostaglandinas.

- 15 "La forma candidata a fármaco (de tramadol)" tal como se usa en el presente documento se define como cualquier forma (sal, cristal amorfo, solución, dispersión, mezcla etc.) que pueda tomar el tramadol que aún pueda ser formulada en una formulación farmacéutica que se utilice como un medicamento para tratar una enfermedad o un síntoma, en especial dolor.

- 20 "Cocrystal" tal como se usa en el presente documento se define como un material cristalino que comprende dos o más compuestos a temperatura ambiente (20 a 25°C, preferentemente 20°C), de los cuales por lo menos dos se mantienen juntos por interacción débil, en el que al menos uno de los compuestos es un formador de cocrystal. La interacción débil se define como una interacción que no es 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 además un formador de cocrystal no son cocrystal de acuerdo con la presente invención. No obstante, los cocrystal pueden incluir una o más moléculas de solvato en la red cristalina. Simplemente por razones de claridad, en el presente documento se debe destacar la distinción entre sal cristalina y cocrystal. Una unión de un API a otro compuesto formando una sal por medio de interacción iónica puede considerarse como un "compuesto" de acuerdo con la invención, pero no se puede considerar como dos compuestos por sí mismo.

- 30 En la literatura científica, actualmente existe algún debate sobre el uso adecuado del término cocrystal (véase, por ejemplo, Desiraju, *Cryst. Eng. Comm.*, 2003, 5(82), 466-467 y Dunitz, *Cryst. Eng. Comm.*, 2003, 5(91), 506). Un artículo reciente de Zawarotko (Zwarotko, *Cristal Growth & Design*, Vol. 7, No. 1, 2007, 4-9) proporciona una definición de cocrystal de acuerdo con la definición citada con anterioridad y, por lo tanto, también es una definición de "cocrystal" de acuerdo con la presente invención. De acuerdo con este artículo "un cocrystal es un cristal de múltiples componentes en el que todos los componentes son sólidos en condiciones ambientales cuando se encuentran en su forma pura. Estos componentes constan de una molécula o ion diana y uno o más formador(es) de cocrystal molecular; cuando en un cocrystal, coexisten a un nivel molecular dentro de un monocristal".

"Formador de cocrystal" tal como se usa en el presente documento se define como una molécula que es un agente activo seleccionado de AINE/Coxibs, y con el cual el tramadol es capaz de formar cocrystal.

- 40 "Agentes activos" son API que muestran un efecto farmacéutico y, de este modo, se pueden identificar como farmacéuticamente activos. En un sentido más estrecho, esta definición abarca todos los API que están comercializados o en ensayo clínico para el tratamiento de enfermedades. "Los agentes activos con actividad analgésica" son API (Ingredientes Farmacéuticos Activos) que muestran eficacia en modelos de dolor en animales bien conocidos y, por lo tanto, se pueden identificar como analgésicos. En un sentido más estrecho esta definición abarca todos los API que están comercializados o en ensayo clínico para una indicación, incluida una indicación que está dentro de la definición de dolor, incluyendo también la migraña. Estas indicaciones podrían 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. Ejemplos de “agentes activos con actividad analgésica” incluye un AINE como celecoxib o tramadol y su N–desmetil–metabolito.

“La Asociación Internacional para el Estudio del dolor (IASP) define “dolor” como “una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada con daño tisular real o potencial, o descrito en términos de dicho daño (IASP, Clasificación del dolor crónico, 2ª Edición, IASP Press (2002), 210). Aún cuando el dolor siempre es subjetivo, sus causas o síndromes se pueden clasificar. Una clasificación para denominar los subtipos de dolor sería dividir el síndrome de dolor general en los subtipos de dolor agudo y crónico o, de acuerdo con la intensidad del dolor, en dolor leve, moderado e intenso. En otras definiciones el síndrome de dolor general también se divide en “nociceptivo” (causado por la activación de los nociceptores), “neuropático” (causado por el daño o malfuncionamiento del sistema nervioso) y dolor relacionado con la sensibilización central (síndrome de dolor central).

De acuerdo con la IASP “alodinia” se define como “un dolor debido a un estímulo que no provoca dolor normalmente” (IASP, Clasificación del dolor crónico, 2ª Edición, IASP Press (2002), 210). Aún cuando los síntomas de alodinia se asocian más probablemente como síntomas de dolor neuropático, este no es necesariamente el caso de modo que hay síntomas de alodinia no relacionados con el dolor neuropático, lo que convierte a la alodinia en algunas áreas más amplias que el dolor neuropático.

La IASP además traza la siguiente diferencia entre “alodinia”, “hiperalgesia” y “hiperpatía” (IASP, Clasificación del dolor crónico, 2ª Edición, IASP Press (2002), 212):

Alodinia	Umbral disminuido	El modo de respuesta y el estímulo difieren
Hiperalgesia	Respuesta incrementada	El índice de respuesta y el estímulo son iguales
Hiperpatía	Umbral elevado; respuesta incrementada	Índice de respuesta y estímulo pueden ser iguales o diferentes

De acuerdo con la IASP, “neuropatía” se define como “una lesión primaria o disfunción en el sistema nervioso” (IASP, Clasificación del dolor crónico, 2ª Edición, IASP Press (2002), 211). El dolor neuropático puede tener un origen central o periférico.

“Ciática” o “neuritis ciática” se define en la presente documento como un conjunto de síntomas que incluyen el dolor que proviene de la irritación del nervio ciático o de sus raíces,

“Hombro doloroso” o “capsulitis adhesiva” se define en el presente documento como un síntoma en el que el tejido conjuntivo que rodea la articulación del hombro o la propia cápsula del hombro está causando dolor crónico, de modo que se torna inflamada y rígida.

“Espondilitis anquilosante” o “Morbus Bechterew” es una artritis crónica, inflamatoria y una enfermedad autoinmunitaria. Afecta principalmente a las articulaciones en la columna vertebral y el sacroilium en la pelvis, ocasionando en última instancia la fusión de la columna vertebral.

“Dolor relacionado con la sensibilización central” / “síndrome de dolor central” se define dentro de la presente solicitud como una afección neurológica ocasionada por el daño o la disfunción del sistema nervioso central (SNC), que incluye el cerebro, el tronco encefálico y la médula espinal. Este síndrome puede deberse, entre otras cosas, accidente cerebrovascular, esclerosis múltiple, tumores, epilepsia, traumatismo cerebral o de la médula espinal o enfermedad de Parkinson.

“Dolor nociceptivo” se define como un tipo de dolor ocasionado por la activación de los nociceptores. Se puede dividir en dolor somático y visceral. “Dolor visceral” es el dolor que generalmente procede de los órganos, mientras que “dolor somático (profundo)” proviene de ligamentos, tendones, huesos, vasos sanguíneos, fascias y músculos.

En una realización del cocrystal de acuerdo con la invención, el o los AINE/coxibs se elige(n) de tal manera que si se comparan tanto con tramadol solo, como con una mezcla de tramadol y el o los correspondiente(s) agente(s) activo(s) coxib:

- la solubilidad del cocrystal se ha incrementado; y/o
- la respuesta de dosis del cocrystal se ha incrementado; y/o
- la eficacia del cocrystal se ha incrementado; y/o
- la disolución del cocrystal se ha incrementado; y/o
- la biodisponibilidad del cocrystal se ha incrementado; y/o

- la estabilidad del cocrystal se ha incrementado; y/o
- la higroscopicidad del cocrystal ha disminuido; y/o
- la diversidad de forma del cocrystal ha disminuido; y/o
- la morfología del cocrystal se ha moduladp.

5 “Mezcla de tramadol y el o los agente(s) activo(s) correspondiente(s)” se define como una mezcla del agente o agentes activos en cuestión (el AINE/coxib) con tramadol que es solo una mezcla física sin fuerzas de acoplamiento algunas entre los compuestos y, por lo tanto, tampoco incluye sales ni otro cocrystal.

En una realización adicional el AINE que es un Coxib se selecciona de celecoxib, etoricoxib, lumiracoxib, parecoxib, rofecoxib, valdecoxib y cimicoxib.

10 En una realización adicional del cocrystal de acuerdo con la invención, el AINE que es un coxib se selecciona de:

- Celecoxib,
- Etoricoxib,
- Lumiracoxib,
- Parecoxib,

15 - Rofecoxib,
 - Valdecoxib, o
 - Cimicoxib.

Otro aspecto muy preferido de la invención se refiere a un cocrystal de acuerdo con la invención en el que el AINE que es un coxib es celecoxib o sales del mismo.

20 Otra realización de la invención se refiere a un cocrystal de acuerdo con la invención en el que el tramadol es (–)–tramadol o (+)–tramadol o una sal del mismo.

Otra realización de la invención se refiere a un cocrystal de acuerdo con la invención en el que el tramadol es (rac)–tramadol o una sal del mismo.

25 Especialmente preferido es un compuesto farmacéutico que comprende tramadol y celecoxib, preferentemente un compuesto farmacéutico que comprende (rac)–tramadol·HCl y celecoxib.

Como se ilustra en mayor detalle a continuación, el tramadol, y en especial el racemato, forma cocristales con celecoxib. Generalmente, los cocristales obtenidos tienen una estequiometría específica que depende de la estructura de cada AINE formador de cocristales. En este caso específico del cocrystal entre (rac)–tramadol y celecoxib que es el formador de cocrystal la relación molecular entre tramadol y celecoxib es de 1 a 1.

30 El término “sal” deberá entenderse como que significa cualquier forma de tramadol o el AINE/coxib de acuerdo con la invención en el que este asuma una forma iónica o esté cargado y esté acoplado a un contraion (un catión o anión) o esté en solución. Con ello también debe entenderse complejos de tramadol o el AINE/coxib con otras moléculas e iones, en particular complejos que se formaron complejos a través de interacciones iónicas. Esto incluye también sales fisiológicamente aceptables.

35 Con el término “solvato” de acuerdo con la presente debe entenderse que significa cualquier forma del tramadol o AINE/coxib en la que el compuesto se ha unido al mismo mediante un enlace no covalente a otra molécula (más probable un disolvente polar), incluyendo especialmente hidratos y solvatos de alcohol, por ejemplo solvato de metanol.

En una realización adicional preferida de la invención, el cocrystal de acuerdo con la invención, se selecciona de

- 40 • un cocrystal que comprende (rac)–tramadol tanto como base libre o como una sal fisiológicamente aceptable y celecoxib;
- un cocrystal que comprende (+)–tramadol tanto como base libre o como una sal fisiológicamente aceptable y celecoxib;
- 45 • un cocrystal que comprende (–)–tramadol tanto como base libre o como una sal fisiológicamente aceptable y celecoxib; o preferentemente

- un cocrystal que comprende (rac)-tramadol·HCl (la sal de clorhidrato de tramadol) y celecoxib.

En una realización sumamente preferida de los cocrystal de acuerdo con la invención, el cocrystal se forma de (rac)-tramadol o como base libre o como una sal fisiológicamente aceptable y celecoxib y celecoxib, preferentemente de (rac)-tramadol·HCl y celecoxib.

- 5 En una realización sumamente preferida de estos cocrystal seleccionados, la relación molecular entre el (rac)-tramadol·HCl y celecoxib es 1:1.

En una realización preferida de un cocrystal con una relación molecular entre (rac)-tramadol·HCl y celecoxib de 1:1 de acuerdo con la invención, el cocrystal muestra un patrón de Difracción de Rayos X en Polvo con picos [2] en 7,1, 9,3, 10,2, 10,7, 13,6, 13,9, 14,1, 15,5, 16,1, 16,2, 16,8, 17,5, 18,0, 19,0, 19,5, 19,9, 20,5, 21,2, 21,3, 21,4, 21,8, 22,1, 22,6, 22,7, 23,6, 24,1, 24,4, 25,2, 26,1, 26,6, 26,8, 27,4, 27,9, 28,1, 29,1, 29,9, 30,1, 31,1, 31,3, 31,7, 32,5, 32,8, 34,4, 35,0, 35,8, 36,2 y 37,2 [°].

Los valores 2θ se obtuvieron usando radiación de cobre (Cu_{Kα1} 1,54060Å).

En una realización preferida de un cocrystal con una relación molecular entre (rac)-tramadol·HCl y celecoxib de 1:1 de acuerdo con la invención, el cocrystal muestra un patrón infrarrojo por Transformada de Fourier con bandas de absorción en 3481,6 (m), 3133,5 (m), 2923,0 (m), 2667,7 (m), 1596,0 (m), 1472,4 (m), 1458,0 (m), 1335,1 (m), 1288,7 (m), 1271,8 (m), 1168,7 (s), 1237,3 (m), 1168,7 (s), 1122,6 (s), 1100,9 (m), 1042,2 (m), 976,8 (m), 844,6 (m), 820,1 (m), 786,5 (m) 625,9 (m) cm⁻¹.

En una realización preferida de un cocrystal con una relación molecular entre (rac)-tramadol·HCl y celecoxib de 1:1 de acuerdo con la invención, el cocrystal tiene una celda unitaria ortorrómbica con las siguientes dimensiones:

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

En una realización preferida de un cocrystal con una relación molecular entre (rac)-tramadol·HCl y celecoxib de 1:1 de acuerdo con la invención, el pico endotérmico agudo del cocrystal que corresponde al punto de fusión tiene un inicio a 164 °C.

Otra realización de la presente invención se refiere a un procedimiento para la producción de un cocrystal de acuerdo con la invención como se ha descrito con anterioridad, que comprende las etapas de:

- 30 (a) disolver o suspender un AINE, como un coxib, en un disolvente; opcionalmente calentando la solución o dispersión a una temperatura por encima de la temperatura ambiente y por debajo del punto de ebullición de la solución o dispersión;
- (b) disolver junto con, o después, o antes de la etapa (a) tramadol ya sea como una base libre o como una sal en un disolvente,
- (c) añadir la solución de (b) a una solución de (a) y mezclarlas;
- (d) enfriar la solución/dispersión mezclada de la etapa (c) hasta la temperatura ambiente;
- 35 (e) opcionalmente evaporar parte o todo el disolvente; y
- (f) recoger por filtración los cocrystal resultantes.

Otra realización de la presente invención se refiere a un procedimiento para la producción de un cocrystal de acuerdo con la invención según se ha descrito con anterioridad que comprende las etapas de :

- 40 (a) disolver o suspender un AINE, como un coxib, en un disolvente; opcionalmente calentar la solución o dispersión hasta una temperatura por encima de la temperatura ambiente y por debajo del punto de ebullición de la solución o dispersión;
- (b) disolver junto con, o después, o antes de la etapa (a) tramadol ya sea como una base libre o como una sal en un disolvente, opcionalmente combinado con la etapa (a) disolviendo tramadol ya junto con el AINE, como un coxib, en la etapa (a)
- 45 (c) opcionalmente añadir la solución de (b) a la solución de (a) y mezclarlos;
- (d) opcionalmente añadir un disolvente a la solución de (a), (b) o (c) y mezclarlos;

(e) enfriar la solución/dispersión mezclada de la etapa (a), (b), (c) o (d) hasta la temperatura ambiente o por debajo de la misma;

(f) opcionalmente evaporar parte o todo el disolvente; y

(g) recoger por filtración los cocrisales resultantes.

5 "Temperatura ambiente" se define en el presente documento como una temperatura entre 20 y 25°C, siendo preferentemente 20°C.

10 Los disolventes utilizables en estos procedimientos incluyen agua o disolventes orgánicos, preferentemente disolventes seleccionados de acetona, acetato de isobutilo, acetonitrilo, acetato de etilo, 2-butanol, dimetilcarbonato, clorobenceno, butil éter, diisopropil éter, dimetilformamida, etanol, agua, hexano (también ciclohexano), isopropanol, metil etil cetona (también metil isobutil-cetona), metanol, metil t-butil éter, 3-pentanona, tolueno y 1,1,1-tricloroetano, con mayor preferencia incluyendo alcoholes, como etanol. Es preferible, aunque no necesario, que los disolventes en las etapas (a) y (c) sean idénticos.

La relación molecular entre tramadol y el the AINE, como el coxib, se encuentra entre 4:1 a 1:4, preferentemente desde 3:1 a 1:3 y más preferentemente desde 1:1 a 1:2.

15 Preferentemente, la solución de tramadol en la etapa (b) tiene una concentración de entre 3M y 0,01 M.

Las partes del cocrystal de acuerdo con la invención son fármacos bien conocidos con propiedades analgésicas a veces usados durante mucho tiempo en todo el mundo. Debido a esto, un objeto adicional de la presente invención es un medicamento que comprende un cocrystal de acuerdo con la invención.

20 Por lo tanto, la invención también se refiere a un medicamento que comprende por lo menos un cocrystal de acuerdo con la invención como se ha descrito con anterioridad y, opcionalmente, uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

La invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del cocrystal de acuerdo con la invención en un medio fisiológicamente aceptable.

25 La asociación de dos principios activos en el mismo cristal presenta varias ventajas. Al estar unidos, a menudo se comportan como una entidad química única, facilitando de este modo los tratamientos, formulación, dosificación etc. Además, tanto con como con el coxib de tipo AINE al ser analgésicos activos estos cocrisales son sumamente útiles en el tratamiento del dolor, en especial también sin perder ninguna actividad/peso mediante la adición de contraiones sin utilidad farmacológica como en sales sin API. Además, los dos principios activos se complementan entre sí en el tratamiento, en especial del dolor, pero posiblemente también de diversas otras enfermedades o síntomas. Por lo tanto, los cocrisales de acuerdo con la invención combinan un alto número de ventajas sobre la técnica anterior.

Otra ventaja es que la asociación de dos principios activos en una especie única parece proporcionar una mejor Farmacocinética/Farmacodinámica (PKPD), incluyendo también una mejor penetración a través de la barrera hematoencefálica, lo que ayuda en el tratamiento del dolor.

35 En general, en la mayoría de las realizaciones en las que se usan los cocrisales de tramadol (por ej. para el tratamiento del dolor etc.), estos cocrisales se formularían en una formulación farmacéutica conveniente o en un medicamento. Por consiguiente, una ventaja deseable de un cocrystal de tramadol mostraría propiedades y características farmacéuticas mejoradas, en especial en comparación con la base libre o el clorhidrato de tramadol. Por lo tanto, deseablemente, el cocrystal de tramadol de acuerdo con la invención debería mostrar por lo menos una, preferentemente más, de las siguientes características:

- tener un tamaño de partícula muy pequeño, por ej. desde 300 µm o menor; 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 de liberación inmediata; o
- 45 • tener una estabilidad química alta; o

si se administra a un paciente

- disminuir la variabilidad entre sujetos y dentro del mismo sujeto en los niveles sanguíneos; o
- mostrar un buen índice de absorción (por ej. aumentos en los niveles en plasma o en la AUC); o

- mostrar una concentración máxima en plasma alta (por ej. $C_{m\acute{a}x}$); o
- mostrar un tiempo disminuido hasta las concentraciones máximas del fármaco en plasma ($t_{m\acute{a}x}$); o
- mostrar cambios en la semivida del compuesto ($t_{1/2}$), sea cual sea la dirección en que se dirija preferiblemente este cambio.

5 El medicamento o composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención puede estar en cualquier forma adecuada para la aplicación a seres humanos y/o animales, preferentemente a seres humanos, incluidos lactantes, niños y adultos, y se puede producir mediante procedimientos convencionales conocidos por los expertos en la técnica. El medicamento de la presente invención puede administrarse, por ejemplo, por vía parenteral, incluyendo aplicación intramuscular, intraperitoneal o inyección intravenosa, transmucosa o sublingual; o por vía
10 oral, incluyendo la administración como comprimidos, píldoras, gránulos, cápsulas, pastillas, soluciones acuosas u oleosas, suspensiones, emulsiones, pulverizadores o en forma de polvo seco reconstituido con un medio líquido.

Normalmente, los medicamentos de acuerdo con la presente invención pueden contener 1–60 % en peso de uno o más de los cocristales como se ha definido en el presente documento y 40–99 % en peso de una o más sustancias auxiliares (aditivos/excipientes).

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

La dosificación diaria para seres humanos y animales puede variar en base a los factores basados en la especie correspondiente o a otros factores, tales como la edad, el sexo, el peso o el grado de enfermedad, y así sucesivamente. La dosificación diaria para seres humanos está preferentemente, en el intervalo de 5 a 500
20 miligramos de tramadol a administrar una o varias veces al día.

Un aspecto adicional de la invención se refiere al uso de un cocristal de acuerdo con la invención como se ha descrito con anterioridad para el tratamiento del dolor, preferentemente el dolor agudo, el dolor crónico, el dolor neuropático, la hiperalgesia, la alodinia o el dolor por cáncer, incluidas la neuropatía diabética o la osteoartritis o la fibromialgia. Por tanto, la invención se refiere también al uso de un cocristal de acuerdo con la invención como se ha descrito con anterioridad en la producción de un medicamento para el tratamiento del dolor, preferentemente del dolor agudo, el dolor crónico, el dolor neuropático, la hiperalgesia, la alodinia o el dolor por cáncer, incluidas la neuropatía diabética o la osteoartritis o la fibromialgia. Un aspecto adicional de la invención se refiere al uso de un cocristal de acuerdo con la invención como se ha descrito con anterioridad para el tratamiento del dolor, preferentemente el dolor agudo, el dolor crónico, el dolor neuropático, el dolor intenso o moderado, la hiperalgesia, la alodinia o el dolor por cáncer, incluidas la neuropatía diabética, la osteoartritis, la fibromialgia; la artritis reumatoide, la espondilitis anquilosante, el hombro doloroso o la ciática. Por tanto, la invención se refiere también al uso de un cocristal de acuerdo con la invención como se ha descrito con anterioridad en la producción de un medicamento para el tratamiento del dolor, preferentemente el dolor agudo, el dolor crónico, el dolor neuropático, el dolor intenso o moderado, la hiperalgesia, la alodinia o el dolor por cáncer, incluidas la neuropatía diabética, la osteoartritis, la fibromialgia; la artritis reumatoide, la espondilitis anquilosante el hombro doloroso o la ciática. Un aspecto adicional de la invención se refiere a un cocristal de acuerdo con la invención como se ha descrito con anterioridad para (usar en) el tratamiento del dolor, preferentemente el dolor agudo, el dolor crónico, el dolor neuropático, la hiperalgesia, la alodinia o el dolor por cáncer, incluidas la neuropatía diabética o la osteoartritis o la fibromialgia. Un aspecto adicional de la invención se refiere a el cocristal de acuerdo con la invención como se ha descrito con anterioridad para (uso en) el tratamiento del dolor, preferentemente el dolor agudo, el dolor crónico, el dolor neuropático, el dolor intenso o moderado, la hiperalgesia, la alodinia o el dolor por cáncer, incluidas la neuropatía diabética, la osteoartritis, la fibromialgia; la artritis reumatoide, la espondilitis anquilosante, el hombro doloroso o la ciática. Preferentemente, estos usos se proporcionan en forma de un medicamento o una composición farmacéutica de acuerdo con la invención como se ha descrito con anterioridad.

45 Un aspecto adicional de la invención se refiere a un cocristal de acuerdo con la invención como se ha descrito con anterioridad para (uso en) el tratamiento del dolor, o preferentemente el dolor agudo, el dolor crónico (dolor agudo y crónico), el dolor neuropático, el dolor nociceptivo (el dolor visceral y/o somático), el dolor leve y de intenso a moderado, la hiperalgesia, el dolor relacionado con la sensibilización central, la alodinia o el dolor por cáncer, incluidas la neuropatía diabética o la neuropatía diabética periférica y la osteoartritis, la fibromialgia; la artritis reumatoide, la espondilitis anquilosante, el hombro doloroso o la ciática. Un aspecto adicional de la invención se refiere al uso de un cocristal de acuerdo con la invención como se ha descrito con anterioridad para el tratamiento del dolor, preferentemente el dolor agudo, o preferentemente el dolor agudo, el dolor crónico (dolor agudo y crónico), el dolor neuropático, el dolor nociceptivo (dolor visceral y/o somático), el dolor leve y de intenso a moderado, la hiperalgesia, el dolor relacionado con la sensibilización central, la alodinia o el dolor por cáncer, incluidas la neuropatía diabética o la neuropatía diabética periférica y la osteoartritis, la fibromialgia; la artritis reumatoide, la espondilitis anquilosante, el hombro doloroso o la ciática. Por tanto, la invención también se refiere al uso de un cocristal de acuerdo con la invención como se ha descrito con anterioridad en la producción de un medicamento para el tratamiento del dolor, preferentemente el dolor agudo, el dolor crónico (dolor agudo y crónico), el dolor neuropático, el dolor nociceptivo (dolor visceral y/o somático), el dolor leve y de intenso a moderado, la hiperalgesia,

el dolor relacionado con la sensibilización central, la alodinia o el dolor por cáncer, incluidas la neuropatía diabética o la neuropatía diabética periférica y la osteoartritis, la fibromialgia; la artritis reumatoide, la espondilitis anquilosante, el hombro doloroso o la ciática. Preferentemente, estos usos se proporcionan en forma de un medicamento o una composición farmacéutica de acuerdo con la invención como se ha descrito con anterioridad.

5 Los usos de un cocrystal de acuerdo con la invención (descritos con anterioridad) o el respectivo método de tratamiento (descrito con anterioridad) están relacionados preferentemente con el dolor, incluidos el dolor nociceptivo (que incluye el dolor somático y el visceral). Estas realizaciones preferidas de la invención también pueden estar relacionadas con el dolor neuropático y/o el dolor relacionado con la sensibilización central (el denominado "síndrome de dolor central").

10 Los usos de un cocrystal de acuerdo con la invención (descritos con anterioridad) o el respectivo método de tratamiento (descrito con anterioridad) pueden, preferentemente, estar relacionados con el dolor agudo y crónico.

Los usos de un cocrystal de acuerdo con la invención (descritos con anterioridad) o el respectivo método de tratamiento (descrito con anterioridad) pueden, preferentemente, estar relacionados con el dolor leve, moderado e intenso.

15 Otro objeto de la presente invención es un método de tratamiento del dolor, preferentemente del dolor agudo, el dolor crónico, el dolor neuropático, la hiperalgesia, la alodinia o el dolor por cáncer, incluidas la neuropatía diabética o la osteoartritis o la fibromialgia, proporcionando a un paciente que lo necesite una cantidad suficiente de un cocrystal de acuerdo con la invención como se ha descrito con anterioridad. Otro objeto de la presente invención es un método de tratamiento del dolor, preferentemente del dolor agudo, el dolor crónico (dolor agudo y crónico), el dolor neuropático, el dolor nociceptivo (dolor visceral y/o somático), el dolor leve y de intenso a moderado, la hiperalgesia, el dolor relacionado con la sensibilización central, la alodinia o el dolor por cáncer, incluidas la neuropatía diabética o la neuropatía diabética periférica y la osteoartritis, la fibromialgia; la artritis reumatoide, la espondilitis anquilosante, el hombro doloroso o la ciática, proporcionando a un paciente que lo necesite una cantidad suficiente de un cocrystal de acuerdo con la invención como se ha descrito con anterioridad.

20 Preferentemente, el cocrystal de acuerdo con la invención se proporciona en forma fisiológicamente adecuada como, por ejemplo, en forma de un medicamento o una composición farmacéutica de acuerdo con la invención como se ha descrito con anterioridad.

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.

30 **Breve descripción de las figuras:**

Figura 1:

Patrón de difracción de polvo de rayos X del cocrystal de (*rac*)-tramadol·HCl-celecoxib (1:1),

Figura 2:

Análisis DSC del cocrystal de (*rac*)-tramadol·HCl-celecoxib (1:1).

35 **Figura 3:**

Análisis TG del cocrystal de (*rac*)-tramadol·HCl-celecoxib (1:1).

Figura 4:

Estructura de la celda unitaria del cocrystal de (*rac*)-tramadol·HCl-celecoxib (1:1) obtenido mediante análisis SCXRD que muestra dos moléculas de celecoxib y dos moléculas de tramadol.

40 **Figura 5:**

Muestra la biodisponibilidad de un cocrystal de (*rac*)-tramadol·HCl – celecoxib (1:1) en perros en comparación con celecoxib solo y con la combinación de ambos API (la mezcla de tramadol y celecoxib).

Figura 6:

45 Comparación de los efectos de un cocrystal de (*rac*)-tramadol·HCl – celecoxib (1:1), de tramadol y de celecoxib sobre la inversión de la alodinia mecánica inducida por incisión en la pata trasera de una rata con incisión tras una dosis única (8–10 por grupo). Todos los datos se presentan como las medias $\pm$ SEM.

Figura 7:

50 Isobolograma que muestra la interacción anti-alodínica de celecoxib (DE_{50} = 3,01 mg/kg) y tramadol (DE_{50} = 5,28 mg/kg) en la alodinia mecánica en el modelo de dolor postoperatorio por incisión en la pata en ratas. La línea oblicua entre los ejes x e y es la línea de aditivo teórica. El punto en el medio de esta línea es el punto aditivo teórico

calculado a partir de la DE_{50} separada. Rojo: el punto experimental (cocrystal de (*rac*)-tramadol·HCl – celecoxib (1:1) DE_{50} , relación de peso molecular 1:1,27) se encuentra muy por debajo de la DE_{50} teórica (azul), lo que indica una interacción sinérgica significativa ($P < 0,05$).

Figura 8:

- 5 Comparación de los efectos de un cocrystal de (*rac*)-tramadol·HCl – celecoxib (1:1), de tramadol y de celecoxib sobre la inversión de la hiperalgesia térmica inducida por incisión en la pata trasera de rata sometida a incisión tras una dosis única (8–10 por grupo). Todos los datos se presentan como las medias $\pm$ SEM.

Figura 9:

- 10 Efectos de un cocrystal de (*rac*)-tramadol·HCl – celecoxib (1:1) [la columna derecha en cada grupo de tres barras], de tramadol [la columna central/media en cada grupo de tres barras] y de celecoxib [la columna izquierda en cada grupo de tres barras] administrado por vía intraperitoneal 4,5 h después de inducción mediante carragenano ($n = 8$ –10 por grupo de dosis), sobre el comportamiento motor de ratas monoartríticas medido caminando a través de CBMS 30 min después de administración de fármacos.

EJEMPLOS

- 15 **Ejemplo 1: cocrystal de (*rac*)-tramadol·HCl – celecoxib (1:1)**

Procedimientos para obtener el cocrystal de (*rac*)-tramadol·HCl – celecoxib (1:1):

Ejemplo 1a: (preparación a través de trituración asistida por disolvente)

- 20 Un reactor de molino de bolas de acero inoxidable de 5 ml se cargó con dos bolas de acero de 7 mm, clorhidrato de (*rac*)-tramadol (48 mg, 0,16 mmol), celecoxib (61 mg, 0,16 mmol, 1eq.) y 1 gota de metil isobutil cetona. El reactor se agitó a 30 Hz durante 45 minutos. Se eliminaron los restos de disolvente al vacío, proporcionando el cocrystal de (*rac*)-tramadol·HCl – celecoxib (1:1) como un sólido de color blanco (109 mg, rendimiento cuantitativo).

Ejemplo 1b: (a gran escala a través de cristalización)

- 25 A un matraz de tres bocas de 1 l equipado con agitador mecánico, embudo de adición y refrigerante que contiene tramadol·HCl (26,54 g, 88,5 mmol) y celecoxib (33,74 g, 88,5 mmol, 1 eq.), se añadieron 122 ml de etanol. La suspensión resultante se calentó a reflujo (disolución completa). Lentamente se añadió ciclohexano (203 ml) a la solución manteniendo el reflujo (tiempo de adición 20 min) y, después, la solución se enfrió lentamente hasta temperatura ambiente con agitación. La solución se sembró a 55° C con la forma obtenida en el Ejemplo 1a y comenzó la cristalización). La mezcla se enfrió 2 horas a 0° C.

- 30 El sólido de color blanco se filtró con un embudo sinterizado del nº 3 y se lavó con una mezcla de disolvente a 0–5° C (1 vol, 60 ml, (0,6:1) EtOH / ciclohexano). Después de secar 2 días a temperatura ambiente al vacío, se obtuvo el cocrystal (*rac*)-tramadol·HCl – celecoxib (1:1) como un sólido de color blanco (54,6 g, 91 % rendimiento).

CARACTERIZACIÓN DEL COCRISTAL:

El cocrystal de (*rac*)-Tramadol·HCl – celecoxib (1:1) obtenido de acuerdo con ejemplo 1 se caracterizó completamente mediante RMN de 1H , FTIR, difracción de polvo de rayos X, DSC y TG (véanse las figuras 1 a 3).

- 35 **Patrón de difracción de rayos X en polvo (PXRD) de un cocrystal de (*rac*)-tramadol·HCl – celecoxib (1:1) : (véase la Fig. 1):**

- 40 El análisis por PXRD se realizó usando un difractómetro Philips X'Pert con radiación $Cu K_{\alpha}$ en geometría Bragg–Brentano. El sistema se equipó con un detector de bandas múltiples, monodimensional, de tiempo real. Los parámetros de medición fueron los siguientes: el intervalo de 2θ fue 3° a 40° a una velocidad de barrido de 8,8° por minuto (véase la figura 1). Los picos expresados en ángulos 2θ y valores d se describen con detalle en la tabla 1:

Tabla 1: Lista de picos seleccionados obtenidos por difracción de rayos X del cocrystal de (*rac*)-tramadol·HCl – celecoxib (1:1).

Ángulo $2\theta^1$	Valor d (Å)	Intensidad relativa %		Ángulo $2\theta^1$	Valor d (Å)	Intensidad relativa %
7,06	12,52	29		23,57	3,78	15
9,32	9,49	1		24,11	3,69	13
10,21	8,67	5		24,36	3,65	10

10,69	8,27	2		25,20	3,53	6
13,64	6,49	10		26,12	3,41	11
13,86	6,39	14		26,58	3,35	2
14,13	6,27	100		26,77	3,33	2
15,53	5,71	3		27,45	3,25	5
16,10	5,51	6		27,94	3,19	4
16,25	5,45	5		28,13	3,17	3
16,85	5,26	44		29,07	3,07	9
17,50	5,07	12		29,91	2,99	3
18,00	4,93	11		30,15	2,96	3
19,05	4,66	38		31,11	2,88	3
19,48	4,56	11		31,34	2,85	5
19,91	4,46	25		31,74	2,82	1
20,48	4,34	25		32,49	2,76	3
21,18	4,19	11		32,83	2,73	2
21,27	4,18	11		34,42	2,61	1
21,44	4,14	8		35,04	2,56	2
21,80	4,08	18		35,76	2,51	1
22,14	4,02	3		36,24	2,48	2
22,56	3,94	14		37,19	2,42	1
22,73	3,91	32				
¹ Los valores 2 θ se obtuvieron usando radiación de cobre (CuK α 1,54060Å)						

Espectro de RMN de ¹H de un cocrystal de (rac)-tramadol·HCl y celecoxib (1:1):

5 Los análisis de resonancia magnética nuclear de protones se registraron en metanol-*d*₄ 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 la muestra en 0,6 ml de disolvente deuterado.

Espectro de RMN de ¹H (en metanol *d*₄ a 400 MHz) δ muestra picos a 7,97–7,90 (m, 2H); 7,53–7,46 (m, 2H); 7,30 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H); 7,22–7,14 (m, 4H); 7,12–7,09 (m, 1H); 7,07 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H); 6,90 (s, 1H); 6,83 (dd, *J* = 2,7 Hz, *J* = 8,2 Hz, 1H); 3,80 (s, 3H); 2,98 (dd, *J* = 9,0 Hz, *J* = 13,3 Hz, 1H); 2,75–2,60 (m, 8H); 2,35 (s, 3H); 2,28–2,18 (m, 1H); 2,00–1,46 (m, 8H) ppm.

10 Espectro FT-IR de un cocrystal de (rac)-tramadol·HCl y celecoxib (1:1):

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

15 La muestra (pastilla de KBr) muestra un espectro infrarrojo por Transformada de Fourier con bandas de absorción a 3481,6 (m), 3133,5 (m), 2923,0 (m), 2667,7 (m), 1596,0 (m), 1472,4 (m), 1458,0 (m), 1335,1 (m), 1288,7 (m), 1271,8 (m), 1168,7 (s), 1237,3 (m), 1168,7 (s), 1122,6 (s), 1100,9 (m), 1042,2 (m), 976,8 (m), 844,6 (m), 820,1 (m), 786,5 (m) 625,9 (m) cm⁻¹.

Análisis DSC de un cocrystal de (rac)-tramadol·HCl y celecoxib (1:1) (véase la Fig. 2):

Los análisis DSC se registraron con una Mettler DSC822[®]. Una muestra de 1,6230 mg se pesó en un recipiente de aluminio de 40 µL con una tapa con perforación y se calentó, en nitrógeno (50 ml/min), a 10°C/min desde 30 a 200 °C.

- 5 El novedoso tipo de cristal de la presente invención se caracteriza por cuanto el pico endotérmico agudo que corresponde al punto de fusión tiene un inicio a 164,44 °C (entalpía de fusión –93,56 J/g), medido por análisis DSC (10 °C/min) (véase la figura 9).

Análisis TG de un cocrystal de (rac)-tramadol·HCl y celecoxib (1:1) (véase la Fig. 3):

- 10 Los análisis termogravimétricos se registraron en un analizador termogravimétrico Mettler TGA/SDTA851[®]. Una muestra de 3,0560 mg se pesó en un recipiente de alúmina de 70 µl con una tapa perforada y se calentó a 10 °C/min desde 30 a 200 °C, en nitrógeno (50 mL/min).

El análisis TG de la forma cristalina de acuerdo con la invención muestra una pérdida de peso insignificante a entre 30 y 200 °C.

- 15 **Análisis de monocristal por XRD de un monocristal de un cocrystal de (rac)-tramadol·HCl y celecoxib (1:1) (véase la Fig. 4):**

La estructura de cristal se determinó a partir de datos de difracción de rayos X de monocristal. El prisma incoloro usado (0,33 × 0,16 × 0,11 mm) se obtuvo de la cristalización de una solución sembrada en heptano e IPA de cantidades equimolares de clorhidrato de (rac)-tramadol y celecoxib.

- 20 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. Los datos se recogieron usando barridos phi y omega (programa usado: SMART 5.6). Se observó una disminución no significativa de las intensidades convencionales. Se aplicó reducción de datos (correcciones de Lorentz y polarización) y corrección de absorción (programa usado: SAINT 5.0).

- 25 La estructura se resolvió con métodos directos y se llevó a cabo refinamiento por mínimos cuadrados de F_o^2 contra todas las intensidades medidas (programa usado: SHELXTL–NT 6.1). Todos los átomos que no eran hidrógeno se refinaron con parámetros de desplazamiento anisotrópico. Los datos de cristal y refinamiento de estructura para (rac)-tramadol–celecoxib (1:1) cocrystal se indican en la siguiente tabla 2.

Tabla 2: Datos estructurales más relevantes del análisis por SCXRD de un cocrystal de (rac)-tramadol·HCl–celecoxib (1:1).

Sistema cristalino	Ortorrómico
Grupo espacial	<i>Pna2</i> ₁
a (Å)	11,0323(7)
b (Å)	18,1095(12)
c (Å)	17,3206(12)
Volumen (Å ³)	3460,5(4)
Z	4
Calc.D (Mg/m ³)	1,308
N. de refl.	8336
Refl. con $I > 2\sigma(I)$	5240
R ($I > 2\sigma(I)$)	0,0584

- 30 La estructura de cristal se ilustra en la figura 4 (se muestra solamente la mitad de los contenidos de celda unidad, los átomos de hidrógeno se han omitido por razones de claridad; programa usado: *Mercury* 2.2, C.F. Macrae, I.J. Bruno, J.A. Chisholm, P.R. Edgington, P. McCabe, E. Pidcock, L. Rodríguez–Monge, R. Taylor, J. van de Streek y P.A. Wood, *J. Appl. Cryst.*, 41, 2008, 466–470).

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

Ejemplo 1c: Determinación de la biodisponibilidad del cocrystal de (rac)–tramadol·HCl – celecoxib (1:1) (perros)

- 5 El objetivo era medir la exposición en plasma de (rac)–tramadol·HCl y celecoxib en perros por medio de la determinación de la AUC del cocrystal de (rac)–tramadol·HCl – celecoxib (1:1) de la presente invención, y compararlo con cada principio activo del cocrystal y la combinación fija de los dos principios activos.

10 La biodisponibilidad de (rac)–tramadol·HCl–celecoxib cocrystal se comparó con la de los obtenidos después de la administración de (rac)–tramadol·HCl más celecoxib, combinado y por separado, a perros de raza beagle (3 machos y 3 hembras) por vía oral. Los productos con un tamaño de partícula equivalente se administraron por vía oral por medio de cápsulas a un nivel de dosis de 10 mg/kg del cocrystal (como base) y a un nivel de dosis equivalente de los comparadores (4,1 mg tramadol/kg, 5,9 mg celecoxib/kg). Se extrajo sangre de los perros a los siguientes tiempos específicos: antes de la dosis, 15 y 30 min; 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 4,5, 5, 6, 8 y 24 h. Se aisló el plasma mediante centrifugación, se purificó mediante SPE y se determinaron los niveles mediante CL–EM–EM. Los parámetros farmacocinéticos se calcularon usando un análisis farmacocinético no compartimental.

15 Los resultados mostraron una exposición aumentada de celecoxib cuando se administró el cocrystal (rac)–tramadol·HCl – celecoxib en comparación con celecoxib solo y con la combinación de ambos API (la mezcla de tramadol y celecoxib) (véase la Fig. 5).

20 **Ejemplo 1d: Efectos en alodinia mecánica e hiperalgesia térmica en un modelo de dolor postoperatorio en ratas**

El objetivo de este estudio era evaluar la eficacia analgésica y la potencia del cocrystal de (rac)–tramadol·HCl – celecoxib (1:1), tramadol y celecoxib en un modelo de rata de dolor postoperatorio después de una incisión en una pata. Tras la incisión plantar, las ratas muestran disminución de los umbrales de respuesta a la temperatura (hipersensibilidad térmica) y filamentos de von Frey calificados (hipersensibilidad mecánica) (Brennan et al., Pain 1996, 64, 493).

25 Con el fin de evaluar la fiabilidad de la eficacia y la potencia de los compuestos evaluados se han usado dos ensayos de comportamiento diferentes: alodinia táctil usando un paradigma ascendente o descendente por filamentos de von Frey y la hiperalgesia térmica usando el ensayo de evaluación plantar (Hargreaves et al., Pain 1988, 32, 77).

30 *Diseño experimental:*

Animales

Ratas macho, Wistar (120–160 g, Harlan, Italy) se introdujeron en una habitación de clima controlado al menos 5 días antes de la prueba. Se les proporcionó comida y agua a demanda hasta el momento de la prueba.

Dosificación del animal

- 35 Todas las ratas recibieron dosis por vía intraperitoneal del cocrystal de (rac)–tramadol·HCl – celecoxib (1:1) o de cada agente por separado, disuelto en una suspensión de hidroxipropil metilcelulosa al 0,5% en agua destilada. El volumen de dosificación fue 10 ml/kg. La respuesta antihiperalgésica o antialodínica del animal se evaluó 60 min después de la administración de fármaco.

Cirugía

- 40 Se anestesió a las ratas con isoflurano al 3% para uso veterinario, utilizando un vaporizador Ohmeda y una cámara de anestesia. Se mantuvo la anestesia durante la operación quirúrgica a través de un tubo que dirige los vapores de isoflurano al hocico del animal. Una vez anestesiadas las ratas, se colocaron en una posición inclinada y sus patas traseras derechas se limpiaron con alcohol. Luego, se realizó una incisión longitudinal de 1 cm con un escalpelo número 23, a través de la piel y fascia del lado plantar de la pata, comenzando 0,5 cm desde el borde más cercano del talón y extendiéndose hacia los dedos del pie. Por lo tanto, ambos tejidos superficial (piel) y profundo (músculo) y nervios fueron lesionados. Finalmente, la piel de la pata se suturó con una puntada de sutura de seda (3.0) y la herida se limpió con povidona.

Evaluación de la actividad analgésica en el dolor postoperatorio en ratas

- 50 Los fármacos se evaluaron 4 horas después de la cirugía (incisión plantar); 60 minutos después de la administración del producto, se evaluaron dos criterios de valoración conductuales: la hipersensibilidad térmica o hiperalgesia y la hipersensibilidad mecánica o alodinia.

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

La hipersensibilidad o hiperalgesia se evaluó mediante la medición de una respuesta a un estímulo térmico usando un equipo Hargreaves (prueba plantar Ugo Basile) que selectivamente elevó la temperatura de una pata individual (Dirig, et al., J Neurosci Methods, 1997, 76, 183). Los animales se colocaron en las jaulas de metacrilato de dicho equipo, que tiene un piso de cristal. El período de aclimatación dentro de las jaulas fue aproximadamente 10 minutos. El estímulo térmico procedía de una lámpara que se movía debajo del piso de cristal y que se aplicó a ambas patas, con un intervalo mínimo de 1 minuto entre ambas estimulaciones a fin de evitar comportamientos de aprendizaje. La rata es capaz de retirar la pata libremente cuando siente molestia (dolor) ocasionada por el calor que proviene de la lámpara; luego se apaga y el tiempo de latencia a la respuesta de retirada se registra en segundos. Con el fin de evitar lastimar la pata del animal, la lámpara se apagaba automáticamente después de 32 segundos. Hiperalgesia se define como una latencia reducida a respuesta en comparación con la latencia de un animal tratado con vehículo, y el efecto analgésico del compuesto de ensayo se ve como una recuperación (parcial) de la latencia hacia normal (Dirig, et al., J. Pharmacol Expt Therap. 1998, 285, 1031).

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

La alodinia mecánica se evaluó usando filamentos von Frey. Se colocó a los animales en cilindros de metacrilato en una superficie elevada, con piso de malla metálica perforada a fin de aplicar los filamentos. Después de un período de aclimatación de aproximadamente 30 minutos dentro de los cilindros, ambas patas traseras se estimularon (la pata lesionada y sin lesionar, sirviendo la última como control), comenzando con el filamento de fuerza menor (0,4 g) y alcanzando hasta un filamento de 15 g. La respuesta del animal al dolor se manifestó por medio de la retirada de la pata como una consecuencia del estímulo doloroso ocasionado por un filamento. El umbral de presión (fuerza en gramos) que producía la retirada de la pata fue registrado. El efecto analgésico del compuesto de prueba se ve como una recuperación (parcial) del umbral hacia lo normal.

Análisis de efecto sinérgico

La interacción sinérgica entre tramadol y celecoxib se determinó mediante análisis del isoblograma según se divulgan R. J. Tallarida, et al., Life Sci., 1989, 45, 947. Este procedimiento incluye la determinación de la cantidad total en la mezcla que se precisa para producir un efecto anti-hiperalgésico sinérgico específico al nivel de dosis de 50% (es decir, la DE_{50} o Z_{mix}) y la cantidad total correspondiente que se esperaría con aditividad simple (DE_{50} agregado o Z_{add}). Donde se establece que $Z_{mix} < Z_{add}$ para un índice fijo específico, entonces esa composición tiene un efecto anti-hiperalgésico sinérgico. Ambos valores agregados DE_{50} mix y DE_{50} son variables aleatorias. DE_{50} mix se determina de la curva de dosis-respuesta para un índice fijo específico de los componentes; DE_{50} agregado se calcula de los valores DE_{50} para los fármacos individuales. Z_{mix} luego se compara con Z_{add} mediante la prueba t de Student.

Resultados:

En este estudio se obtuvo una respuesta a la dosis del cocrystal de (*rac*)-tramadol·HCl – celecoxib (1:1), tramadol y celecoxib (vía intraperitoneal). La alodinia mecánica y la hipersensibilidad térmica se usaron como criterios de valoración conductuales. Todos los fármacos indujeron eficacia completa cuando se evaluó la alodinia mecánica.

Los resultados obtenidos sobre el efecto en la alodinia mecánica para el cocrystal de (*rac*)-tramadol·HCl – celecoxib (1:1), tramadol y celecoxib expresados como DE_{50} se muestran en la Tabla 3 y Figura 6, mientras que la Figura 7 muestra un isoblograma de interacción anti-alodínica de celecoxib ($DE_{50} = 3,01$ mg/kg) y tramadol ($DE_{50} = 5,28$ mg/kg) en alodinia mecánica en este modelo de dolor post-quirúrgico. La figura 8 muestra resultados que se obtuvieron en el efecto de cocrystal de (*rac*)-tramadol·HCl – celecoxib (1:1), tramadol y celecoxib expresados como DE_{50} en la hiperalgesia térmica inducida por incisión en la pata trasera de la rata. El cocrystal de (*rac*)-tramadol·HCl – celecoxib (1:1) fue más potente que tramadol y celecoxib.

Tabla 3. DE_{50} (mg/kg) de cada fármaco evaluado obtenida después del ajuste sigmoidal para la alodinia mecánica y la hiperalgesia térmica en un modelo de dolor postoperatorio después de incisión en la pata de las ratas.

		DE-50		
		Celecoxib	Tramadol	Cocrystal
Criterio de valoración conductual	Alodinia mecánica	3,03	5,41	2,04
	Hiperalgesia térmica	2,35*	8,3	2,26
* $Emax = 47,53\%$				

El isoblograma de la Fig. 7 muestra la interacción anti-alodínica de celecoxib ($DE_{50} = 3,01$ mg/kg) y tramadol ($DE_{50} = 5,28$ mg/kg) en la alodinia mecánica en el modelo de dolor postoperatorio de incisión de pata en ratas. La línea oblicua entre los ejes x e y es la línea aditiva teórica. El punto en el medio de esta línea es el punto aditivo teórico

calculado de DE₅₀ separado. Gris: el punto experimental (cocrystal de (*rac*)-tramadol·HCl – celecoxib (1:1) DE₅₀, índice de peso molecular 1:1.27) se encuentra muy por debajo de la DE₅₀ teórica (negro), que indica una interacción sinérgica significativa ($P < 0,05$).

Como se muestra en la Fig. 8, el tramadol y el cocrystal de (*rac*)-tramadol·HCl – celecoxib (1:1) mostraron una eficacia completa similar cuando se usó hiperalgesia térmica aunque celecoxib indujo solamente una respuesta parcial (Emáx: 45 %). Claramente el cocrystal de (*rac*)-tramadol·HCl – celecoxib (1:1) fue más potente que el tramadol (DE₅₀ Tram: 8,3 mg/kg vs DE₅₀ cocrystal de (*rac*)-tramadol·HCl – celecoxib (1:1): 2,26 mg/kg) en este parámetro sugiriendo un efecto sinérgico claro. El análisis isoblograma para este criterio de comportamiento no fue adecuado debido al efecto techo de celecoxib (45 %).

Conclusión

El cocrystal de (*rac*)-tramadol·HCl – celecoxib (1:1) administrado por vía intraperitoneal actúa sinérgicamente inhibiendo tanto la alodinia mecánica como la hiperalgesia térmica en el modelo de dolor postoperatorio de incisión en la pata.

Ejemplo 1e: Efectos sobre la alodinia mecánica y el dolor producido por movimiento en un modelo de rata con monoartritis aguda

En este estudio los efectos de cocrystal de (*rac*)-tramadol·HCl – celecoxib (1:1), tramadol y celecoxib en la alodinia mecánica y el dolor producido por movimiento se evaluaron en un modelo de rata monoartrítica aguda. El dolor producido por movimiento se evaluó mediante un sistema de monitoreo de comportamiento computarizado (CBMS). El uso de este método para evaluar una adaptación de marcha inducida por el dolor junto con la metodología de von Frey para evaluar dolor producido produce una figura mejor y más fiable de la experiencia de dolor del animal.

El modelo de carragenano en rata utiliza dolor asociado con inflamación tras inyección en la articulación de la rodilla (modelo monoartrítico). El objetivo de este estudio era evaluar la eficacia analgésica y la potencia de tramadol, celecoxib y del cocrystal de (*rac*)-tramadol·HCl – celecoxib (1:1) en la reducción del comportamiento de dolor en ratas monoartríticas inducidas por una inyección de 300 µg de carragenano en la articulación de la rodilla derecha. Se usó CBMS para evaluar los cambios relacionados con la marcha 5 horas después de la inyección de carragenano y 30 min después de la administración de fármacos. Se observaron anomalías en la marcha en diferentes parámetros CBMS agrupados en: estáticos (área de huella, longitud de huella, ancho de huella), dinámicos (apoyo, balanceo), y coordinación (dispersión de fase). La alodinia mecánica se midió con filamentos von Frey 15 minutos después del análisis de marcha CBMS. En este estudio, los efectos de cocrystal of (*rac*)-tramadol·HCl – celecoxib (1:1), tramadol y celecoxib se evaluaron debido a que se prescriben habitualmente para el dolor moderado o intenso asociado con lesión o inflamación en la clínica.

Diseño experimental:

Animales

Ratas macho, Wistar (225–250 g, Charles River Laboratories) se introdujeron en una habitación de clima controlado. Se les proporcionó comida y agua a demanda hasta el momento de la prueba.

Dosificación del animal

A las ratas se les administró por vía intraperitoneal el cocrystal de (*rac*)-tramadol·HCl – celecoxib (1:1) o cada agente clorhidrato de tramadol y celecoxib por separado, disueltos en una suspensión de hidroxipropil metilcelulosa al 0,5% en agua destilada. El volumen de dosificación fue 2 ml/kg. La respuesta al fármaco del animal se evaluó 30 y 45 min después de administración del fármaco (para CBMS y von Frey respectivamente).

Monoartritis en la articulación de la rodilla inducida por inyección intraarticular de carragenano.

La inflamación de la articulación se indujo por carragenano (Sigma Chemical, St. Louis, MO) inyectado percutáneamente usando una aguja calibre 30 a través del ligamento infrapatelar en la cavidad de la articulación de rodilla derecha (300 µg, 40 µl) con el animal bajo anestesia breve de isoflurano (IsoFlo®, Abbott-Esteeve, Barcelona, España) (3%).

Evaluación de la adaptación de la marcha inducida por dolor con el método CBMS.

El análisis detallado de la marcha se realizó en ratas que caminaban usando el método CBMS. Brevemente, se envió una luz desde un tubo fluorescente a través de una placa de vidrio. Los rayos de luz son reflejados completamente internamente. En cuanto no hay nada en contacto con la superficie de vidrio, por ej. una pata de una rata, la luz se refleja en sentido descendente. Esto da como resultado una imagen definida de una huella de pata brillante. El recorrido completo se registra a través de una cámara ubicada bajo la placa de vidrio.

En el presente estudio, se analizaron los parámetros relacionados con patas únicas:

- *Área de huella* (expresada en mm^2): Este parámetro describe el área del piso total en contacto por la pata durante la fase de apoyo.

- *Área de contacto máx* (expresada en mm^2): El área de contacto máximo describe el área de pata en contacto en el momento de contacto pata–piso máximo, durante el apoyo.

5 • *Ancho de la huella* (expresado en mm): Es una medida del ancho del área de huella.

- *Longitud de la huella* (expresada en mm): Es una medida de la longitud del área de la huella.

- *Apoyo* (expresado en s): Es la duración en segundos de contacto de una pata con la placa de vidrio.

- *Balanceo* (expresado en s): Es la duración en segundos sin contacto de una pata con la palca de vidrio.

10 • *Velocidad de balanceo* (expresado en m/s): Es la velocidad (Unidad de Distancia/segundo) de la pata durante Balanceo. Este parámetro se computa de longitud de progreso y duración de balanceo.

- *Ciclo de trabajo* (%): Expresa el Apoyo como un porcentaje de Ciclo de Paso.

- *Índice de apoyo*: Es una medida de la velocidad en la cual la pata pierde contacto con la placa de vidrio.

15 • *Contacto Máx a* (expresado en segundos): Es el tiempo en segundos desde el inicio del recorrido que una pata hace contacto máximo con la placa de vidrio. Puede ser considerado como el punto en el cual la fase de frenado se convierte en la fase de propulsión durante el apoyo.

Evaluación de la hipersensibilidad mecánica (alodinia) en ratas monoartríticas.

20 La alodinia mecánica se evaluó usando filamentos von Frey: Se colocaron animales en cilindros de metacrilato en una superficie elevada, con piso de malla metálica perforado a fin de aplicar los filamentos. Después de un período de aclimatación de aproximadamente 15 minutos dentro de los cilindros, ambas patas traseras se estimularon (la pata lesionada y sin lesionar, sirviendo la última como control), comenzando con el filamento de menor fuerza (0,4 g) y alcanzando un filamento de 15 g. La respuesta del animal se manifestó por la retirada de la pata como una consecuencia del estímulo doloroso ocasionado por un filamento. El umbral de presión (fuerza en gramos) que provoca la retirada de la pata fue registrado. El efecto analgésico del compuesto de prueba se ve como una recuperación (parcial) del umbral hacia un valor normal.

25 *Resultados:*

La artritis ocasionada por la inyección de carragenano (CAR) en una articulación del tobillo causó un cambio en varios parámetros que describen el modo en que caminan las ratas, lo que indica una falta de deseo de usar la pata inyectada. Los cambios de marcha inducidos por CAR fueron inhibidos por celecoxib, tramadol y cocrystal de (*rac*)–tramadol·HCl – celecoxib (1:1) (Fig. 9).

30 Los resultados mostraron que la administración de cocrystal de (*rac*)–tramadol·HCl – celecoxib (1:1) produjo efectos beneficiosos mayores (en relación a la administración individual de tramadol y celecoxib) en diversos parámetros asociados a CBMS incluyendo: área de huella, longitud de huella, área de contacto máxima, índice de apoyo, y dispersión de fase.

35 La Fig. 9 muestra los efectos de un cocrystal de (*rac*)–tramadol·HCl – celecoxib (1:1) [la columna derecha en cada grupo de tres barras], de tramadol [la columna central/media en cada grupo de tres barras] y de celecoxib [la columna izquierda en cada grupo de tres barras] dado intraperitonealmente 4,5 h después de inducción por carragenano ($n = 8-10$ por grupo de dosis), en el comportamiento motriz de ratas monoartríticas medido caminando a través de CBMS 30 min después de la administración de fármacos. Como se ha descrito con anterioridad el cocrystal se dio a la dosis de 20 mg/kg y el (*rac*)–tramadol·HCl o celecoxib se dio solo a la dosis que corresponde a la que está presente en el cocrystal. El área de huella (expresado en mm^2) describe el área de piso total en contacto con la pata durante la fase de apoyo. Área de Contacto Max describe el área de pata en contacto en el momento de contacto de pata–piso máximo, durante el apoyo. Longitud de huella es una medida de la longitud del área de huella. Apoyo es la duración en segundos de contacto de una pata con la placa de vidrio. Índice de Apoyo es una medida de la velocidad a la cual la pata pierde contacto con la placa de vidrio. Velocidad de Balanceo es la velocidad (Unidad de Distancia/segundo) de la pata durante el Balanceo. Este parámetro se computa de la longitud de progreso y duración de balanceo. El contacto Max a es el tiempo en segundos desde el inicio del recorrido que hace una pata contacto máximo con la placa de vidrio. Puede ser considerado como el punto en el cual la fase de freno se convierte en la fase de propulsión durante el Apoyo. Fase de Dispersión en Bandas (*Girdle*) es un parámetro acerca de la coordinación entre extremidades usando la relación medida en tiempo entre pisadas de diferentes patas. 45
50 Todos los datos se presentan como promedios $\pm$ SEM. * $p < 0,05$ cocrystal de (*rac*)–tramadol·HCl – celecoxib (1:1) vs Tramadol; # $p < 0,05$ cocrystal de (*rac*)–tramadol·HCl – celecoxib (1:1) vs Celecoxib.

Conclusión

El cocrystal de (*rac*)-tramadol·HCl – celecoxib (1:1) produjo un beneficio superior sobre los fármacos por separado evaluados en diversos cambios de marcha inducidos por dolor en un modelo de rata de dolor monoartrítico agudo.

REIVINDICACIONES

1. Un cocrystal que comprende tramadol o como base libre o en forma de una sal fisiológicamente aceptable y por lo menos un coxib.
2. Un cocrystal de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el coxib se elige de tal manera que si se compara tanto con tramadol solo, como con una mezcla de tramadol y el correspondiente coxib, como agente/s activo/s:
 - la solubilidad del cocrystal se ha incrementado; y/o
 - la respuesta de dosis del cocrystal se ha incrementado; y/o
 - la eficacia del cocrystal se ha incrementado; y/o
 - la disolución del cocrystal se ha incrementado; y/o
 - la biodisponibilidad del cocrystal se ha incrementado; y/o
 - la estabilidad del cocrystal se ha incrementado; y/o
 - la higroscopicidad del cocrystal ha disminuido; y/o
 - la diversidad de forma del cocrystal ha disminuido; y/o
 - la morfología del cocrystal se ha modulado
3. El cocrystal de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, en el que el AINE se selecciona de:
 - Celecoxib,
 - Etoricoxib,
 - Lumiracoxib,
 - Parecoxib,
 - Rofecoxib,
 - Valdecoxib, o
 - Cimicoxib.
4. El cocrystal de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el tramadol es (–)-tramadol o (+)-tramadol o es (rac)-tramadol o una sal del mismo.
5. El cocrystal de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que el coxib es celecoxib o sales del mismo.
6. Un cocrystal de acuerdo con la reivindicación 5, seleccionado de:
 - un cocrystal que comprende (rac)-tramadol ya sea tanto como una base libre o como una sal fisiológicamente aceptable y celecoxib;
 - un cocrystal que comprende (+)-tramadol ya sea tanto como una base libre o como una sal fisiológicamente aceptable y celecoxib;
 - un cocrystal que comprende (–)-tramadol ya sea tanto como una base libre o como una sal fisiológicamente aceptable y celecoxib; o preferentemente
 - un cocrystal que comprende (rac)-tramadol·HCl y celecoxib
7. El cocrystal de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, que comprende (rac)-tramadol·HCl y celecoxib.
8. El cocrystal de acuerdo con la reivindicación 7, en el que la relación molecular entre el (rac)-tramadol·HCl y celecoxib es 1:1.
9. Un cocrystal de acuerdo con la reivindicación 8 que comprende (rac)-tramadol·HCl y celecoxib en una relación molecular de 1:1, **caracterizado porque** muestra un patrón de Difracción de Rayos X en polvo con picos [2θ] en 7,1, 9,3, 10,2, 10,7, 13,6, 13,9, 14,1, 15,5, 16,1, 16,2, 16,8, 17,5, 18,0, 19,0, 19,5, 19,9, 20,5, 21,2, 21,3, 21,4, 21,8, 22,1,

22,6, 22,7, 23,6, 24,1, 24,4, 25,2, 26,1, 26,6, 26,8, 27,4, 27,9, 28,1, 29,1, 29,9, 30,1, 31,1, 31,3, 31,7, 32,5, 32,8, 34,4, 35,0, 35,8, 36,2 y 37,2[°], habiéndose obtenido los valores 2θ usando radiación de cobre ($\text{Cu}_{K\alpha 1}$ 1,54060Å).

5 10. Un cocrystal de acuerdo con la reivindicación 8 que comprende (rac)-tramadol-HCl y celecoxib en una relación molecular de 1:1, **caracterizado porque** muestra un patrón infrarrojo por Transformada de Fourier con bandas de absorción a 3481,6 (m), 3133,5 (m), 2923,0 (m), 2667,7 (m), 1596,0 (m), 1472,4 (m), 1458,0 (m), 1335,1 (m), 1288,7 (m), 1271,8 (m), 1168,7 (s), 1237,3 (m), 1168,7 (s), 1122,6 (s), 1100,9 (m), 1042,2 (m), 976,8 (m), 844,6 (m), 820,1 (m), 786,5 (m) 625,9 (m) cm^{-1} .

11. Un cocrystal de acuerdo con la reivindicación 8 que comprende (rac)-tramadol-HCl y celecoxib en una relación molecular de 1:1, **caracterizado porque** tiene una celda unitaria ortorrómbica con las siguientes dimensiones:

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

15 12. Un cocrystal de acuerdo con la reivindicación 8 que comprende (rac)-tramadol-HCl y celecoxib en una relación molar de 1:1, **caracterizado porque** el pico endotérmico agudo que corresponde al punto de fusión tiene un inicio a 164 °C.

13. Un procedimiento para la producción de un cocrystal de acuerdo con reivindicación 1 que comprende las etapas de:

20 (a) disolver o suspender el coxib en un disolvente; opcionalmente calentando la solución o dispersión hasta una temperatura por encima de temperatura ambiente y por debajo del punto de ebullición de la solución o dispersión;

(b) disolver junto con, o después de, o antes de la etapa (a) tramadol ya sea como base libre o como una sal en un disolvente, opcionalmente combinado con la etapa (a) mediante disolución de tramadol ya junto con el coxib en la etapa (a)

(c) opcionalmente añadir la solución de (b) a una solución de (a) y mezclarlas;

25 (d) opcionalmente añadir un disolvente a la solución of (a), (b) o (c) y mezclarlos;

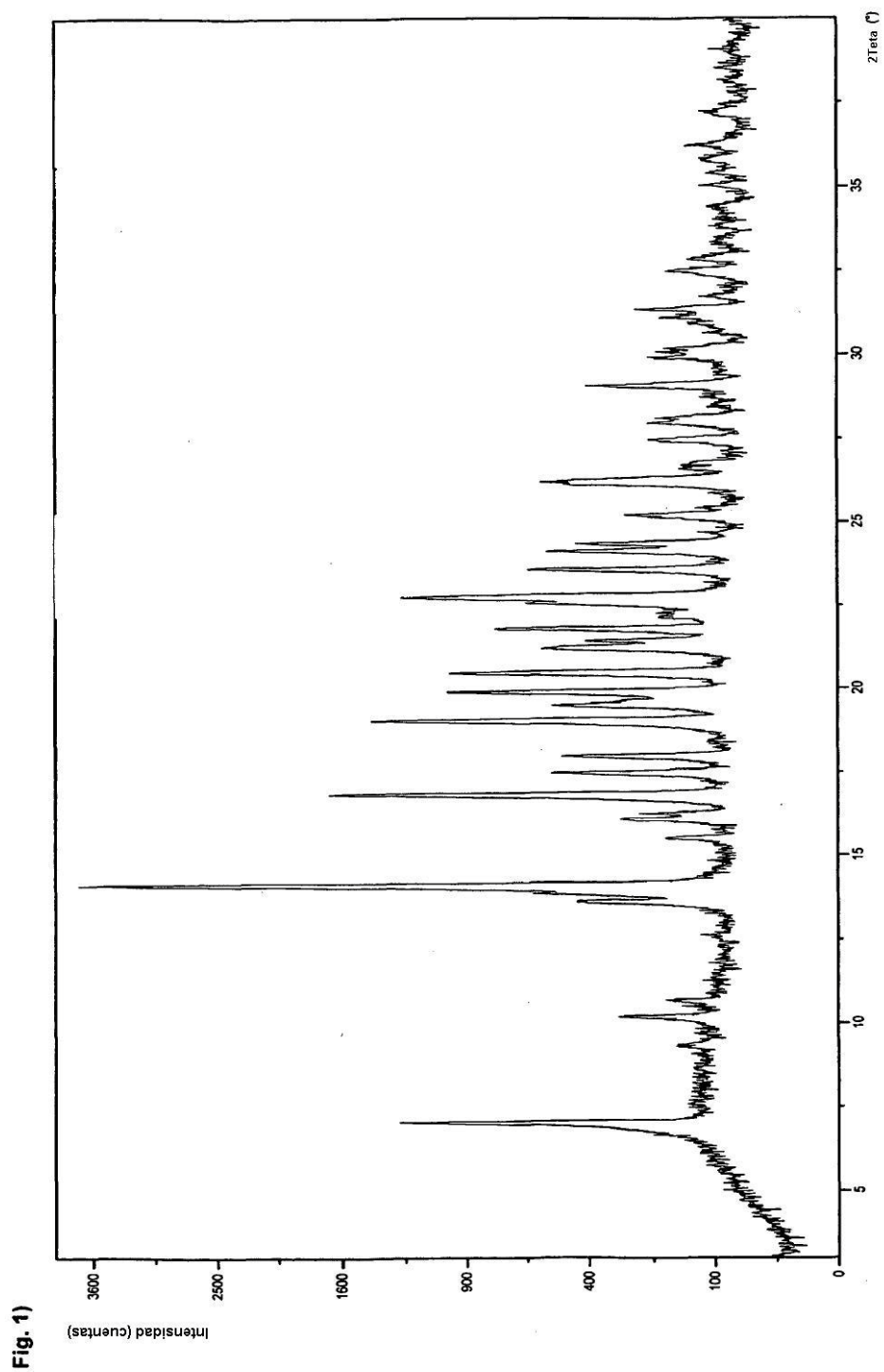
(e) enfriar la solución/dispersión mezclada de la etapa (a), (b), (c) o (d) a temperatura ambiente o menor;

(f) opcionalmente evaporar parte o todo el disolvente; y

(g) recoger mediante filtración los cocristales resultantes.

30 14. Una composición farmacéutica **caracterizada porque** comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del cocrystal de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 en un medio fisiológicamente aceptable

35 15. Un cocrystal de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 para uso en el tratamiento del dolor, preferentemente del dolor agudo, el dolor crónico, el dolor neuropático, el dolor nociceptivo, el dolor leve y de intenso a moderado, la hiperalgesia, el dolor relacionado con la sensibilización central, la alodinia o el dolor por cáncer, incluidas la neuropatía diabética o la neuropatía diabética periférica y la osteoartritis, la fibromialgia; la artritis reumatoide, la espondilitis anquilosante, el hombro doloroso o la ciática.



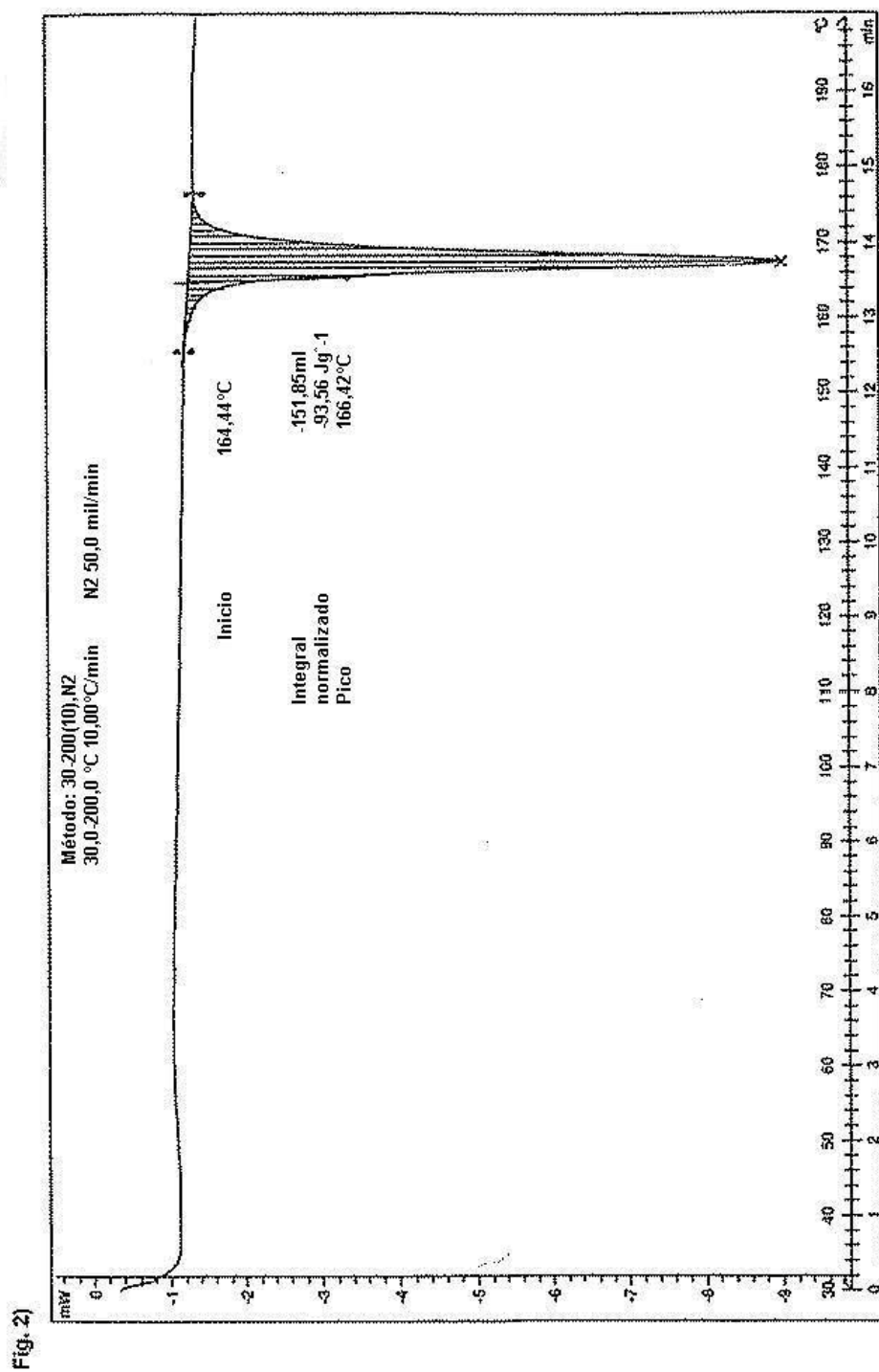
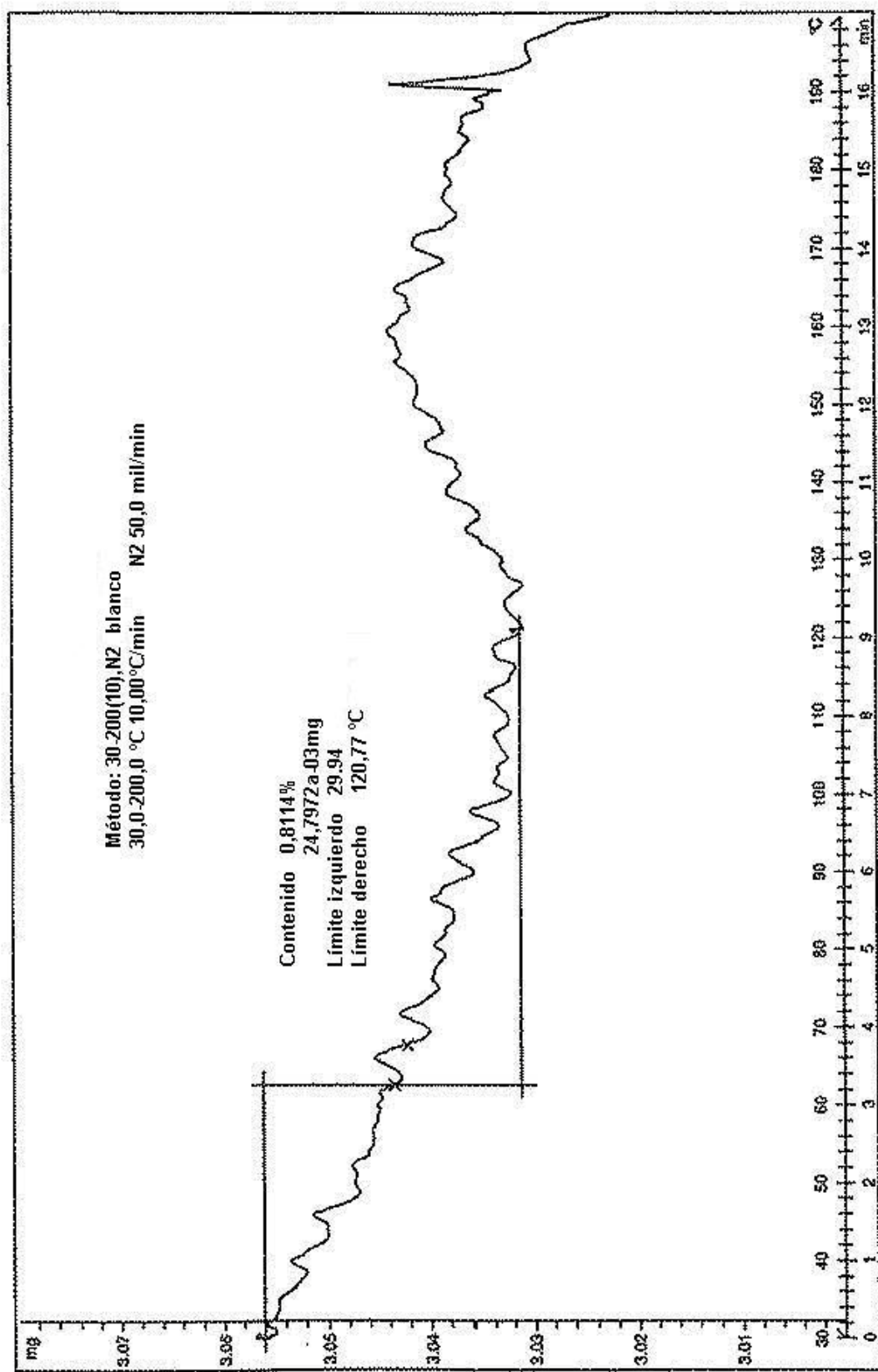


Fig. 3)



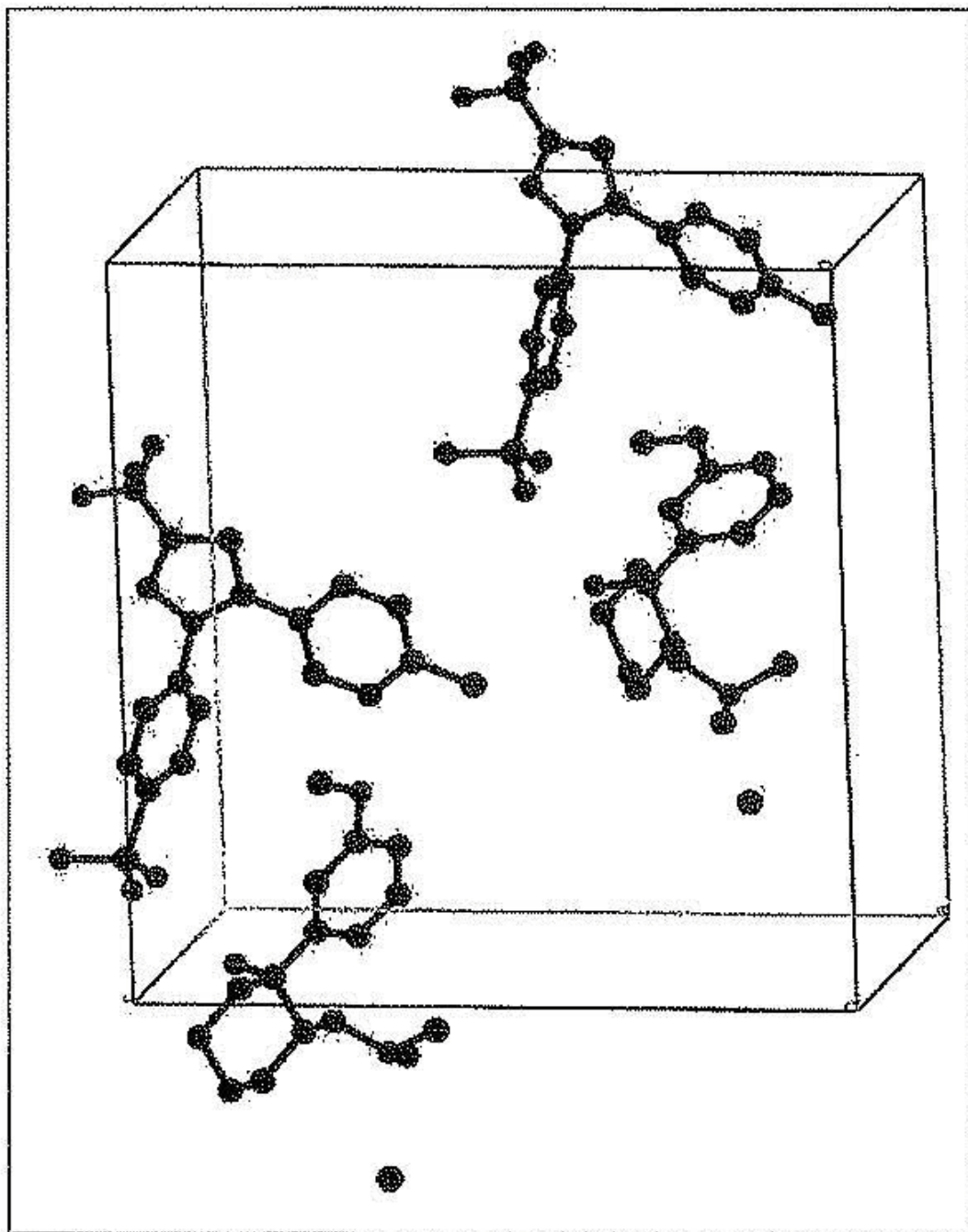


Fig. 4)

Fig. 5):

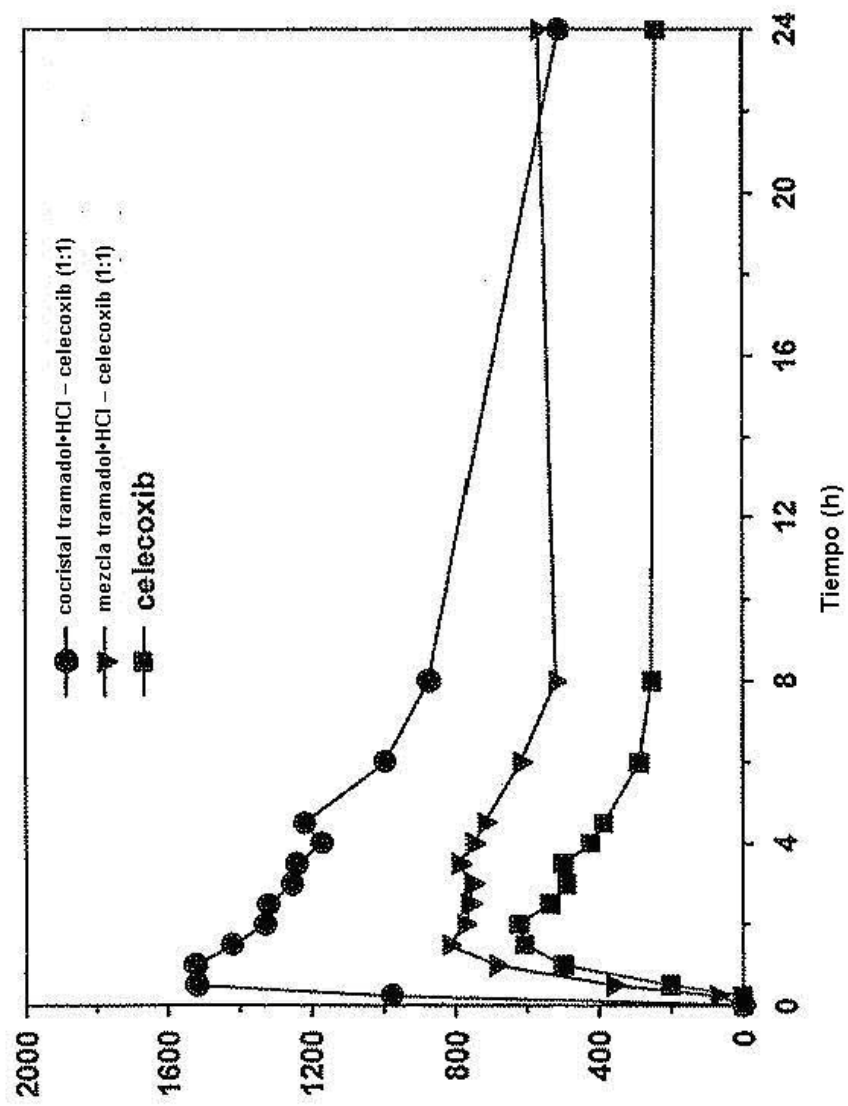


Fig. 6)

Dolor postoperatorio : alodinia mecánica

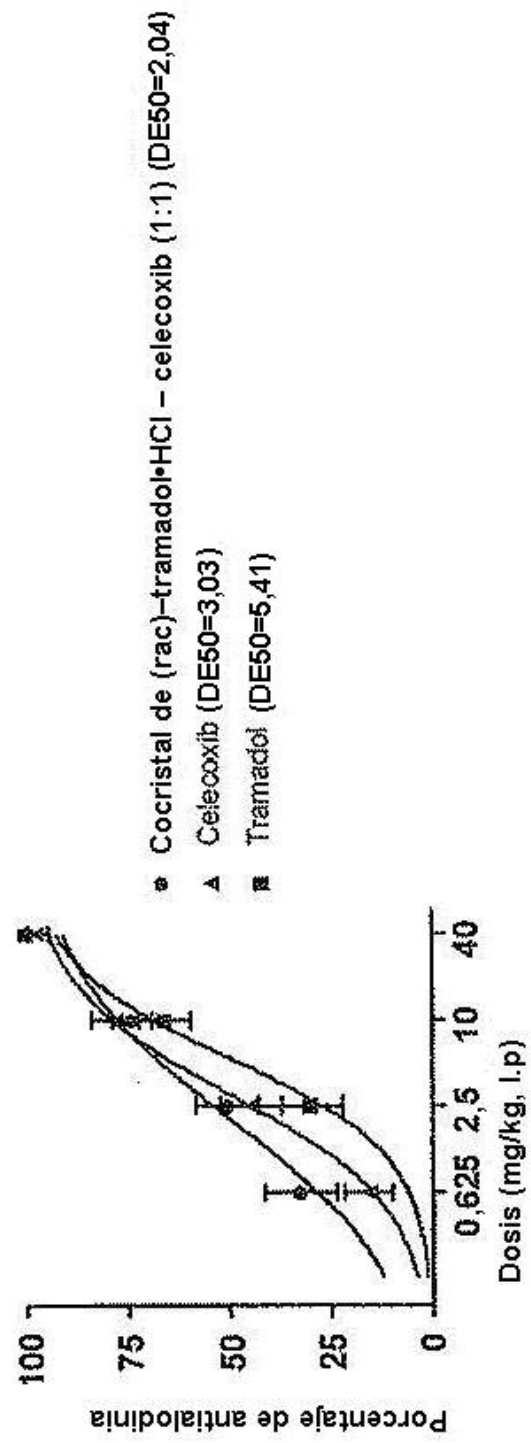


Fig. 7)

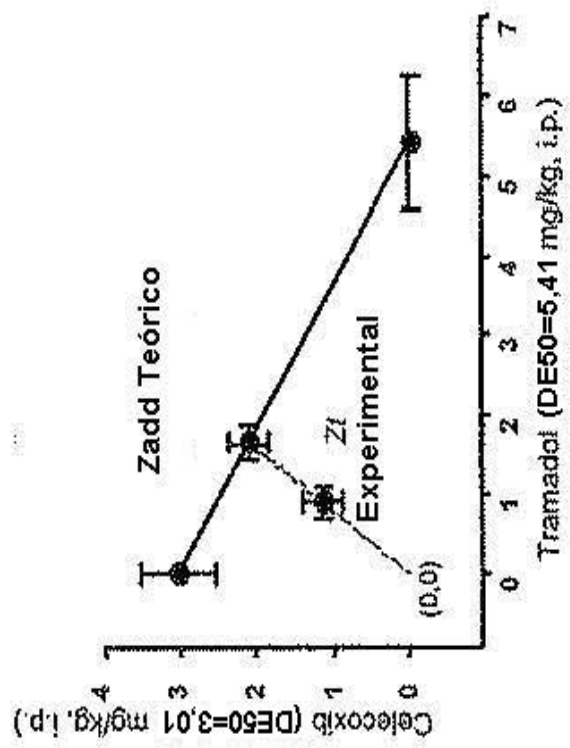
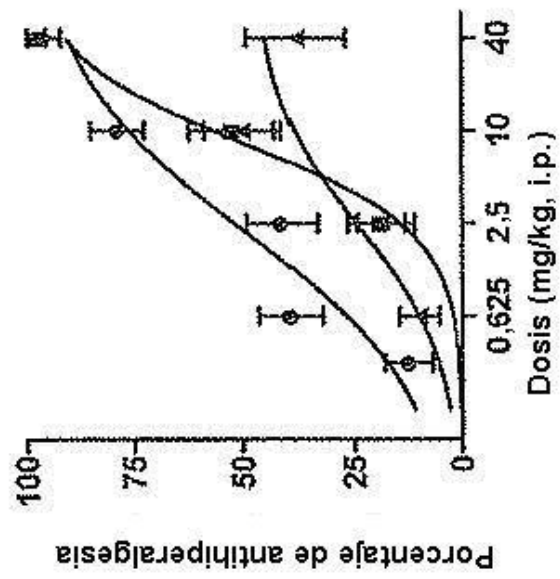


Fig. 8)

Dolor postoperatorio
Hiperalgia Térmica



- Cocristal (DE50=2,26)
- ▲ Celecoxib (DE50=2,35) Emax=47,53%
- Tramadol (DE50=8,30)

Fig. 9)

