

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 450 615**

51 Int. Cl.:

A61K 31/135 (2006.01)

A61K 31/415 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.10.2010 E 10765762 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.01.2014 EP 2488170**

54 Título: **Composiciones que comprenden Tramadol y Celecoxib para el tratamiento del dolor**

30 Prioridad:

16.10.2009 EP 09384004

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

25.03.2014

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**PORTILLO SALIDO, ENRIQUE y
VIDELA CES, SEBASTIÀ**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 450 615 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

Composiciones que comprenden Tramadol y Celecoxib para el tratamiento del dolor

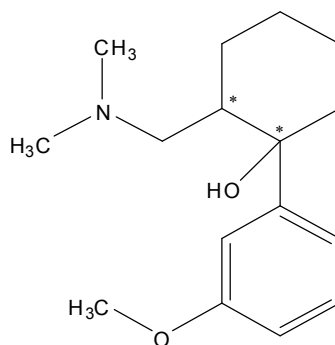
La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden tramadol y celecoxib y sus usos como medicamentos o analgésicos, más particularmente para el tratamiento del dolor severo a moderado.

5 El dolor es una respuesta compleja que ha sido funcionalmente categorizado en componentes sensoriales, autonómicos, motores, y afectivos. El aspecto sensorial incluye información acerca de la ubicación e intensidad de estímulos, mientras que el componente adaptativo puede ser considerado como la activación de la modulación del dolor endógeno y planeamiento motor para respuestas de escape. El componente afectivo parece incluir la evaluación de la incomodidad del dolor y la amenaza del estímulo, así como también las emociones negativas disparadas por la memoria y el contexto del estímulo doloroso.

10 En general, las afecciones de dolor pueden ser divididas en dolor 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 viene como consecuencia de una lesión tisular no neural, por ejemplo daño tisular por causa de cirugía o inflamación, o migraña. El dolor también puede ser dividido en niveles diferentes de severidad comenzando a partir de dolor severo a moderado hasta leve.

15 Existen muchos fármacos que se sabe que son útiles en el tratamiento o manejo del dolor. Los opioides se emplean frecuentemente como analgésicos en el dolor. Los derivados de la morfina son indicados para el tratamiento del dolor moderado a agudo en los seres humanos. El efecto analgésico se obtiene a través de su acción sobre los receptores morfinicos, preferentemente los receptores μ . Entre estos derivados de la morfina, se pueden mencionar morfina, codeína, petidina, dextropropoxifenemetadona, lenefopan.

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



Tramadol

30 Esta estructura muestra dos centros quirales diferentes y, por lo tanto, la molécula puede existir en diferentes diastereoisómeros entre los cuales el tramadol es el cis-diastereoisómero. Los enantiómeros (1R,2R), o (1S,2S), son también conocidos como (+)-tramadol y (-)-tramadol, contribuyendo ambos en diferentes formas a la actividad total de tramadol racémico.

“(rac)” se define de acuerdo con la presente invención como la abreviatura de “racemato” y por lo tanto “(rac)-tramadol” o “(rac)tramadol” significa tramadol racémico (el cis-diastereoisómero) según lo descrito en el párrafo anterior.

35 Por consiguiente, “(rac)-tramadol HCl” o “(rac)tramadol HCl” se define como la sal clorhidrato de tramadol racémico (el cis-diastereoisómero) según lo descrito anteriormente.

40 De la técnica, parece ser que este compuesto no es ni totalmente del tipo opioide ni del tipo no opioide. Algunos estudios han demostrado que tramadol es un agonista opioide, mientras que la experiencia clínica indica que carece de muchos de los efectos colaterales típicos de los agonistas opioides, por ejemplo depresión respiratoria, estreñimiento o tolerancia.

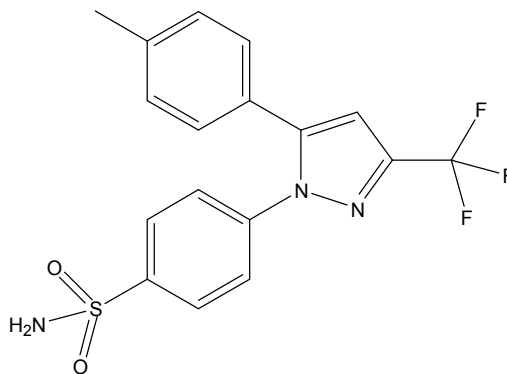
Debido a sus desventajas, los opioides empleados como analgésicos para tratar el dolor no siempre pueden ser administrados en forma repetida o en dosis altas. Los efectos de los opioides se revisan, por ejemplo, por J. Jaffe en “Goodman and Gilman’s, The Pharmacological Basis of Therapeutics”, 8ª edición; Gilman y colaboradores; Pergamon Press, Nueva York, 1990, Capítulo 22, páginas 522– 573.

Por consiguiente, se ha propuesto combinar opioides con otros fármacos que son agentes analgésicos no opioides, a fin de reducir la cantidad de opioides necesarios para producir un grado equivalente de analgesia. Entre estas combinaciones, se ha informado que la asociación de tramadol con fármacos antiinflamatorios no esteroides (AINES) es de particular interés (Patente Europea 0 546 676).

- 5 La Patente Estadounidense 5.516.803 divulga la combinación de tramadol con fármacos antiinflamatorios no esteroides (AINES), específicamente el ibuprofeno y divulga la combinación de tramadol HCl con antiinflamatorios no esteroides, tal como por ejemplo el ibuprofeno, en una relación de composición de 1:1 a 1:200 produciendo un efecto analgésico sinérgicamente mejorado y reduciendo los síntomas acompañantes no deseados.

- 10 La Patente Estadounidense 6.558.701 divulga la combinación de tramadol con diclofenac y "para el tratamiento del dolor moderado a severo, la Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda combinar analgésicos opioides con analgésicos no esteroides a fin de producir un alivio del dolor más eficaz y posiblemente reducir las cantidades de analgésico que son necesarias de administrar".

- 15 Un AINES interesante para ser combinado con tramadol es el fármaco comercializado celecoxib, cuya denominación química es 4-[5-(4-metilfenil)-3-(trifluormetil)-pirazol-1-il]-bencensulfonamida. Celecoxib es un fármaco antiinflamatorio y eliminador del dolor y es uno de los tratamientos más utilizados para enfermedades inflamatorias músculo-esqueléticas crónicas. Tiene una fórmula empírica de $C_{17}H_{14}F_3N_3O_2S$.



Celecoxib

- 20 Celecoxib es un inhibidor de ciclooxigenasa-2 (COX-2) altamente selectivo, oral, y está indicado para el tratamiento del alivio sintomático en el tratamiento de la osteoartritis, artritis reumatoide y espondilitis anquilosante (Goldenberg MM. Celecoxib, a selective cyclooxygenase-2 inhibitor for the treatment of rheumatoid arthritis and osteoarthritis. Clin. Ther. 1999, 21, 1497- 513). Esta elevada selectividad permite que celecoxib y otros inhibidores de COX-2 reduzcan la inflamación (y el dolor) reduciendo al mínimo, al mismo tiempo, las reacciones farmacológicas adversas gastrointestinales (por ej. úlceras estomacales) que son comunes con los AINES no selectivos.

- 25 La ciclooxigenasa es responsable de la generación de prostaglandinas. Dos isoformas, COX-1 y COX-2, han sido identificadas. COX-2 es la isoforma de la enzima que se ha demostrado que está inducida por estímulos proinflamatorios y se ha postulado que es la principal responsable de la síntesis de mediadores prostanoides del dolor, la inflamación y la fiebre. COX-2 está también involucrada en la ovulación, la implantación y cierre del ductus arteriosus, la regulación de la función renal, y las funciones del sistema nervioso central (inducción de la fiebre, percepción del dolor y función cognitiva). También puede desempeñar un papel en la curación de úlceras. COX-2 ha sido identificada en tejido alrededor de úlceras gástricas en el hombre, pero su relevancia para la curación de úlceras no ha sido establecida.

El documento WO 00/51685 describe una composición farmacéutica que comprende, por un lado, un material de tramadol seleccionado entre:

- 35 (+)- y (-)-tramadol, tramadol racémico, el N-óxido de tramadol y O-desmetil-tramadol (ambos como estereoisómeros aislados o sus mezclas incluyendo sus racematos) ya sea como base libre o como una sal, solvato o polimorfo;

y por otro lado, un inhibidor de COX-2 selectivo siendo celecoxib enumerado entre los fármacos inhibidores de COX-2. El foco de la aplicación descansa en la combinación ejemplificada de tramadol y JT-522.

- 40 El solicitante ha descubierto ahora que el tramadol, especialmente la sal clorhidrato de (rac)-tramadol, que tiene la actividad opioide, y celecoxib (especialmente en su forma neutra) pueden ser combinados en una composición farmacéutica logrando un efecto aditivo, especialmente en el tratamiento del dolor severo a moderado, especialmente en el dolor con un elemento inflamatorio.

Por lo tanto, el objeto de la presente invención es una composición farmacéutica que comprende una combinación de (rac)tramadol HCl y celecoxib o su sal o hidrato farmacéuticamente aceptable.

En general, cada principio activo por separado de la composición farmacéutica de acuerdo con la invención, el tramadol y el celecoxib, tiene sus propias desventajas cuando se emplean solos.

- 5 Por lo tanto, el clorhidrato de tramadol, que frecuentemente se emplea por vía oral, exhibe un sabor altamente amargo, lo cual torna a los fármacos a menudo difíciles de tragar y reduce el cumplimiento por parte del paciente. Asimismo, como se ha señalado con anterioridad, las desventajas asociadas con los opioides – sus efectos colaterales – están limitando su uso, de modo que tienen que ser administrados en dosis más bajas y a menudo en forma menos frecuente de lo que se requeriría normalmente para su uso como analgésicos para el tratamiento del dolor. Por otro lado, es bien sabido que el celecoxib es solo ligeramente soluble en agua y esto es una limitación adicional a su uso en formulaciones farmacéuticas.

El objeto de la presente invención consiste en proporcionar una composición farmacéutica que comprende un opioide, tal como tramadol, y un AINES, tal como celecoxib, con un nivel de eficacia similar al que se puede obtener por cada sustancia activa empleada sola, pero:

- 15 > con un mejor perfil de seguridad a dosis superiores y/o
- > mostrando un efecto sinérgico, lo que permite una reducción de la dosis entregando todavía la actividad deseada empleando menos de cada ingrediente y, por lo tanto, reduciendo los efectos colaterales asociados con cada principio activo; y/o
- 20 > proporcionando un nuevo procedimiento más eficaz para tratar el dolor agudo o severo a moderado, especialmente en el dolor con un componente inflamatorio.

Otras mejoras / ventajas deseables de la nueva composición farmacéutica incluirían el ser activa en enfermedades o síntomas que son, o relacionado con, el dolor y sus subtipos, especialmente aquellas en donde el tratamiento corriente es insuficiente, tal como ciática o capsulitis adhesiva o dolor relacionado con la sensibilización central (síndrome de dolor central).

- 25 Más deseablemente, la composición farmacéutica debería combinar más de una, con máxima preferencia, todas estas ventajas.

Esta composición farmacéutica de acuerdo con la invención muestra propiedades mejoradas si se compara con cualquiera de los principios activos solos.

- 30 En una realización preferente de la composición farmacéutica de acuerdo con la invención el celecoxib está en forma neutra.

Como celecoxib es débilmente ácido con un pKa de 11,1, su "forma neutra" de acuerdo con la invención se define, por lo tanto, como la forma en la cual celecoxib está libre (no en forma de una sal) pero es, dependiendo del pH, neutra o lleva una carga.

- 35 En una realización adicional de la composición farmacéutica de acuerdo con la invención, la relación del (rac)–tramadol·HCl al celecoxib es una relación ponderal de entre aproximadamente 1:1 y aproximadamente 1:300 o entre aproximadamente 1:1 y aproximadamente 300:1.

En una realización adicional de la composición farmacéutica de acuerdo con la invención, la relación del (rac)–tramadol·HCl al celecoxib es una relación molar de entre aproximadamente 1:1 y aproximadamente 1:300 o entre aproximadamente 1:1 y aproximadamente 300:1.

- 40 En una realización adicional de la composición farmacéutica de acuerdo con la invención, la relación molecular del (rac)–tramadol·HCl al celecoxib es una relación ponderal de entre aproximadamente 1:1 y aproximadamente 1:30 o entre aproximadamente 1:1 y aproximadamente 30:1.

- 45 En una realización adicional de la composición farmacéutica de acuerdo con la invención, la relación molecular del (rac)–tramadol·HCl al celecoxib es una relación molar de entre aproximadamente 1:1 y aproximadamente 1:30 o entre aproximadamente 1:1 y aproximadamente 30:1.

En una realización adicional de la composición farmacéutica de acuerdo con la invención, la relación molecular del (rac)–tramadol·HCl al celecoxib es una relación molar de entre aproximadamente 1:1 y aproximadamente 1:5 o entre aproximadamente 1:1 y aproximadamente 5:1.

- 50 Otra desventaja es que la asociación de los dos principios activos en una única especie parece permitir una mejor Farmacocinética/ Farmacodinámica (PKPD) incluyendo además una mejor penetración de la barrera hematoencefálica, lo cual ayuda en el tratamiento del dolor.

5 Ambas partes de la composición farmacéutica son fármacos bien conocidos empleados durante un largo tiempo en el mundo entero. Debido al interés terapéutico en el tramadol en el tratamiento de los síntomas del dolor y las propiedades bien conocidas de celecoxib en este campo de indicación médica, un objeto adicional de la presente invención es un medicamento que contiene una composición farmacéutica que comprende (rac)-tramadol·HCl y celecoxib.

Por lo tanto, la invención también se refiere a un medicamento que contiene una composición farmacéutica que comprende (rac)-tramadol·HCl y celecoxib de acuerdo con la invención según lo descrito anteriormente y, opcionalmente, uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

10 El medicamento o composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención puede estar en cualquier forma adecuada para la aplicación a seres humanos y/o animales, preferentemente seres humanos incluyendo bebés, niños y adultos y puede ser producido mediante procedimientos convencionales conocidos por los expertos en la técnica. El medicamento puede ser producido mediante procedimientos convencionales conocidos por los expertos en la técnica, por ej. de la tabla de contenidos de "Pharmaceutics: The Science of Dosage Forms", Segunda Edición, Aulton, M.E. (ED. Churchill Livingstone, Edinburgh (2002); "Encyclopedia of Pharmaceutical Technology", Segunda Edición, Swarbrick, J. y Boylan J.C. (Eds.), Marcel Dekker, Inc. Nueva York (2002); "Modern Pharmaceutics", Cuarta Edición, Banker G.S. y Rhodes C.T. (Eds.) Marcel Dekker, Inc. Nueva York 2002 y "The Theory and Practice of Industrial Pharmacy", Lachman L., Lieberman H. y Kanig J. (Eds.) Lea & Febiger, Filadelfia (1986). Las descripciones respectivas se incorporan por la presente como referencia y forman parte de la divulgación. La composición del medicamento puede variar dependiendo de la ruta de administración.

20 El medicamento o composición farmacéutica de la presente invención puede, por ejemplo, ser administrado parenteralmente en combinación con portadores líquidos inyectables convencionales, tales como agua o alcoholes adecuados. Los excipientes farmacéuticos convencionales para inyección, tales como agentes estabilizantes, agentes solubilizantes, y tampones, pueden ser incluidos en dichas composiciones inyectables. Estos medicamentos o composiciones farmacéuticas pueden ser, por ejemplo, inyectados de forma intramuscular, intraperitoneal o intravenosa.

25 Los medicamentos o composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención también pueden ser formulados en composiciones oralmente administrables que contienen uno o más portadores o excipientes fisiológicamente compatibles, en forma sólida o líquida. Estas composiciones pueden contener ingredientes convencionales tales como agentes aglutinantes, agentes de relleno, lubricantes y agentes humectantes aceptables. Las composiciones pueden adoptar cualquier forma conveniente, tal como comprimidos, píldoras, gránulos, cápsulas, pastillas, soluciones acuosas u oleosas, suspensiones, emulsiones, o formas en polvo seco adecuadas para la reconstitución con agua o con otro medio líquido adecuado antes del uso, para la liberación inmediata o controlada. Las formas en multipartículas, tales como píldoras o gránulos, pueden ser cargadas, por ej., en una cápsula, comprimidas en comprimidos o suspendidas en un líquido adecuado.

35 Las formulaciones de liberación controlada adecuadas, materiales y procedimientos para su preparación son conocidos de la técnica anterior, por ej. de la tabla de contenidos de "Modified-Release Drug Delivery Technology", Rathbone, M.J. Hadgraft, J. y Roberts, M.S. (Eds.), Marcel Dekker, Inc., Nueva York (2002); "Handbook of Pharmaceutical Controlled Release Technology", Wise, D.L. (Ed.), Marcel Dekker, Inc., Nueva York (2002); "Controlled Drug Delivery", Tomo I, Basic Concepts, Bruck, S.D. (Ed.), CRD Press Inc., Boca Raton (1983) y de Takada, K. y Yoshikawa, H., "Oral Drug Delivery", Encyclopedia of Controlled Drug Delivery, Mathiowitz, E. (Ed.), John Wiley & Sons, Inc., Nueva York (1999), Tomo 2, 728-742; Fix, J., "Oral drug delivery, small intestine and colon", Encyclopedia of Controlled Drug Delivery, Mathiowitz, E. (Ed.), John Wiley & Sons, Inc., Nueva York (1999), Tomo 2, 698-728.

45 Los medicamentos o composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención también pueden comprender un recubrimiento entérico, de modo que su disolución depende del valor del pH. Debido a dicho recubrimiento, el medicamento puede pasar al estómago no disuelto y la composición farmacéutica respectiva y sus componentes se libera/se liberan en el tracto intestinal. Preferentemente, el recubrimiento entérico es soluble a un valor de pH de 5 a 7,5. Los materiales y procedimientos adecuados para la preparación son conocidos de la técnica anterior.

50 Típicamente, los medicamentos o composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención pueden contener 1-60% en peso de la combinación de (rac)-tramadol·HCl y celecoxib, según lo definido en este documento, y 40-99% en peso de una o más sustancias auxiliares (aditivos/ excipientes).

Las composiciones de la presente invención también pueden ser administradas tópicamente o por medio de un supositorio.

55 La dosificación diaria para los seres humanos y los animales puede variar dependiendo de factores que tienen su base en la especie respectiva o en otros factores, tales como la edad, sexo, peso o grado de enfermedad y demás. La dosis diaria para los seres humanos, preferentemente, está en el rango de 10 a 2000 miligramos de sustancia activa a ser administrados durante una o varias tomas por día.

Un aspecto adicional de la invención se refiere a una composición farmacéutica de acuerdo con la invención que comprende la combinación de (rac)-tramadol·HCl y celecoxib de acuerdo con la invención para utilizar como un analgésico para el tratamiento del dolor, preferentemente del dolor agudo, dolor crónico, dolor neuropático, hiperalgesia, alodinia o dolor del cáncer, incluyendo neuropatía diabética y osteoartritis; así como también dolor severo a moderado; incluyendo también artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, ciática y capsulitis adhesiva. El uso de la composición farmacéutica podría especialmente llevarse al tratamiento del dolor severo a moderado con un componente inflamatorio, tal como por ej. artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, ciática y capsulitis adhesiva.

Un aspecto adicional de la invención se refiere a una composición farmacéutica de acuerdo con la invención que comprende la combinación de (rac)-tramadol·HCl y celecoxib de acuerdo con la invención para utilizar como un analgésico o para el tratamiento del dolor, preferentemente del dolor agudo, dolor crónico (dolor agudo y crónico), dolor neuropático, dolor nociceptivo (dolor visceral y/o somático), dolor leve y severo a moderado, hiperalgesia, dolor relacionado con la sensibilización central, alodinia, o dolor del cáncer, incluyendo neuropatía diabética o neuropatía periférica diabética y osteoartritis, fibromialgia; artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, capsulitis adhesiva o ciática. Un aspecto adicional de la invención se refiere a una composición farmacéutica de acuerdo con la invención que comprende la combinación de (rac)-tramadol·HCl y celecoxib de acuerdo con la invención para el tratamiento del dolor, preferentemente del dolor agudo, o preferentemente del dolor agudo, dolor crónico (dolor agudo y crónico), dolor neuropático, dolor nociceptivo (dolor visceral y/o somático), dolor leve y severo a moderado, hiperalgesia, dolor relacionado con la sensibilización central, alodinia, o dolor del cáncer, incluyendo neuropatía diabética o neuropatía periférica diabética y osteoartritis, fibromialgia; artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, capsulitis adhesiva o ciática. La invención por lo tanto se refiere también al uso de un cocristal de acuerdo con la invención según lo descrito anteriormente en la producción de un medicamento para el tratamiento del dolor, preferentemente del dolor agudo, dolor crónico (dolor agudo y crónico), dolor neuropático, dolor nociceptivo (dolor visceral y/o somático), dolor leve y severo a moderado, hiperalgesia, dolor relacionado con la sensibilización central, alodinia, o dolor del cáncer, incluyendo neuropatía diabética o neuropatía periférica diabética y osteoartritis, fibromialgia; artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, capsulitis adhesiva o ciática.

Un aspecto adicional relacionado de la invención se refiere a una composición farmacéutica de acuerdo con la invención según lo descrito anteriormente en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del dolor, preferentemente del dolor agudo, dolor crónico, dolor neuropático, hiperalgesia, alodinia, o dolor del cáncer, incluyendo neuropatía diabética, fibromialgia o osteoartritis; así como también dolor severo a moderado; incluyendo también artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, ciática y capsulitis adhesiva. Preferentemente este uso se proporciona en forma de un medicamento o de una composición farmacéutica de acuerdo con la invención según lo descrito anteriormente. Este medicamento podría especialmente llevarse al tratamiento del dolor severo a moderado con un componente inflamatorio tal como, por ej. artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, ciática y capsulitis adhesiva. Otro aspecto adicional relacionado de la invención apunta al uso de una composición farmacéutica de acuerdo con la invención según lo descrito anteriormente en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del dolor, preferentemente del dolor agudo, dolor crónico (dolor agudo y crónico), dolor neuropático, dolor nociceptivo (dolor visceral y/o somático), dolor leve y severo a moderado, hiperalgesia, dolor relacionado con la sensibilización central, alodinia, o dolor del cáncer, incluyendo neuropatía diabética o neuropatía periférica diabética y osteoartritis, fibromialgia; artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, capsulitis adhesiva o ciática.

Otro objeto de la presente invención es un procedimiento de tratamiento del dolor, preferentemente del dolor agudo, dolor crónico, dolor neuropático, hiperalgesia, alodinia o dolor del cáncer, incluyendo neuropatía diabética, fibromialgia u osteoartritis; así como también dolor severo a moderado; incluyendo también artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, ciática y capsulitis adhesiva, proporcionando a un paciente que lo necesita una cantidad suficiente de la composición farmacéutica que comprende la combinación de (rac)-tramadol·HCl y celecoxib de acuerdo con la invención según lo descrito anteriormente. Este procedimiento de tratamiento podría especialmente ser relevante para el tratamiento del dolor severo a moderado con un componente inflamatorio tal como por ej. artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, ciática y capsulitis adhesiva. Otro objeto relacionado de la invención apunta a un procedimiento de tratamiento del dolor, preferentemente del dolor agudo, dolor crónico (dolor agudo y crónico), dolor neuropático, dolor nociceptivo (dolor visceral y/o somático), dolor leve y severo a moderado, hiperalgesia, dolor relacionado con la sensibilización central, alodinia, o dolor del cáncer, incluyendo neuropatía diabética o neuropatía periférica diabética y osteoartritis, fibromialgia; artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, capsulitis adhesiva o ciática proporcionando a un paciente que lo necesita una cantidad suficiente de la composición farmacéutica que comprende la combinación de (rac)-tramadol·HCl y celecoxib de acuerdo con la invención según lo descrito anteriormente.

“Dolor” se define por la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP) como “una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada con el daño tisular real o potencial, o se describe en términos de dicho daño (IASP, Clasificación de dolor crónico, 2ª Edición, IASP Press (2002), 210). Si bien el dolor es siempre subjetivo, sus causas o síndromes pueden ser clasificados. 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 y severo. En otras definiciones, el síndrome de dolor general también se divide en “nociceptivo” (causado por la activación de nociceptores), “neuropático” (causado por daño a, o malfuncionamiento

del sistema nervioso) y dolor relacionado con la sensibilización central (síndrome de dolor central).

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

5 “Hombro rígido” o “capsulitis adhesiva” se define en este documento como un síntoma en el cual el tejido conectivo que rodea a la articulación del hombro o a la propia cápsula del hombro está causando dolor crónico, inflamándose y volviéndose rígido.

“Espondilitis anquilosante” o “Morbus Bechterew” es una enfermedad crónica, autoinmune y de artritis inflamatoria. Afecta principalmente a las articulaciones en la columna y el sacroilion en la pelvis, provocando la eventual fusión de la columna.

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

15 “Dolor nociceptivo” se define como un tipo de dolor causado por la activación de nociceptores. Puede ser dividido en dolor somático y visceral. El “dolor visceral” es dolor que se origina generalmente de los órganos, mientras que el “dolor somático (profundo)” se origina de los ligamentos, tendones, huesos, vasos sanguíneos, fascias y músculos.

Breve descripción de las figuras:

Figura 1:

20 **A:** Curvas de respuesta a la dosis de efectos antihiperalgésicos de tramadol, celecoxib y diferentes combinaciones de clorhidrato de tramadol racémico con celecoxib en diferentes relaciones (1:1, 1:3 y 3:1) en el modelo de incisión de pata de rata de dolor pos–operatorio.

B: Análisis de isoblograma que muestra la interacción sinérgica significativa ($p < 0,01$) en la hiperalgesia térmica. Todos los datos se presentan como medios \pm SEM (n=10–13 por grupo de dosis).

25 La presente invención se ilustra más adelante con la ayuda de los siguientes ejemplos. Estas ilustraciones se proporcionan solamente a modo de ejemplo y no limitan la invención.

Ejemplos

Ejemplo 1

Preparación de Dosis de Composición de clorhidrato de tramadol y celecoxib

30 Se prepararon combinaciones de un clorhidrato de tramadol racémico y celecoxib en diferentes relaciones molares de (rac)–tramadol·HCl: celecoxib (1:1, 1:3 y 3:1). Todos los fármacos y combinaciones se disolvieron en 0,5% hidroxipropilmetilcelulosa y agua destilada y se administraron en un volumen de 10 ml/kg por rata a través de la ruta intraperitoneal (i.p.). En la Tabla 1 se listan las diferentes relaciones preparadas en las diversas concentraciones.

Tabla 1. Dosis correspondientes de cada fármaco o combinaciones administradas intraperitonealmente.

	Dosis (mg/kg)				
Tramadol	2,5	10	40		
Celecoxib	0,625	2,5	10	40	
Relación 1:1	0,3130	0,625	2,5	10	40
Relación 1:3	2,5	10	40		
Relación 3:1	0,625	2,5	10	40	

35 **Efectos sobre Hiperalgesia Térmica en un Modelo de Dolor Pos–operatorio en Rata**

El objeto de este estudio fue evaluar la eficacia analgésica y la potencia de las composiciones que comprenden una combinación de tramadol/ celecoxib, especialmente una combinación de clorhidrato de tramadol racémico con celecoxib en diferentes relaciones molares (1:1, 1:3 y 3:1) en un modelo de rata de dolor pos–operatorio después de la incisión de una pata. Para evaluar la fiabilidad de la eficacia y potencia de los compuestos ensayados, se llevó a

40

cabo la hipersensibilidad térmica (hiperalgesia) utilizando el ensayo de prueba de la planta (Hargreaves y colaboradores, Pain 1988, 32, 77).

Diseño experimental:

Animales

- 5 Se alojaron ratas Wistar machos (120–160 g, Harlan, Italia) en un cuarto de clima controlado durante por lo menos 5 días con anterioridad al ensayo. El alimento y el agua estaban disponibles *ad libitum* durante el tiempo del ensayo.

Dosificación de Animales

- 10 Las ratas fueron todas dosificadas intraperitonealmente con composiciones que comprenden una combinación de clorhidrato de tramadol racémico y celecoxib en diferentes relaciones, disuelto en una suspensión de 0,5% de hidroxipropilmetilcelulosa en agua destilada. El volumen de dosificación fue de 10 ml/kg. La respuesta antihiperalgésica del animal fue posteriormente evaluada 60 min. después de la administración de las composiciones.

Cirugía

- 15 Se anestesiaron las ratas con 3% de isoflurano y se realizó una incisión longitudinal de 1 cm a través de la piel y fascia de la superficie de la planta de la pata, comenzando 0,5 cm desde el borde próximo del tobillo y extendiéndose hacia los dedos de los pies. Se lesionaron tanto los tejidos superficiales (piel) como los tejidos profundos (músculo) y nervios. Finalmente, la piel de la pata se cosió con una sutura con seda trenzada (3,0).

Evaluación de actividad analgésica en dolor pos–operatorio en ratas

- 20 Los fármacos se analizaron 4 horas después de la cirugía (incisión de la planta de la pata); 60 minutos después de la administración del producto.

Evaluación de hipersensibilidad térmica (hiperalgesia) en dolor pos–operatorio en ratas

- 25 La hipersensibilidad térmica o hiperalgesia se evaluó mediante medición de una respuesta a un estímulo térmico empleando un aparato Hargreaves (ensayo de la planta de la pata Ugo Basile) el cual eleva selectivamente la temperatura de una pata individual (Dirig. y colaboradores, J Neurosci Methods, 1997, 76, 183). Los animales fueron colocados en las jaulas de metacrilato de dicho aparato, que tenían un piso de cristal. El período de aclimatación dentro de las jaulas fue de aproximadamente 10 minutos. El estímulo térmico provino 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 se siente incómoda (dolor) debido al calor que proviene de la lámpara; entonces, se apaga y el tiempo de latencia hasta la respuesta de extracción se registra en segundos. Para no lastimar la pata del animal, la lámpara se apagó automáticamente después de 32 segundos. La hiperalgesia se define como una respuesta aumentada a un estímulo doloroso y el efecto analgésico del compuesto de ensayo se observa como una restauración (parcial) de la latencia hacia normal (Dirig. y col., J. Pharmacol Expt Therap. 1998, 285, 1031).

Análisis de Efecto Sinérgico

- 35 La interacción sinérgica entre tramadol y celecoxib se determinó por análisis de isoblograma según lo divulgado por R. J. Tallarida, y col., Life Sci., 1989, 45, 947. Este procedimiento involucra la determinación de la cantidad total en la mezcla que se requiere para producir un efecto antihiperalgésico sinérgico especificado al 50% del nivel de dosis (es decir, el DE_{50} o Z_t) y la cantidad total correspondiente que se esperaría bajo simple aditividad (DE_{50} Ad o Z_d). Donde se establece que $Z_t < Z_d$ para una relación fija específica, entonces esa composición tiene un efecto antihiperalgésico sinérgico. Tanto los valores DE_{50} t como DE_{50} Ad son variables aleatorias. DE_{50} t se determina a partir de la curva de respuesta a la dosis para una relación fija específica de los componentes; DE_{50} Ad se calcula a partir de los valores de DE_{50} para los fármacos individuales. Z_t se compara después con Z_d por medio del ensayo t de Student.

Resultados:

- 45 En este estudio, se obtuvieron las curvas de respuesta a la dosis de las composiciones que comprenden una combinación de clorhidrato de tramadol racémico y celecoxib en diferentes relaciones (1:1, 1:3 y 3:1) (véase Figura 1A). Todos los fármacos indujeron la eficacia completa cuando se evaluó la hipersensibilidad térmica.

- 50 Todas las relaciones de combinación de clorhidrato de tramadol racémico con celecoxib dieron como resultado que actúan sinérgicamente inhibiendo la hiperalgesia térmica en ratas con dolor postoperatorio. Las relaciones 1:1 y 3:1 mejoraron significativamente alrededor de 4 veces los efectos antihiperalgésicos. La relación 1:3 mejoró alrededor de 1 vez los efectos antihiperalgésicos (véase la Tabla 2 y la Figura 1B).

Tabla 2. Análisis comparativo estadístico de Zt (experimental) contra Zad (aditivo) utilizando un ensayo t de Student.

Relación de combinación	Zt	Zad	Relación
1:1	2,26± 0,48**	9,41± 1,49	4,16
3:1	1,81± 0,41**	7,97± 1,2	4,40
1:3	11,07± 1,25	13,59± 1,67	1,23

Conclusión

- 5 Las composiciones que comprenden una combinación de clorhidrato de tramadol racémico y celecoxib muestran una interacción sinérgica para inhibir la hiperalgesia térmica en el modelo de dolor postoperatorio con incisión de pata de rata.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que comprende una combinación de (rac)-tramadol·HCl y celecoxib o su sal o hidrato farmacéuticamente aceptable, en la que la relación molecular del (rac)-tramadol·HCl al celecoxib es una relación molar de 1:1 a 1:5 o de 1:1 a 5:1.
- 5 2. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1 en la que el celecoxib está en forma neutra.
3. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la relación molecular del (rac)-tramadol·HCl al celecoxib es una relación molar de 1:1.
- 10 4. Una composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 3 para su uso como un analgésico o para el tratamiento del dolor, preferentemente del dolor agudo, dolor crónico, dolor neuropático, dolor nociceptivo, dolor leve y severo a moderado, hiperalgesia, dolor relacionado con sensibilización central, alodinia o dolor provocado por cáncer, incluyendo neuropatía diabética o neuropatía periférica diabética y osteoartritis, fibromialgia, artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, capsulitis adhesiva o ciática.

Figura 1

