

(11) Número de Publicação: **PT 2575778 T**

(51) Classificação Internacional:

A61K 9/20 (2016.01) **C07C 59/64** (2016.01)
A61K 31/135 (2016.01) **A61K 31/415** (2016.01)

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) Data de pedido: **2011.06.03**

(30) Prioridade(s): **2010.06.04 EP 10384002**

(43) Data de publicação do pedido: **2013.04.10**

(45) Data e BPI da concessão: **2017.01.18**
079/2017

(73) Titular(es):

LABORATORIOS DEL. DR. ESTEVE, S.A.
AVDA. MARE DE DÉU DE MONTSERRAT 221
08041 BARCELONA ES

(72) Inventor(es):

LUIS SOLER RANZANI ES
ALBERT FALIVENE ALDEA ES

(74) Mandatário:

MARIA TERESA DELGADO
AVENIDA DA LIBERDADE, Nº 69, 3º D 1250-140 LISBOA PT

(54) Epígrafe: **COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS DE CO-CRISTais DE TRAMADOL E COXIBs**

(57) Resumo:

A PRESENTE INVENÇÃO REFERE-SE A COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS ORAIS QUE COMPREENDEM CO-CRISTais DE TRAMADOL E CELECOXIB, PROCESSOS PARA A PREPARAÇÃO DOS MESMOS E SUA UTILIZAÇÃO COMO MEDICAMENTOS, MAIS PARTICULARMENTE PARA O TRATAMENTO DA DOR.

RESUMO**"COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS DE CO-CRISTAIS DE TRAMADOL E COXIBS"**

A presente invenção refere-se a composições farmacêuticas orais que compreendem co-cristais de tramadol e celecoxib, processos para a preparação dos mesmos e sua utilização como medicamentos, mais particularmente para o tratamento da dor.

DESCRIÇÃO

"COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS DE CO-CRISTAIS DE TRAMADOL E COXIBS"

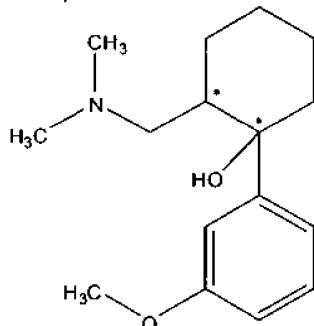
A presente invenção refere-se a composições farmacêuticas orais que compreendem co-cristais de tramadol e celecoxib, processos para a preparação dos mesmos e sua utilização como medicamentos, mais particularmente para o tratamento da dor.

A dor é uma resposta complexa que tem sido funcionalmente categorizada em componentes sensoriais, autónomos, motores e afetivos. O aspetto sensorial inclui informações sobre a localização e a intensidade do estímulo, enquanto que o componente adaptativo pode ser considerado como a ativação da modulação endógena da dor e do planejamento motor para as respostas de escape. O componente afetivo parece incluir a avaliação do desagrado da dor e da ameaça de estímulo, bem como as emoções negativas desencadeadas pela memória e pelo contexto do estímulo doloroso.

No geral, as condições de dor podem ser divididas em crónicas e agudas. A dor crónica inclui dor neuropática e dor inflamatória crónica, por exemplo, artrite, ou dor de origem desconhecida, como fibromialgia. A dor aguda normalmente segue lesão de tecido não neural, por exemplo, dano de tecido a partir de cirurgia ou inflamação, ou enxaqueca.

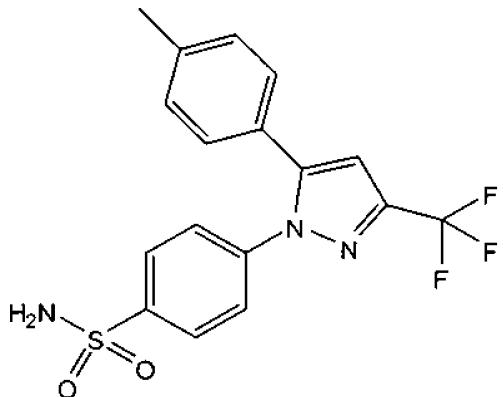
Muitos fármacos são conhecidos por serem úteis no tratamento ou gestão da dor, incluindo opióides, enquanto os derivados de morfina são indicados para o tratamento de dor moderada a grave, crónica e aguda em seres humanos. O efeito analgésico é obtido através da sua ação sobre os receptores morfínicos, preferivelmente os receptores μ . Um dos derivados morfínicos que tem mostrado resultados muito

bons quando é administrada por via oral é o tramadol. Tramadol, cujo nome químico é 2-(dimetilaminometil)-1-(3-metoxifenil)ciclohexanol, tem a fórmula seguinte:



Esta estrutura mostra dois centros quirais diferentes e assim pode existir em diastereoisómeros diferentes, entre os quais o tramadol é o cis-diastereoisómero: (1R, 2R), ou (1S, 2S). Ambos conhecidos também como (+)-tramadol e (-)-tramadol e ambos contribuem de diferentes formas para a sua atividade. Mesmo que bem utilizado enquanto fármaco, o tramadol ainda mostra uma série de efeitos colaterais (a maioria deles relacionados com a dose), como constipação; diarreia; tonturas; sonolência; boca seca; dor de cabeça; náusea; dificuldade para dormir; vômitos; fraqueza. A redução da dose necessária de tramadol (por exemplo, por uma nova forma e/ou formulação farmacêuticas incluindo tramadol) para o tratamento da dor para conseguir um efeito analgésico seria assim bastante vantajosa.

Outro composto analgésico bem conhecido é o celecoxib. O celecoxib é um fármaco anti-inflamatório e analgésico e é um dos agentes mais frequentemente utilizados nos tratamentos de doenças inflamatórias musculo-esqueléticas crónicas. Celecoxib, 4-[5-(4-metilfenil)-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]benzenossulfonamida tem a fórmula seguinte:



O celecoxib é um oral, altamente seletivo inibidor da ciclooxygenase-2 (COX-2), e é indicado para o tratamento de alívio sintomático no tratamento da osteoartrite, artrite reumatoide e espondilite anquilosante (Goldenberg MM. (1999). Celecoxib, a selective cyclooxygenase-2 inhibitor for the treatment of rheumatoid arthritis and osteoarthritis. Clin Ther. 21, 1497-513). Esta seletividade elevada permite que o celecoxib e outros inibidores da COX-2 reduzam a inflamação (e a dor) enquanto minimizam as reações adversas gastrointestinais (por exemplo, úlceras de estômago) que são comuns com os AINE não seletivos.

A enzima ciclooxygenase é responsável pela geração de prostaglandinas. Duas isoformas, COX-1 e COX-2, foram identificadas. COX-2 é a isoforma da enzima que demonstrou ser induzida por estímulos pró-inflamatórios e tem sido postulada como sendo a principal responsável pela síntese de mediadores prostanoides da dor, inflamação e febre. COX-2 também está envolvida na ovulação, implantação e fechamento do ducto arterial, regulação da função renal, e funções do sistema nervoso central (indução de febre, percepção da dor e função cognitiva). Também pode desempenhar um papel na cura de úlcera. A COX-2 foi identificada no tecido em torno de úlceras gástricas no homem, mas a sua relevância para a cicatrização da úlcera não foi estabelecida.

O celecoxib é bem conhecido por ser insolúvel em água,

colocando limitações claras na sua utilização em formulações farmacêuticas.

Celecoxib é uma molécula de ácido fraco ($pK_{a11,1}$) (<http://www.medsafe.govt.nz/profs/Datasheet/c/Celebrex-cap.htm>) que está na forma não ionizada em todos os intervalos fisiológicos do pH. É um fármaco de alta permeabilidade, mas com solubilidade em água muito baixa (7 ug/ml) (Neelam Seedher, Somm Bhatia, 2003 "Solubility enhancement of Cox-2 Inhibitors Using various Solvent Systems", AAPS Pharm.Sci. Tech, 4(3), 1-9). Estas propriedades físico-químicas fazem com que o celecoxib seja considerado de classe II no Sistema de Classificação Biofarmacêutica (BCS) (Mehran Yazdanian, Katherine Briggs, Corinne Jankovskty, Amale Hawi, 2004, "The "High solubility" Definition of the Current FDA Guidance on Biopharmaceutical Classification System May Be Too Strict for Acidic Drugs", Pharm Res, 21(2), 295). Consequentemente, a extensão da absorção oral de celecoxib parece estar limitada pela sua solubilidade ruim e velocidade de dissolução lenta, que leva a dissolução inadequada nos fluidos gastrointestinais (Susan K. Paulson, Margaret B. Vaughn, Susan M. Jessen, Yvette Lawal, Christopher J. Gresk, Bo Yan, Timothy J. Maziasz, Chyung S. Cook. Aziz Karim, 2001, "Pharmacokinetics of Celecoxib after Oral Administration in Dogs and Humans: Effect of Food Site of Absorption", J. Pharmacol.& Experim Therapeutics, 297(2), 638-645).

A formulação comercializada Celebrex®, que é administrada por via oral, contém a forma cristalina de celecoxib (ácido livre) e tem uma biodisponibilidade absoluta variando desde 20-40% em cães atribuída a uma absorção reduzida (Susan K. Paulson et al., 2001; veja-se acima). Esta má biodisponibilidade limita a distribuição e a administração ao órgão alvo, portanto, a eficácia deste fármaco.

Recentemente um novo co-cristal de tramadol e celecoxib foi descrito como exemplo 4 na publicação PCT WO 2010/043412 sendo o co-cristal de (*rac*)-tramadol-HCl-celecoxib (1:1) caracterizado em detalhe neste exemplo 4. Este co-cristal forma uma entidade química muito estável e conversível el farmacêutica que proporciona novos meios para melhorar as propriedades do tramadol, especialmente no que diz respeito ao tratamento da dor. O co-cristal mostra -em indicações de dor- um sinergismo claro se comparado ao celecoxib e tramadol. Além disso, O co-cristal parece exibir (*in vivo*) uma biodisponibilidade melhorada relativamente à exposição ao celecoxib em comparação com a administração de celecoxib sozinho e à mistura física de celecoxib e tramadol.

Ainda, na técnica ainda não existe nenhuma formulação farmacêutica concreta descrita que possibilite estes novos co-cristais de exibir estas vantagens ou mesmo melhorá-las, quando utilizados numa aplicação médica verdadeira, por exemplo quando o utiliza como medicação para seres humanos. Consequentemente, existe a necessidade de ter uma formulação para este novo co-cristal publicado como o exemplo 4 do documento WO 2010/043412 que conserve as propriedades do co-cristal ou que possa mesmo melhorá-la.

Por conseguinte, o objetivo geral desta invenção era proporcionar uma formulação oral compreendendo o co-cristal de (*rac*)-tramadol HCl e celecoxib (1:1) como descrito no documento WO 2010/043412, exemplo 4.

A formulação oral desejada destinada a esta invenção deve ainda manter a estrutura co-cristalina de (*rac*)-tramadol HCl e celecoxib (1:1). Esta propriedade tem ou pode ter a vantagem de que as propriedades melhoradas repousam na estrutura cristalina do co-cristal são mantidas e que, em geral, manter estruturas cristalinas numa formulação oral é muitas vezes bastante vantajoso.

Outras propriedades da formulação oral desejada visada por esta invenção que também seriam altamente vantajosas são a estabilidade e/ou a solubilidade aumentadas dos agentes ativos compreendidos do co-cristal.

Os benefícios/melhorias especialmente desejáveis da formulação do co-cristal de (*rac*)-tramadol HCl-celecoxib (1:1) incluiriam:

- manter as propriedades e as características físicas do co-cristal uma vez formulado
- melhoria das propriedades físico-químicas do co-cristal para aumentar a absorção e/ou a biodisponibilidade
- ser fácil de obter, fácil de fabricar
- permitir melhores taxas de dissolução, especialmente se dissolver num ambiente fisiológico aquoso
- modular a absorção oral para ambos os princípios ativos
- manter ou melhorar a biodisponibilidade do tramadol e melhorar a solubilidade do celecoxib como tal ou de qualquer composição farmacêutica compreendendo celecoxib
- mesma exposição para o tramadol e/ou melhorar a absorção do celecoxib como tal ou de qualquer composição farmacêutica compreendendo tramadol ou celecoxib, respetivamente
- - não ser dependente do tamanho de partícula do co-cristal; ou
- - ser e/ou permanecer essencialmente isento de aglomerados; ou

se dado a um paciente

- diminuir a variabilidade inter e intra-indivíduo nos níveis sanguíneos;
- ou mostrar uma boa taxa de absorção (por exemplo, aumentos nos níveis plasmáticos ou AUC); ou
- mostrar uma concentração plasmática máxima alta (por exemplo C_{max}); ou
- mostrar um tempo para o pico de concentrações de fármacos em plasma diminuído (t_{max}); ou

- mostram mudanças na semivida do composto ($t_{1/2}$), em qualquer direção em que esta mudança seja preferivelmente dirigida.

Outras melhorias/vantagens desejáveis da nova composição oral incluem ser (mais) ativa em doenças ou sintomas que estão ou estão relacionados com a dor e os seus subtipos, especialmente aqueles em que o tratamento atual é insuficiente como ciática ou ombro congelado ou dor relacionada à sensibilização central (síndrome da dor central).

Mais desejavelmente as novas formas farmacêuticas deveriam combinar mais de uma, a maioria destas vantagens.

Este objetivo foi conseguido proporcionando uma composição farmacêutica (oral) compreendendo um co-cristal de (rac)-tramadol HCl-celecoxib (1:1) e pelo menos um polímero potenciador de solubilidade; em que o polímero potenciador de solubilidade é selecionado a partir de copolímero de enxerto de polivinil caprolactama-acetato de polivinilo-polietileno glicol ou de copovidona, povidona, ciclodextrina, polietilenoglicol e lauroil macrogol-32-glicerinas EP. Preferivelmente esta composição farmacêutica compreenderia de 10 a 50 % em peso do co-cristal de (rac)-tramadol HCl-celecoxib (1:1), preferivelmente de 15 a 40 % em peso, ainda mais preferivelmente de 20 a 30 % em peso.

Conforme mostrado em maior detalhe na parte experimental, como um exemplo, a composição farmacêutica (oral) de acordo com a invenção mostrou a mesma exposição de tramadol e foi ao mesmo tempo capaz de modular as concentrações de pico de tramadol para valores mais baixos se comparado com o produto de tramadol comercializado (Adolonta ®) garantindo assim eficácia ao mesmo tempo em que reduz os efeitos secundários. Em relação ao celecoxib, a composição farmacêutica (oral) de acordo com a invenção mostrou ao mesmo tempo uma absorção aumentada que resulta numa melhor biodisponibilidade.

"Polímero potenciador da solubilidade" é definido com polímeros capazes de melhorar num sistema de administração oral a pouca solubilidade do agente ativo (por exemplo, celecoxib). Exemplos incluem copolímero de enxerto de polivinil caprolactama-acetato de polivinilo-polietileno glicol, copovidona ou ciclodextrina. Um polímero potenciador de solubilidade pode ser entendido como aqueles polímeros cuja inclusão na formulação resulta numa libertação que, comparada com a formulação sem qualquer um deles, tem uma razão de dissolução > 1 (veja-se exemplo 1 e figuras 1 e 2). Numa abordagem geral "Polímero potenciador da solubilidade" é um polímero definido pela sua função, o aumento da solubilidade especialmente de fármacos aplicáveis por via oral. Esta é uma expressão bem utilizada e compreendida na técnica (veja-se por exemplo Título (e Resumo relacionado) de Kim e Park, American Journal of Drug Delivery, Vol. 2, N.º 2, (2004) pp. 113-130(18)). "(1:1)" é definido aqui como significando que no co-cristal a razão molecular de (rac)-tramadol HCl e celecoxib é 1:1.

A composição farmacêutica de acordo com a invenção mantém vantajosamente a estrutura de co-cristal na formulação e se dissolvida aumenta a taxa de libertação de fármaco de celecoxib e/ou tramadol se comparada com o co-cristal sozinho. Parece haver um aumento na biodisponibilidade se comparado com os fármacos brutos puros celecoxib e tramadol e produtos de referência. Também a formulação do co-cristal de (rac)-tramadol HCl-celecoxib (1:1) tem uma estabilidade melhorada.

Numa forma de realização preferida, a percentagem de co-cristal de (rac)-tramadol HCl-celecoxib (1:1) dissolvido a partir da composição farmacêutica de acordo com a invenção num fluido fisiológico ou um fluido que simula um fluido fisiológico (como HCl a 0,1 N com SLS (Lauril Sulfato de Sódio) a 2% ou solução tampão de pH 12 com SLS a 1%), especialmente nos fluidos alcalinos, nos primeiros 30

minutos seria superior a 85% e/ou dentro dos primeiros 45 minutos seria superior a 90 % (por exemplo, em um teste de pás USP).

Os "polímeros potenciadores da solubilidade" foram selecionados a partir de copolímero de enxerto de polivinil caprolactama-acetato de polivinilo-polietileno glicol (Soluplus®) ou outros polímeros hidrofílicos como copovidona (um copolímero de 1-vinil-2-pirrolidona e acetato de vinilo; Kollidon® VA 64), povidona, ciclodextrina (Kleptose®), polietilenoglicol e lauroil macrogol-32- glicéridos EP (Gelucire 44/14®). Preferivelmente os "polímeros potenciadores da solubilidade" foram selecionados a partir de copolímero de enxerto de polivinil caprolactama-acetato de polivinilo-polietileno glicol (Soluplus®) ou outros polímeros hidrofílicos como ou selecionados a partir de copovidona (um copolímero de 1-vinil-2-pirrolidona e acetato de vinilo; Kollidon® VA 64), ou povidona. Os melhores resultados foram obtidos com Soluplus® e copovidona (Kollidon® VA 64).

De acordo com uma forma de realização preferida da composição farmacêutica de acordo com a invenção o polímero potenciador da solubilidade é selecionado a partir de copolímero de enxerto de polivinil caprolactama-acetato de polivinilo-polietileno glicol ou outros polímeros hidrofílicos como copovidona, povidona, ciclodextrina, polietilenoglicol e lauroil macrogol-32 glicéridos EP, preferivelmente selecionados a partir de copolímero de enxerto de polivinil caprolactama-acetato de polivinilo-polietileno glicol ou outros polímeros hidrofílicos selecionados a partir de copovidona, povidona.

Numa forma de realização muito preferida da composição farmacêutica de acordo com a invenção o polímero potenciador da solubilidade é copolímero de enxerto de polivinil caprolactama-acetato de polivinilo-polietileno

glicol (Soluplus®). Numa outra forma de realização da composição farmacêutica de acordo com a invenção o polímero potenciador da solubilidade é copolímero de enxerto de polivinil caprolactama-acetato de polivinilo-polietileno glicol (Soluplus®).

Soluplus® é um copolímero de enxerto de polivinil caprolactama-acetato de polivinilo-polietileno glicol (marca comercial registada de BASF Corporation).

Em outra forma de realização muito preferida da composição farmacêutica de acordo com a invenção a polímero potenciador da solubilidade é copovidona.

Copovidona é um copolímero de 1-vinil-2-pirrolidona e acetato de vinilo. Um exemplo comercial é Kollidon® VA 64 (marca comercial registada de BASF Corporation). Kollidon® VA 64 (copovidona) é um copolímero de vinilpirrolidona-acetato de vinilo que é solúvel tanto em água como em álcool. A razão de vinilpirrolidona:acetato de vinilo no copolímero é de 6:4. Este polímero é altamente hidrofílico resultando numa alta humidade do co-cristal de tramadol e celecoxib e melhoria da solubilidade do fármaco.

A quantidade de polímero potenciador da solubilidade utilizada na composição farmacêutica de acordo com a invenção situa-se entre 2-50% em peso, preferivelmente entre 8-12% em peso. Parece não haver aumento marcado na taxa de libertação de fármaco de celecoxib quando o nível de polímero potenciador de solubilidade na composição farmacêutica de acordo com a invenção é aumentado para além de 8-12% em peso. Como tal, considerando estes resultados, um nível preferido de polímero intensificador de solubilidade será de aproximadamente 8% em peso.

Em conformidade, numa forma de realização preferida da composição farmacêutica de acordo com a invenção, o teor de polímero potenciador da solubilidade utilizado na formulação de acordo com a invenção situa-se entre 2-50% em peso, preferivelmente entre 8-12% em peso ou

aproximadamente 8% em peso.

O co-cristal de (*rac*)-tramadol-HCl-celecoxib (1:1) pode ser formulado como comprimidos obtidos por método de compressão direta bem conhecido na técnica. Esta é uma tecnologia de fabricação mais adequada, pois é a menos agressiva para a estrutura do co-cristal. Parece mostrar os melhores resultados no aumento da solubilidade e também é - pelo menos uma das - maneiras de fabrico mais económicas. Além disso, co-cristais de (*rac*)-tramadol-HCl-celecoxib (1:1) também podem ser formulados como cápsulas de pó, granulação em seco, suspensões e compactação de cilindro seco.

Noutra forma de realização preferida, a composição farmacêutica de acordo com a invenção assume uma forma selecionada a partir de comprimido, cápsulas em pó, ou é formulada por meio de granulação em seco, suspensões e compactação de cilindro seco, preferivelmente está sob a forma de um comprimido, o mais preferivelmente está sob a forma de um comprimido que pode ser produzido por meio de um processo de compressão direta.

Consequentemente, outra forma de realização preferida da composição farmacêutica de acordo com a invenção toma a forma de um comprimido que compreende um co-cristal de (*rac*)-tramadol HCl-celecoxib (1:1) e pelo menos um polímero potenciador de solubilidade que pode ser obtido por um processo de compressão direta.

Um aspeto paralelo da invenção refere-se a uma composição farmacêutica (oral) na forma de um comprimido que compreende um co-cristal de (*rac*)-tramadol HCl-celecoxib (1:1) que pode ser obtido por um processo de compressão direta, que preferivelmente compreende pelo menos um polímero potenciador da solubilidade (conforme definido acima) ou é misturado antes de um processo de compressão direta, que mais preferivelmente é misturado com pelo menos um polímero potenciador de solubilidade antes do

processo de compressão direta. Preferivelmente esta composição farmacêutica compreenderia de 10 a 50 % em peso do co-cristal de (*rac*)-tramadol HCl-celecoxib (1:1), preferivelmente de 15 a 40 % em peso, ainda mais preferivelmente de 20 a 30 % em peso.

O co-cristal de (*rac*)-tramadol HCl-celecoxib (1:1) pode ser misturado (por exemplo com um polímero potenciador de solubilidade) e diretamente comprimido com pelo menos um polímero potenciador de solubilidade para aumentar a solubilidade de fármaco do celecoxib. Comprimidos com processo de compressão direta ou métodos de mistura/compressão direta, melhoram a libertação de fármaco do celecoxib. Como tal, O processo de compressão direta é recomendado devido a considerações económicas e para evitar possíveis alterações estruturais do co-cristal.

Em algumas formas de realização preferida relacionados com o processo de compressão direta, a força de compressão aplicada durante o processo de compressão direta poderia ser de 0,5 kN a 75 kN.

Tensioativos (= polímeros tensioativos) podem ajudar a melhorar a solubilidade de fármaco. Os tensioativos podem ser selecionados a partir de aniónicos, catiónicos ou neutros. Os tensioativos/polímeros selecionados foram: lauril sulfato de sódio (SLS), Sepitrap 80® (polissorbato microencapsulado 80) e Sepitrap 4000® (polioxil 40-óleo de rícino hidrogenado microencapsulado). Preferivelmente a composição farmacêutica de acordo com a invenção compreenderia de 1 a 20 % em peso do(s) tensioativo(s), preferivelmente de 2 a 15 % em peso, ainda mais preferivelmente de 3 a 10 % em peso.

Noutra forma de realização preferida a composição farmacêutica de acordo com a invenção que compreende um co-cristal de (*rac*)-tramadol HCl-celecoxib (1:1) compreende, ainda, pelo menos um tensioativo, com preferivelmente o polímero de tensioativo a ser selecionado a partir de

polissorbato 80 microencapsulado, polioxil 40-óleo de rícino hidrogenado microencapsulado e lauril sulfato de sódio. Em tal uma forma de realização preferida, a composição farmacêutica de acordo com a invenção que compreende um co-cristal de (rac)-tramadol HCl-celecoxib (1:1) e pelo menos um polímero potenciador de solubilidade que pode ser obtido por um processo de compressão direta que compreende ainda pelo menos um tensioativo, com preferivelmente o polímero de tensioativo a ser selecionado a partir de polissorbato 80 microencapsulado, polioxil 40-óleo de rícino hidrogenado microencapsulado e lauril sulfato de sódio.

O processo de compressão direta requer boas características reológicas, boa compressibilidade da mistura formulada e também uma boa uniformidade da mistura para assegurar uma dosagem correta e uma boa produtividade à escala comercial. Cargas são normalmente parte de uma formulação de comprimido. A seleção da carga deve cuidar do comportamento de deformação da carga e das propriedades reológicas, de modo a obter uma formulação equilibrada. Os excipientes coprocessados de fluxo livre especificamente concebidos para o processo de compressão direta, excipiente bem conhecido com comportamento de deformação plástica são considerados. Além disso, A solubilidade em água dos excipientes deve também ser considerada para ajudar o comprimido a conseguir uma boa desintegração e uma rápida dissolução do API. As cargas solúveis selecionadas estão dentro da família dos açúcares como xilitol, sorbitol, isomalte, eritritol, sacarose, frutose, dextrose o mais preferível família de lactose e manitol seco por pulverização; como carga insolúvel fosfato de cálcio, carbonato de cálcio, o mais preferível celuloses microcristalina foram consideradas para a formulação do co-cristal: MCC 102 (90 μ m) e MCC 200 (200 μ m) ou compostos como silicato microcristalino ou Prosolv® Easytab (um

composto contendo celulose microcristalina, dióxido de silício coloidal, glicolato de amido de sódio e estearil fumarato de sódio) ou Prosolv SMCC (um compósito silicificado de celulose microcristalina).

As cargas selecionadas para os exemplos são manitol seco por pulverização e celulose microcristalina que são cargas que mostram boas propriedades de fluxo.

Um lubrificante (ou excipiente lubrificante) pode ser introduzido na formulação de modo a otimizar as propriedades de fluxo da formulação e impedir a aderência aos punções durante o processo de compressão. Os lubrificantes podem ser selecionados a partir de fumarato de estearilo, estearato de magnésio, talco, sílica fumada hidrofílica (Aerosil® 200). Os lubrificantes selecionados para os exemplos são fumarato de estearilo e talco.

Um desintegrante pode ser introduzido na formulação de modo a promover a separação do comprimido em fragmentos menores num ambiente aquoso, promovendo desse modo uma libertação mais rápida da substância de fármaco. Os desintegrantes podem atuar através de três mecanismos principais: inchaço, mecha e deformação. Os desintegrantes podem ser selecionados a partir de crospovidona, croscarmelose de sódio, glicolato de amido de sódio, amido pregelatinizado, amido, polacrilina de potássio, hidroxipropil celulose com baixa substituição (L-HPC), carboximetilcelulose de cálcio, ácido algínico. O desintegrante selecionado para os exemplos é crospovidona.

Consequentemente, Numa forma de realização preferida da composição farmacêutica de acordo com a invenção a composição compreende pelo menos um excipiente farmaceuticamente aceitável adicional como uma carga, um desintegrante e/ou um lubrificante.

Numa forma de realização preferida da composição farmacêutica de acordo com a invenção a carga é selecionada a partir de açúcares tais como xilitol, sorbitol, isomalte,

eritritol, sacarose, frutose, dextrose o mais preferível família de lactose e manitol seco por pulverização ou de cargas insolúveis como fosfato de cálcio, carbonato de cálcio ou celuloses microcristalinas como MCC 102 (90 µm) e MCC 200 (200 µm) ou outros compostos tais como microcristalina silicificada ou composições contendo celulose microcristalina, dióxido de silício coloidal, glicolato de amido de sódio e estearil fumarato de sódio, preferivelmente são selecionados a partir de açúcares tais como xilitol, sorbitol, isomalte, eritritol, sacarose, frutose, dextrose o mais preferível família de lactose e manitol seco por pulverização ou de celulose microcristalina, o mais preferivelmente são selecionados a partir de manitol e celulose microcristalina. Preferivelmente o teor de carga(s) da composição farmacêutica de acordo com a invenção é selecionado entre 20 e 80% em peso, preferivelmente de 30 a 70 % em peso ou de 40 a 60 % em peso.

Numa forma de realização preferida da composição farmacêutica de acordo com a invenção o lubrificante é selecionado a partir de fumarato de estearilo, estearato de magnésio, talco, sílica fumada hidrofílica (como Aerosil® 200), preferivelmente são selecionados a partir de fumarato de estearilo e talco. Preferivelmente a composição farmacêutica de acordo com a invenção compreenderia de 0,5 a 10 % em peso do(s) lubrificante(s), preferivelmente de 1 a 5 % em peso.

Numa forma de realização preferida da composição farmacêutica de acordo com a invenção, o desintegrante é selecionado a partir de crospovidona, croscarmelose de sódio, glicolato de amido de sódio, amido pregelatinizado, amido, polacrilina de potássio, hidroxipropil celulose com baixa substituição (L-HPC), carboximetilcelulose de cálcio, ácido algínico, preferivelmente é crospovidona. Preferivelmente a composição farmacêutica de acordo com a

invenção compreenderia de 1 a 20 % em peso do desintegrante, preferivelmente de 2 a 15 % em peso, ainda mais preferivelmente de 3 a 10 % em peso.

Mais preferivelmente o co-cristal de (*rac*)-tramadol-HCl e celecoxib (1:1) compreendido nas composições farmacêuticas (orais) de acordo com a invenção é o co-cristal de (*rac*)-tramadol HCl e celecoxib (1:1) descrito e caracterizado (também com exemplos de produção) no Exemplo 4 do documento WO 2010/043412.

Consequentemente, numa forma de realização altamente preferida da composição farmacêutica de acordo com a invenção, o co-cristal de (*rac*)-tramadol HCl e celecoxib (1:1) compreendido na composição farmacêutica (oral) mostra um padrão de difração de raios X em pó com picos [2θ] a 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 e 37,2 [°]. Os 29 valores foram obtidos utilizando radiação de cobre (Cu $\kappa\alpha$ 1,54060 Å).

Além disso nesta forma de realização altamente preferida da composição farmacêutica de acordo com a invenção, o co-cristal de (*rac*)-tramadol HCl e celecoxib (1:1) compreendido na composição farmacêutica (oral) mostra um padrão de infravermelho com transformada de Fourier com bandas de absorção 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.

Além disso nesta forma de realização altamente preferida da composição farmacêutica de acordo com a invenção, o co-cristal de (*rac*)-tramadol - HCl e celecoxib (1:1) compreendido na composição farmacêutica (oral) tem

uma célula unitária ortorrômbica com as seguintes dimensões:

$$a = 11,0323(7) \text{ \AA}$$

$$b = 18,1095(12) \text{ \AA}$$

$$c = 17,3206(12) \text{ \AA}$$

Além disso nesta forma de realização altamente preferida da composição farmacêutica de acordo com a invenção o co-cristal de (*rac*)-tramadol-HCl e celecoxib (1:1) compreendido na composição farmacêutica (oral) mostra um pico endotérmico acentuado do co-cristal correspondendo ao ponto de fusão tendo um início a 164 °C.

Outra forma de realização da presente invenção refere-se a um processo para a produção de uma composição farmacêutica oral de acordo com a invenção tal como descrito acima compreendendo as etapas de:

- (a) misturar o co-cristal de (*rac*)-tramadol HCl-celecoxib (1:1) (como descrito por exemplo no exemplo 4 do documento WO 2010/043412) com pelo menos um polímero potenciador da solubilidade e opcionalmente uma ou mais cargas, desintegrante ou polímero de tensioativo ou qualquer combinação dos mesmos;
- (b) opcionalmente adicionar pelo menos um lubrificante;
- (c) diretamente comprimir uma mistura da etapa (a) ou a mistura lubrificada da etapa (b) num comprimido.

Numa forma de realização preferida do processo de acordo com a invenção uma carga é misturada na mistura da etapa (a).

As composições farmacêuticas de acordo com a presente invenção são úteis no tratamento da dor, preferivelmente dor aguda, dor crónica, dor neuropática, dor nociceptiva (dor visceral e/ou somática), dor suave e grave a moderada, hiperalgésia, dor relacionada com a sensibilização central, alodinia ou dor por cancro, incluindo neuropatia diabética

ou neuropatia periférica diabética e osteoartrite, fibromialgia; artrite reumatoide, espondilite anquilosante, ombro congelado ou ciática.

Consequentemente, Um outro aspeto da invenção refere-se também a uma composição farmacêutica de acordo com a presente invenção compreendendo o co-cristal de (rac)-tramadol HCl e celecoxib (1:1) para o tratamento da dor, preferivelmente dor aguda, dor crónica, dor neuropática, dor nociceptiva (dor visceral e/ou somática), dor suave e grave a moderada, hiperalgésia, dor relacionada com a sensibilização central, alodinia ou dor por cancro, incluindo neuropatia diabética ou neuropatia periférica diabética e osteoartrite, fibromialgia; artrite reumatoide, espondilite anquilosante, ombro congelado ou ciática. Um aspeto adicional da invenção refere-se à utilização de uma composição farmacêutica de acordo com a presente invenção compreendendo o co-cristal de (rac)-tramadol HCl e celecoxib (1:1) na produção de um medicamento para o tratamento da dor, preferivelmente dor aguda, dor crónica, dor neuropática, dor nociceptiva (dor visceral e/ou somática), dor suave e grave a moderada, hiperalgésia, dor relacionada com a sensibilização central, alodinia ou dor por cancro, incluindo neuropatia diabética ou neuropatia periférica diabética e osteoartrite, fibromialgia; artrite reumatoide, espondilite anquilosante, ombro congelado ou ciática.

"Dor" é definida pela Associação Internacional para o Estudo da Dor (IASP) como "uma experiência sensorial e emocional desagradável associada com dano tecidual potencial ou real, ou descrita em termos de tal dor (IASP, Classification of chronic pain, 2^a Edição, IASP Press (2002), 210). Muito embora a dor seja sempre subjetiva as suas causas ou síndromes podem ser classificados. Uma classificação para denominar subtipos de dor seria dividir a síndrome da dor geral nos subtipos de dor aguda e crónica

ou - de acordo com a intensidade da dor - em dor leve, moderada e grave. Em outras definições, a síndrome da dor geral também é dividida em "nociceptiva" (causado pela ativação de nociceptores), "neuropática" (causada por dano ou mau funcionamento do sistema nervoso) e dor relacionada à sensibilização central (síndrome da dor central).

De acordo com o IASP "alodinia" é definido como "uma dor devido a um estímulo que normalmente não provoca dor" (IASP, Classification of chronic pain, 2^a Edição, IASP Press (2002), 210). Mesmo que os sintomas de alodinia são mais provavelmente associados como sintomas de dor neuropática, este não é necessariamente o caso, de modo que existem sintomas de alodinia não ligado à dor neuropática embora dando alodinia em algumas áreas mais amplas do que a dor neuropática.

A IASP estabelece ainda a seguinte diferença entre "alodinia", "hiperalgesia" e "hiperpatia" (IASP, Classification of chronic pain, 2^a Edição, IASP Press (2002), 212):

Alodinia	Limiar diminuído	Diferem no modo de estímulo e resposta
Hiperalgesia	Resposta aumentada	Taxa de estímulo e resposta são iguais
Hiperpatia	limiar aumentado; Resposta aumentada	Taxa de estímulo e resposta podem ser iguais ou diferentes

De acordo com a IASP, a "neuropatia" é definida como "uma lesão primária ou disfunção no sistema nervoso" (IASP, Classification of chronic pain, 2^a Edição, IASP Press (2002), 211). A dor neuropática pode ter origem central ou periférica.

"Ciática" ou "neurite ciática" é definido no presente documento como um conjunto de sintomas incluindo dor que deriva da irritação do nervo ciático ou das suas raízes,

"Ombro congelado" ou "capsulite adesiva" é definido no presente documento como um sintoma em que o tecido conjuntivo que rodeia a articulação do ombro ou a própria cápsula do ombro, está a causar dor crónica, tornando-se inflamado e rígido.

"Espondilite anquilosante" ou "Morbus Bechterew" é uma artrite inflamatória crónica e doença autoimune. Afeta principalmente as articulações na espinha e no sacro-ílio da pélvis, causando a eventual fusão da espinha.

"Dor relacionada com a sensibilização central" / "síndrome da dor central" é definida neste pedido como uma condição neurológica causada por dano ou disfunção do sistema nervoso central (SNC), que inclui o cérebro, tronco cerebral, e medula espinal. Esta síndrome pode, entre outro, se causada por acidente vascular cerebral, esclerose múltipla, tumores, epilepsia, trauma do cérebro e medula espinhal, ou doença de Parkinson.

"Dor nociceptiva" é definida como um tipo de dor causada pela ativação de nociceptores. Pode ser dividida em dor somática e visceral. "Dor visceral" é dor geralmente originada dos órgãos, enquanto que "dor somática (profunda)" se origina de ligamentos, tendões, ossos, vasos sanguíneos, fáscia e músculos.

A dosagem diária a ser aplicada a seres humanos e animais através da utilização das composições farmacêuticas de acordo com a invenção pode variar dependendo de fatores que têm a sua base nas respetivas espécies ou outros fatores, tais como idade, sexo, peso ou grau de doença e assim por diante. A dose diária para seres humanos preferivelmente é de 20 a 1000 mg, preferivelmente de 50 a 250 miligramas do co-cristal de (rac)-tramadol-HCl e celecoxib (1: 1) compreendidos na composição farmacêutica de acordo com a invenção a serem administrados durante uma ou várias doses por dia. Numa forma de realização preferida a forma farmacêutica da composição farmacêutica de acordo

com a invenção (por exemplo, um comprimido) compreende de 50 a 250 (ou de 100 a 150) miligramas do co-cristal de (*rac*) -tramadol HCl e celecoxib (1:1).

A utilização da composição farmacêutica de acordo com a invenção (descrita acima) está preferivelmente relacionada com a dor, incluindo dor nociceptiva (que inclui dor somática e visceral). Estas formas de realização preferidas da invenção também podem estar relacionadas com dor neuropática e/ou com dor relacionada com a sensibilização central (a chamada "síndrome da dor central").

A utilização da composição farmacêutica de acordo com a invenção (descrita acima) pode também preferivelmente estar relacionada com a dor aguda e crônica.

As utilizações da composição farmacêutica de acordo com a invenção (descrita acima) pode também preferivelmente estar relacionada com a dor suave a moderada e a grave.

A presente invenção é ilustrada a seguir com a ajuda das figuras e exemplos seguintes.

Breve descrição das figuras:

Figura 1: Estudo de rastreio de polímero potenciador da solubilidade. perfis de dissoluções *in vitro* comparativo

Figura 2: Estudo de rastreio de polímero potenciador da solubilidade. Razão de fármaco libertado

Figura 3: Perfil de dissolução *in vitro* comparativo (solução tampão pH 12 + SLS a 1%; lauril sulfato de sódio).

Figura 4: Perfil de dissolução *in vitro* comparativo (solução de HCl a 0,1 N + SLS a 2%; lauril sulfato de sódio)

Figura 5: Comparação de parâmetros farmacocinéticos de tramadol (C_{max} e AUC) entre três formulações de (*rac*) - tramadol-celecoxib (1:1) e formulação comercial disponível.

Figura 6: Comparação de parâmetros farmacocinéticos de

celecoxib (C_{max} e AUC) entre três formulações de (*rac*) - tramadol-celecoxib (1:1) e formulação comercial disponível.

EXEMPLOS

Exemplo 1: Estudo de rastreio de polímero potenciador da solubilidade

O objetivo deste estudo foi avaliar o efeito da inclusão de diferentes ingredientes poliméricos no teste do perfil de dissolução da formulação de co-cristais (*rac*) - tramadolHCl-celecoxib (1:1). Formulações de comprimidos diferentes foram preparadas incluindo o co-cristal de (*rac*) -tramadol HCl-celecoxib (1:1) uma base de compressão (contendo polissorbato 80 microencapsulado, polioxil 40- óleo de rícino hidrogenado microencapsulado, lauril sulfato de sódio, crospovidona, manitol seco por pulverização, celulose microcristalina e estearil fumarato de sódio) e os diferentes ingredientes poliméricos testados.

Os ingredientes poliméricos testados foram: poloxâmeros (copolímeros de polioxietileno-polioxipropileno não iônicos: Lutrol®), povidona (Plasdone K30), copovidona (um copolímero de 1-vinil-2-pirrolidona e acetato de vinilo; Kollidon® VA 64), copolímero de enxerto de polivinil caprolactama-acetato de polivinilo-polietileno glicol (Soluplus®) e ciclodextrina (Kleptose®).

As diferentes formulações foram preparadas seguindo o processo descrito nos exemplos 2. Após a compressão foi realizado o teste de perfil de dissolução dos diferentes comprimidos obtidos.

O ensaio do perfil de dissolução *in vitro* foi realizado com o aparelho USP III (pás) a 37 °C e 50 rpm com 1000 ml de tampão fosfato 0,04 M pH 12 em cada recipiente durante 45 min.

Os resultados do perfil de dissolução são mostrados na figura 1. Os perfis de dissolução mais rápidos foram obtidos quando povidona, copovidona ou Soluplus® foram

incluídos na formulação de comprimido. A inclusão de Lutrol® provocou um teste de dissolução mais lenta comparados aos comprimidos que não contêm nenhum polímero.

A razão entre a quantidade dissolvida de celecoxib e 15 e 30 minutos, com e sem ingrediente polimérico das diferentes formulações é calculada a partir dos resultados obtidos no teste do perfil de dissolução. As diferentes razões são mostradas na figura 2. Com base nestes resultados, um polímero potenciador de solubilidade pode ser entendido como aqueles polímeros cuja inclusão na formulação resulta numa libertação que, comparada com a formulação sem qualquer um deles, tem uma razão de dissolução > 1.

Exemplo 2: Formulações farmacêuticas/comprimidos preparados de acordo com a invenção

Os comprimidos da invenção foram preparados seguindo o processo descrito a seguir.

Co-cristal of (rac)-tramadol-celecoxib (1:1) de acordo com o Exemplo 4 do documento WO2010/043412 é misturado numa primeira etapa com polissorbato 80 microencapsulado, polioxil 40-óleo de rícino hidrogenado microencapsulado, lauril sulfato de sódio, crospovidona, manitol seco por pulverização, celulose microcristalina e copovidona (copolímero de 1-vinil-2-pirrolidona/acetato de vinilo) ou Soluplus.

Após esta primeira etapa de mistura, a mistura é lubrificada adicionando estearil fumarato de sódio e talco. A mistura lubrificada é comprimida em comprimidos em prensa giratória de comprimido contendo 113,5 mg de co-cristal de (rac)-tramadol HCl-celecoxib (1:1) (480 mg por comprimido).

Exemplo 2A Comprimidos de co-cristal de (rac)-tramadol HCl-celecoxib (1:1) preparados pela compressão direta utilizando copovidona com um polímero potenciador da solubilidade

Ingredientes	%	mg para Dose (113,5 mg)
Co-cristal de (rac)-tramadol HCl-celecoxib (1:1)	23,65	113,50
Sepitrap 80® (polissorbato 80 microencapsulado)	2,08	10,00
Sepitrap 4000® (polioxil 40-óleo de rícino hidrogenado microencapsulado)	2,08	10,00
Lauril sulfato de sódio	2,08	10,00
Crospovidona	8,13	39,00
Pearlitol® (manitol seco por pulverização)	25,99	124,75
estearil fumarato de sódio	1,50	7,20
Talco	0,50	2,40
Celulose Microcristalina	25,99	124,75
Kollidon® VA 64 (copovidona)	8,00	38,40
Ingredientes	%	mg para Dose (113,5 mg)
TOTAL	100,0	480,0 mg

Exemplo 2B: Comprimidos de co-cristal de (rac)-tramadol HCl-celecoxib (1:1) preparados pela compressão direta utilizando Soluplus® com um polímero potenciador da solubilidade

Ingredientes	%	mg para Dose (113,5 mg)
Co-cristal de (rac)-tramadol HCl-celecoxib (1:1)	23,65	113,50
Sepitrap 80® (polissorbato 80 microencapsulado)	2,08	10,00

Ingredientes	%	mg para Dose (113,5 mg)
Sepitrap 4000® (polioxil 40-óleo de rícino hidrogenado microencapsulado)	2,08	10,00
Lauril sulfato de sódio	2,08	10,00
Crospovidona	8,13	39,00
Pearlitol® (manitol seco por pulverização)	25,99	124,75
Estearil fumarato de sódio	1,50	7,20
Talco	0,50	2,40
Celulose Microcristalina	25,99	124,75
Soluplus® (copolímero de enxerto de polivinil caprolactama-acetato de polivinilo-polietileno glicol)	8,00	38,40
TOTAL	100,0	480,0 mg

Exemplo 2c: Comprimidos de co-cristal de (rac)-tramadol HCl-celecoxib (1:1) preparados pela compressão direta utilizando Soluplus® com um polímero potenciador da solubilidade

Ingredientes	%	mg para Dose (100 mg)
Co-cristal de (rac)-tramadol HCl-celecoxib (1:1)	23,65	100,00
Lauril sulfato de sódio	2,08	8,79
Crospovidona	8,13	34,38
Pearlitol® (manitol seco por pulverização)	28,07	118,69
Estearil fumarato de sódio	1,50	6,34
Talco	0,50	2,11
Celulose Microcristalina	28,07	118,69
Kollidon® VA 64 (copovidona)	8,00	33,83

Ingredientes	%	mg para Dose (100 mg)
TOTAL	100,0	422,8 mg

Exemplo 3: Testes de dissolução com comprimidos de acordo com os Exemplos 2A, 2B e 2C

As Figuras 3 e 4 mostram os resultados de testes de dissolução *in vitro* realizados com comprimidos obtidos nos exemplos 2A, 2B e 2C. A liberação do co-cristal de (rac)-tramadol-HCl-celecoxib (1:1) a partir das composições farmacêuticas da invenção foi testada no aparelho USP 2 (pás) a 37 °C e 50 rpm com 2 horas em solução de tampão a pH 12 + laurilsulfato de sódio a 1% (figura 3) e numa solução a 0,1 N de HCl + laurilsulfato de sódio a 2% (figura 4). Ambos os testes provam que a liberação de fármaco de celecoxib a partir do co-cristal de (rac)-tramadol-HCl-celecoxib (1:1) que está a ser formulado na composição farmacêutica de acordo com a invenção é reforçada.

Exemplo 4: Determinação do perfil de curso no tempo *in vivo* após administração oral de comprimidos dos Exemplos 2A, 2B, 2C, em comparação com a forma comercial de celecoxib (cápsulas Celebrex®) e tramadol HCl (cápsulas de Adolonta® IR)

O objetivo deste estudo foi a comparação da exposição oral em cães dos comprimidos dos exemplos 2A, 2B e 2C com a coadministração das formulações orais comercializadas de celecoxib (Celebrex®) e tramadol-HCl (cápsulas Adolonta® IR).

Neste exemplo o perfil de concentração plasmática versus tempo de tramadol e celecoxib foi determinado após uma única administração oral de dose a cães em jejum, machos e fêmeas. Os parâmetros farmacocinéticos foram calculados por um método não compartmentalizado.

Os comprimidos do exemplo 2A e 2B foram administrados

no estudo 1, enquanto que os comprimidos do exemplo 2c e formulações comercializada de celecoxib e tramadol foram avaliadas no estudo 2.

Os parâmetros farmacocinéticos vindos de ambos os estudos foram normalizados pela dose administrada com o objetivo de comparar seus perfis farmacocinéticos.

Exemplo 4a: Estudo 1

Neste estudo a exposição plasmática e farmacocinética do tramadol e celecoxib em 3 cães beagle em jejum machos e 3 fêmeas após uma administração de dose oral única de comprimidos dos exemplos 2A e 2B foram avaliados. A quantidade de co-cristal de (rac)-tramadol HCl-celecoxib em cada formulação foi de 113,5 mg, correspondendo a 50 mg de tramadol-HCl e 63,5 mg de celecoxib. Uma conceção de interseção foi aplicada com 1 semana de depuração entre as administrações. As amostras foram recolhidas 48 horas pós-dose.

Para o tramadol, o valor mediano global de tempo em que a concentração plasmática máxima ocorreu (T_{max}) foi de 1,5 horas para os comprimidos do exemplo 2A, e 1,0 hora para os comprimidos do exemplo 2B, sugerindo que a absorção de tramadol foi rápida e não foi afetada pela formulação. A taxa de exposição como valores médios globais de C_{max} foi de 47,2 ng/ml para os comprimidos do exemplo 2A e 70,5 ng/ml para os comprimidos do exemplo 2B e a extensão da exposição como valores médios globais da $AUC_{0-\alpha}$ foi de 101,2 ng/ml para os comprimidos do exemplo 2A e 127,8 ng·h/ml na administração dos comprimidos do exemplo 2B.

Para celecoxib o valor mediano global de tempo em que a concentração plasmática máxima ocorreu (T_{max}) foi de 2,5 horas para os comprimidos do exemplo 2A e 1,5 horas para os comprimidos do exemplo 2B, A taxa de exposição como valores médios globais de C_{max} de celecoxib foram 1933,3 ng/ml para os comprimidos do exemplo 2A e 975,0 ng/ml para os comprimidos do exemplo 2B. A extensão da exposição como

valores médios globais da $AUC_{0-\alpha}$) foi de 23158,5 ngh/ml para os comprimidos do exemplo 2A e 12828,0 ngh/ml para os comprimidos do exemplo 2B.

Exemplo 4b: Estudo 2

O objetivo deste segundo estudo foi avaliar e comparar a exposição e a farmacocinética de tramadol e celecoxib em 3 cães beagle em jejum machos e 3 fêmeas, após uma administração única de doses orais de comprimidos do exemplo 2C versus a administração concomitante de formulações comerciais disponíveis de tramadol HCl (cápsulas Adolonta® IR) e celecoxib (cápsulas Celebrex®). A quantidade de co-cristal de (rac)-tramadol HCl-celecoxib (1:1) administrado foi de 2 comprimidos de exemplo 2C de 100 mg correspondendo a 88 mg de tramadol HCl e 112 mg de celecoxib. Para os comparadores foram coadministradas 2 cápsulas de 50 mg de tramadol HCl (Adolonta® IR) e 1 cápsula de 100 mg de celecoxib (Celebrex®).

Uma conceção de interseção foi aplicada com 1 semana de depuração entre as administrações. As amostras foram recolhidas 48 horas pós-dose.

Conforme no estudo anterior 1, foram obtidos valores medianos globais de T_{max} semelhantes para tramadol, ou seja 1,3 h para a formulação do exemplo 2C e 1,0 para Adolonta® sugerindo que a absorção de tramadol foi rápida e não foi afetada pela formulação. A taxa de exposição do tramadol como C_{max} global foi de 129,3 ng/ml para os comprimidos do exemplo 2C e 365,5 ng/ml para o Adolonta®. Como para o tramadol a extensão da exposição do $AUC_{0-\alpha}$ foi de 486,5 ngh/ml para os comprimidos do exemplo 2C e 599,7 ng-h/ml na administração de Adolonta®.

Para celecoxib, o tempo mediano global em que a concentração plasmática máxima ocorreu (T_{max}) foi de 2,3 horas para os comprimidos do exemplo 2C, e 14,5 horas para Celebrex®. A taxa de exposição como valores médios globais de C_{max} foi de 1898,1 ng/ml nos comprimidos do exemplo 2C e

1048,5 ng/ml em Celebrex®. Como para o a extensão da exposição a $AUC_{0-\infty}$ foi de 37780,2 ngh/ml para os comprimidos do exemplo 2C e 22159,8/ml na administração de Celebrex®.

Exemplo 4c: Sumário da farmacocinética pré-clínicos em cão

Após a comparação da extensão normalizada da exposição para o tramadol nas três formulações 2A, 2B e 2C de co-cristal de (rac)-tramadol-HCl-celecoxib (1:1) quando comparada com Adolonta® foi observada um comportamento semelhante a exposição global $AUC_{0-\infty}$, para a formulação do exemplo 2c (0,9 vezes). Por outro lado, as outras duas formulações do exemplo 2A e exemplo 2B mostraram menor $AUC_{0-\infty}$, valores: 0,3 e 0,4 vezes, respectivamente. Em relação a C_{max} normalizado, Todas as formulações foram associadas com menor taxa de exposição (0,3 a 0,4 vezes) quando comparado ao Adolonta®. A redução das concentrações plasmáticas máximas irá assegurar uma melhor segurança para os efeitos SNC secundários do tramadol. Foram observados valores de T_{max} semelhantes para as formulações e Adolonta® (veja-se a Figura 5).

Substância administrada	Dose de Tramadol HCl (mg)	Média ± SD	t _{max} # (h)	C _{max} normalizado por Dose (ng/ml)/mg	AUC _{0-∞} normalizada por dose (ngh/ml)/mg
Comprimidos do exemplo 2A 113,5 mg x 1	50	Média	1,5	0,943	2,024
		DE	1,0 - 2,5	0,264	0,693
Comprimidos do exemplo 2B 113,5 mg x 1	50	Média	1,0	1,411	2,557
		DE	1,0 - 1,5	0,387	1,088
Comprimidos	88	Média	1,3	1,469	5,528

Substância administrada	Dose de Tramadol HCl (mg)	Média ± SD	t _{max} # (h)	C _{max} normalizado por Dose (ng/ml)/mg	AUC _{0-∞} normalizada por dose (ngh/ml)/mg
do exemplo 2C 100 mg x 2		DE	0,5-2,5	0,756	3,951
Celebrex® cápsulas de 100 mg x 1 Adolonta cápsulas de 50 mg x 2	100	Média	1,0	3,655	5,997
		DE	0,5-1,5	2,745	3,826
# DE expresso como intervalo de valores					

Para celecoxib, O exemplo de formulação de comprimido 2B mostrou um valor de AUC_{0-t} normalizado semelhante ao de Celebrex® (0,9 vezes), e as formulações do exemplo 2A e do exemplo 2C proporcionaram valores mais elevados (1,6 e 1,5 vezes, respectivamente). Relativamente ao C_{max} normalizado, este parâmetro foi 1,5, 1,6 e 2,9 vezes maior que Celebrex® para as formulações dos exemplos 2B, exemplo 2c e exemplo 2A, respectivamente (veja-se a figura 6).

Substância administrada	Dose de Celecoxib (mg)	Média ± SD	t _{max} # (h)	C _{max} normalizado por Dose (ng/ml)/mg	AUC _{0-∞} normalizada por dose (ngh/ml)/mg
Comprimidos do exemplo 2A 113,5 mg x 1	63,5	Média	2,5	30,446	364,700
		DE	1,5-5,0	8,072	202,470
Comprimidos do exemplo 2B 113,5 mg x 1	63,5	Média	1,5	15,355	202,016
		DE	1,0-4,0	6,711	87,802
Comprimidos do	112	Média	2,3	16,947	337,323

Substância administrada	Dose de Celecoxib (mg)	Média ± SD	$t_{max}^{\#}$ (h)	Cmax normalizado por Dose (ng/ml)/mg	AUC _{0-∞}) normalizada por dose (ngh/ml)/mg
exemplo 2C 100 mg x 2		DE	0,5- 24,0	7,082	195,653
Celebrex® cápsulas de 100 mg x 1 Adolonta® cápsulas de 50 mg x 2	100	Média	14,5	10,485	221,598
		DE	1. 0- 24,0	6,680	168,520

DE expresso como intervalo de valores

Resumindo, em comparação com os comprimidos de co-cristais individuais (*rac*)-tramadol HCl-celecoxib (1:1) comercialmente disponíveis dos exemplos 2A, B e 2C não excederam a exposição para tramadol e mostraram a modulação da concentração de pico para valores mais baixos em relação ao Adolonta® IR. Este perfil garante eficácia enquanto reduz efeitos secundários de tramadol resultando numa melhoria em relação à forma comercial. Para o celecoxib obteve-se uma absorção aumentada tanto para a taxa como para a extensão, o que significa uma melhor biodisponibilidade relativamente à forma comercial.

Em conclusão os comprimidos de co-cristal de (*rac*)-tramadol HCl-celecoxib (1:1) dos exemplos 2A, 2B, 2C demonstrou modular a absorção oral de ambos os princípios ativos e mostrou a capacidade de obter uma exposição de perfil sob encomenda para tramadol e celecoxib no co-cristal racJ-tramadol-HCl-celecoxib (1: 1) formulado como comprimidos.

REFERÊNCIAS CITADAS NA DESCRIÇÃO

A lista de referências citadas pelo requerente é apenas para conveniência do leitor. Não constitui uma parte integrante do documento de patente europeu. Embora a compilação das referências tenha sido feita com grande cuidado, não são de excluir erros ou omissões e o EPO não aceita qualquer responsabilidade a esse respeito.

Documentos de Patente citados na descrição

- WO 2010043412 A [0012] [0013] [0014] [0049] [0054] [0080]

Documentos de não patente citados na descrição

- **GOLDENBERG MM.** Celecoxib, a selective cyclooxygenase-2 inhibitor for the treatment of rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Clin Ther.*, 1999, vol. 21, 1497-513 [0007]
- **NEELAM SEEDHER ; SOMM BHATIA.** Solubility enhancement of Cox-2 Inhibitors Using various Solvent Systems. *AAPS Pharm.Sci. Tech*, 2003, vol. 4 (3), 1-9 [0010]
- **MEHRAN YAZDANIAN ; KATHERINE BRIGGS ; CORINNE JANKOVSKY ; AMALE HAWI.** The "High solubility" Definition of the Current FDA Guidance on Biopharmaceutical Classification System May Be Too Strict for Acidic Drugs. *Pharm Res*, 2004, vol. 21 (2), 295 [0010]
- **SUSAN K. PAULSON ; MARGARET B. VAUGHN ; SUSAN M. JESSEN ; YVETTE LAWAL ; CHRISTOPHER J. GRESK ; BO YAN ; TIMOTHY J. MAZIASZ ; CHYUNG S. COOK. AZIZ KARIM.** Pharmacokinetics of Celecoxib after Oral Administration in Dogs and Humans: Effect of Food Site of Absorption. *J. Pharmacol.& Experim Therapeutics*, 2001, vol. 297 (2), 638-645 [0010]
- **KIM; PARK.** *American Journal of Drug Delivery*, 2004, vol. 2 (2), 113-130 [0022]
- IASP, Classification of chronic pain. IASP Press, 2002, 210 [0058] [0059]

- Classification of chronic pain. IASP. IASP Press, 2002,
212 [0060]
- Classification of chronic pain. IASP. IASP Press, 2002,
211 [0061]

REIVINDICAÇÕES

1. Uma composição farmacêutica que compreende co-cristal de (*rac*)-tramadol-HCl-celecoxib (1:1) e pelo menos um polímero potenciador de solubilidade; em que o polímero potenciador de solubilidade é selecionado a partir de copolímero de enxerto de polivinil caprolactama-acetato de polivinilo-polietileno glicol ou de copovidona, povidona, ciclodextrina, polietilenoglicol e lauroil macrogol-32 glicéridos EP.
2. A composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 1 em que o polímero potenciador da solubilidade é selecionado a partir de copolímero de enxerto de polivinil caprolactama-acetato de polivinilo-polietileno glicol ou outros polímeros hidrofílicos selecionados a partir de copovidona, ou povidona.
3. A composição farmacêutica de acordo com qualquer das reivindicações 1 ou 2 em que o polímero potenciador de solubilidade é copolímero de enxerto de polivinil caprolactama-acetato de polivinilo-polietileno glicol.
4. A composição farmacêutica de acordo com qualquer das reivindicações 1 ou 2 em que o polímero potenciador de solubilidade é copovidona.
5. A composição farmacêutica de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 4 em que o teor de polímero potenciador de solubilidade utilizado na composição está entre 2-50 % em peso, preferivelmente entre 8-12% em peso ou aproximadamente 8% em peso.
6. A composição farmacêutica de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 5 estando sob a forma selecionada a

partir de comprimido, cápsulas em pó, ou formulada por meio de granulação em seco, suspensões e compactação de cilindro seco, preferivelmente estando sob a forma de um comprimido, o mais preferivelmente estando sob a forma de um comprimido que pode ser produzido por meio de um processo de compressão direta.

7. Uma composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 1 sob a forma de um comprimido que compreende um co-cristal de (rac)-tramadol HCl-celecoxib (1:1) e pelo menos um polímero potenciador de solubilidade que pode ser obtido por um processo de compressão direta.

8. A composição farmacêutica de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 7 que compreende ainda pelo menos um polímero tensioativo.

9. A composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 8 em que o polímero tensioativo é selecionado a partir de polissorbato 80 microencapsulado, polioxil 40-óleo de rícino hidrogenado microencapsulado e lauril sulfato de sódio.

10. A composição farmacêutica de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 9 que compreende ainda pelo menos um excipiente farmaceuticamente aceitável adicional como uma carga, um desintegrante e/ou um lubrificante.

11. A composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 10 em que a carga é selecionada a partir de açúcares tais como xilitol, sorbitol, isomalte, eritritol, sacarose, frutose, dextrose o mais preferível manitol seco por pulverização e família de lactose ou de cargas insolúveis como fosfato de cálcio, carbonato de cálcio ou celuloses microcristalinas como MCC 102 (90 µm) e MCC 200

(200 µm) ou outros compostos tais como microcristalina silicificada ou composições contendo celulose microcristalina, dióxido de silício coloidal, glicolato de amido de sódio e estearil fumarato de sódio, preferivelmente são selecionados a partir de açúcares tais como xilitol, sorbitol, isomalte, eritritol, sacarose, frutose, dextrose o mais preferível manitol seco por pulverização e família de lactose ou de celulose microcristalina, mais preferivelmente são selecionados a partir de manitol e celulose microcristalina.

12. A composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 10 ou 11 em que o lubrificante é selecionado a partir de fumarato de estearilo, estearato de magnésio, talco, sílica fumada hidrofílica, preferivelmente são selecionados a partir de fumarato de estearilo e talco e/ou em que o desintegrante é selecionado a partir de crospovidona, croscarmelose de sódio, glicolato de amido de sódio, amido pregelatinizado, amido, polacrilina de potássio, hidroxipropil celulose com baixa substituição (L-HPC), carboximetilcelulose de cálcio, ácido algínico, preferivelmente é crospovidona.

13. A composição farmacêutica de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 12, em que o co-cristal de (rac)-tramadol HCl e celecoxib (1:1) é **caracterizado por** mostrar um padrão de difração de raios X em pó com picos [2θ] a 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 e 37,2 [°], com os 29 valores a ser obtidos utilizando radiação de cobre ($Cu_{K\alpha 1}$ 1,54060 Å); e/ou em que o co-cristal de (rac)-tramadol-HCl e celecoxib (1: 1) é caracterizado por mostrar um padrão de

infravermelho com transformada de Fourier com bandas de absorção 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} ; e/ou caracterizado por o co-cristal de (*rac*)-tramadol-HCl e celecoxib (1:1) ter uma célula unitária ortorrômbica com as seguintes dimensões:

$$a = 11,0323(7) \text{ \AA}$$

$$b = 18,1095(12) \text{ \AA}$$

$$c = 17,3206(12) \text{ \AA}; \text{ e/ou}$$

caracterizado por o pico endotérmico acentuado correspondendo ao ponto de fusão do co-cristal de (*rac*)-tramadol-HCl e celecoxib (1:1) ter um início a 164 °C.

14. Processo para a produção de uma composição farmacêutica oral de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 13 que compreende as etapas de:

- (a) misturar o co-cristal de (*rac*)-tramadol HCl-celecoxib (1:1) com pelo menos um polímero potenciador da solubilidade e opcionalmente uma ou mais cargas, desintegrante ou polímero de tensioativo ou qualquer combinação dos mesmos;
- (b) opcionalmente adicionar pelo menos um lubrificante;
- (c) diretamente comprimir uma mistura da etapa (a) ou a mistura lubrificada da etapa (b) num comprimido.

15. Uma composição farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 13 para utilização no tratamento da dor, preferivelmente dor aguda, dor crónica, dor neuropática, dor nociceptiva, dor suave e grave a moderada, hiperalgesia, dor relacionada com a sensibilização central, alodinia ou dor por cancro, incluindo neuropatia diabética ou neuropatia periférica diabética e osteoartrite, fibromialgia; artrite reumatoide, espondilite anquilosante,

ombro congelado ou ciática.

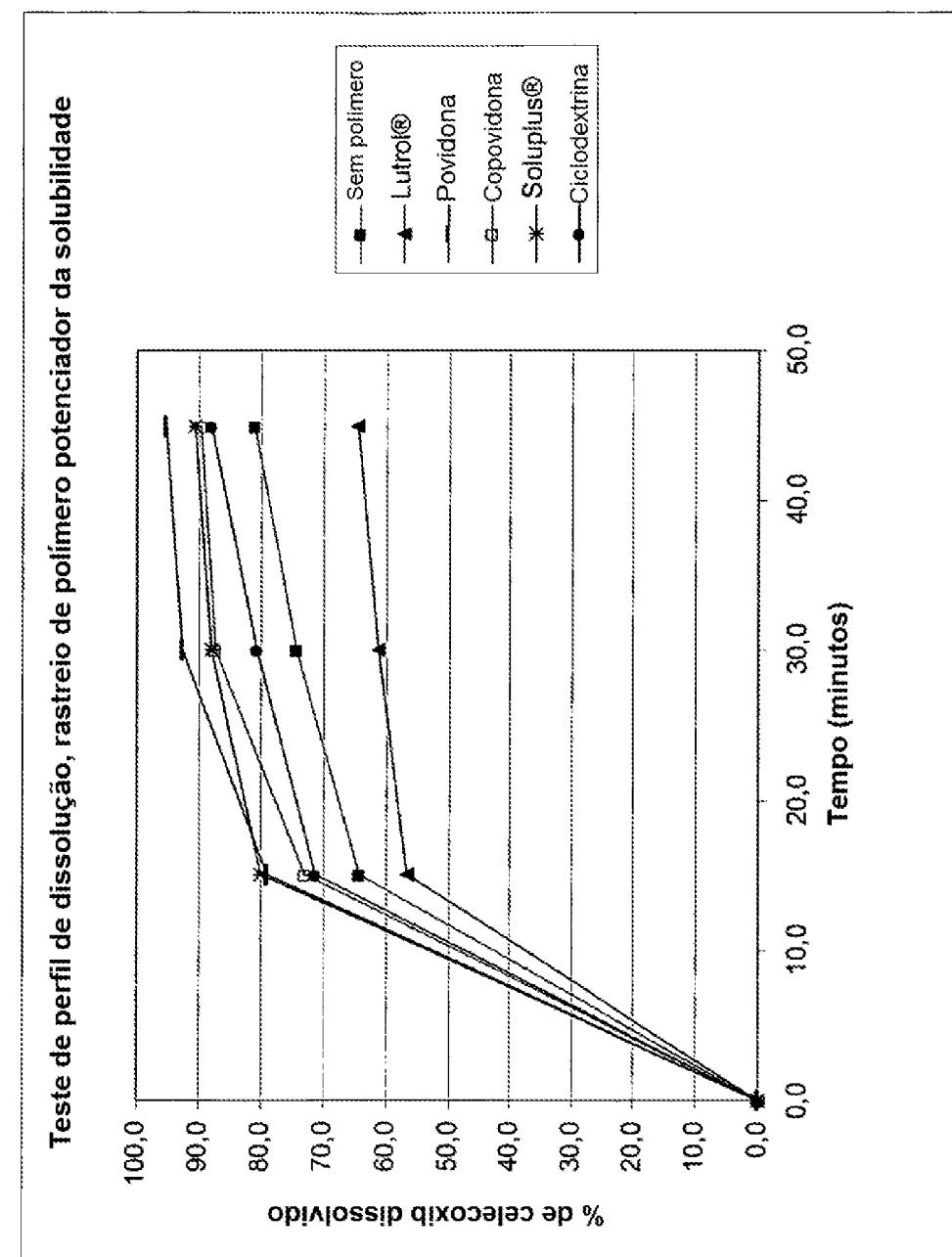


Fig. 1)

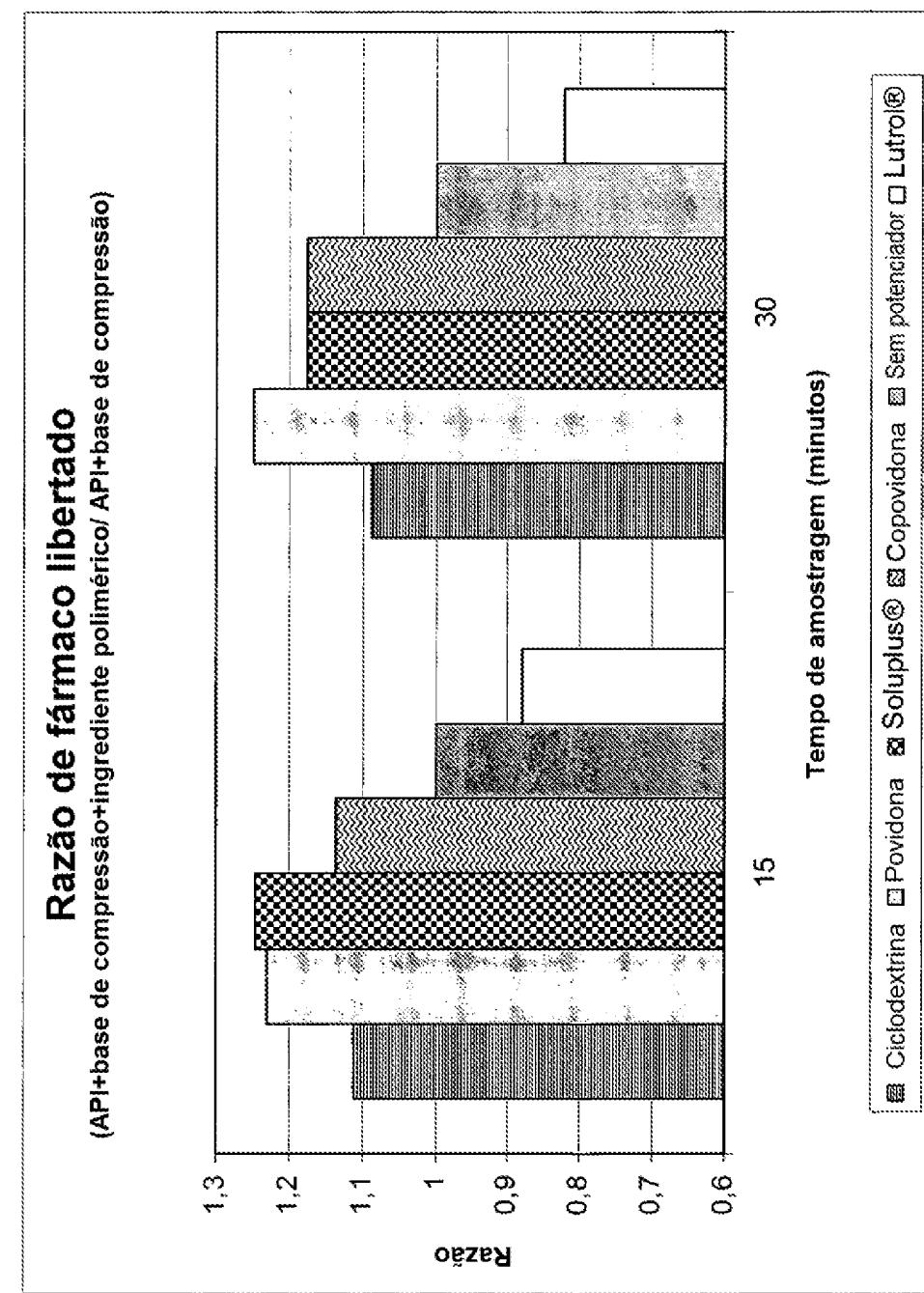


Fig. 2)

Fig. 3)

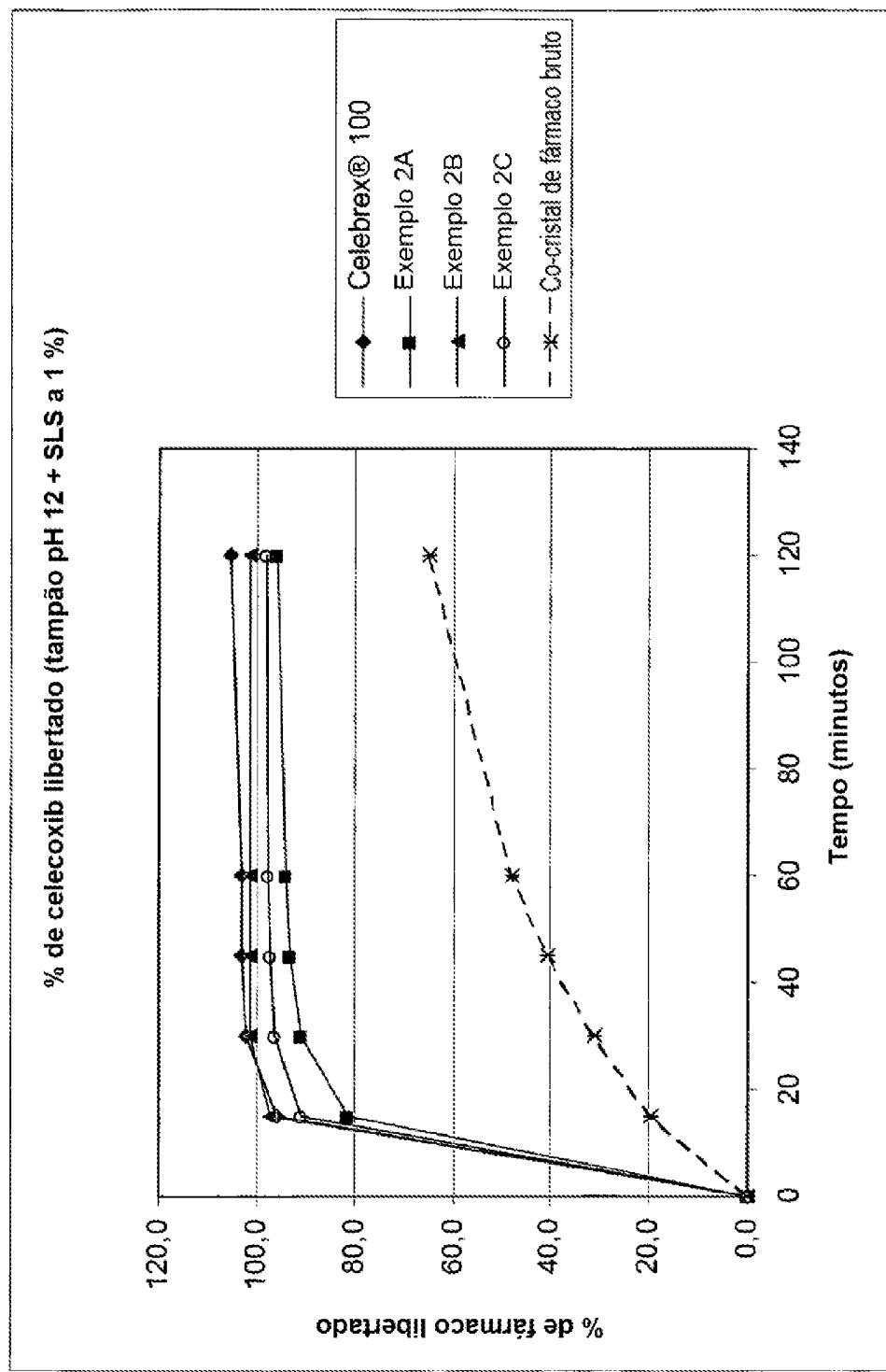


Fig. 4)

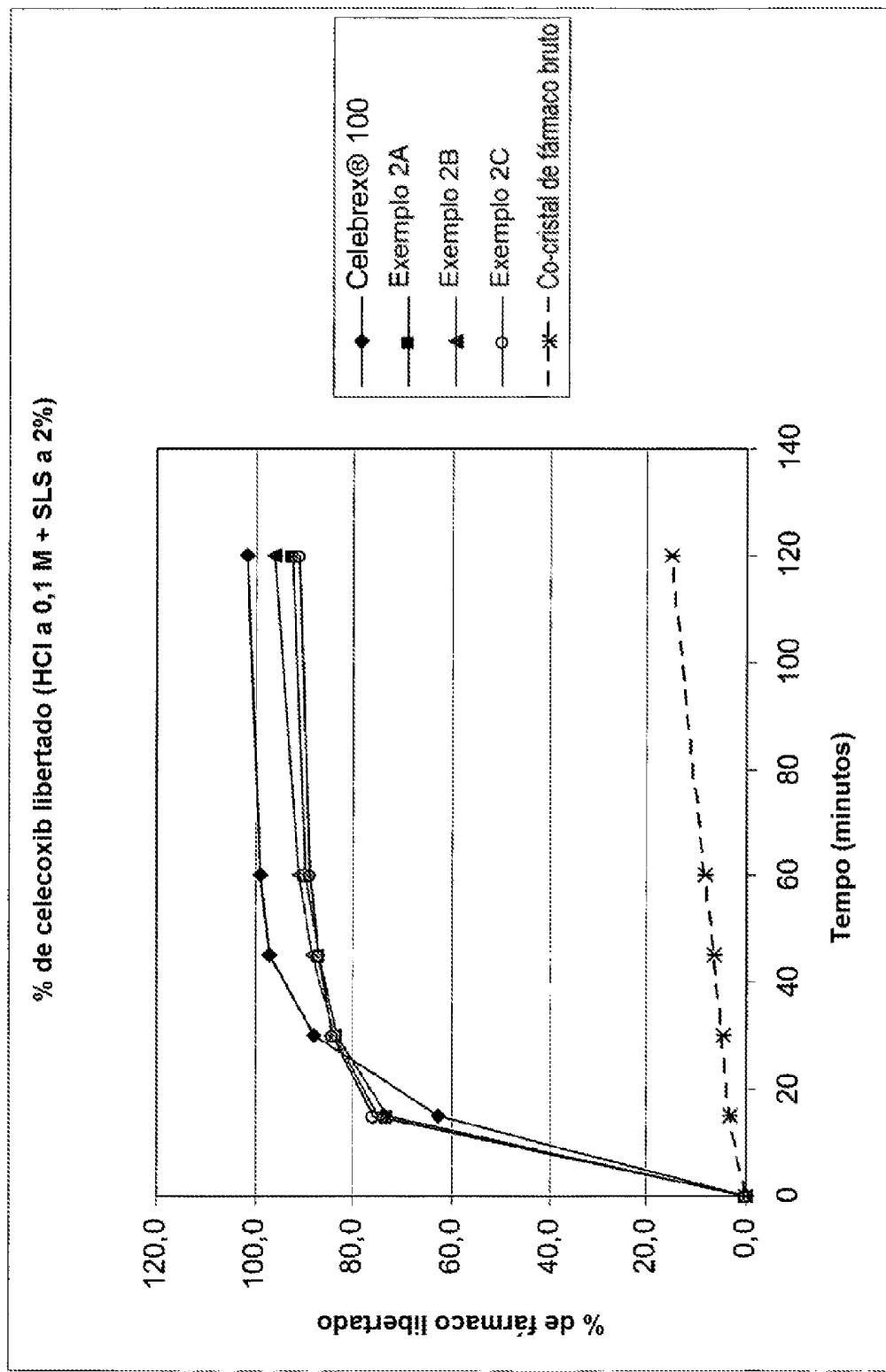


Fig. 5)

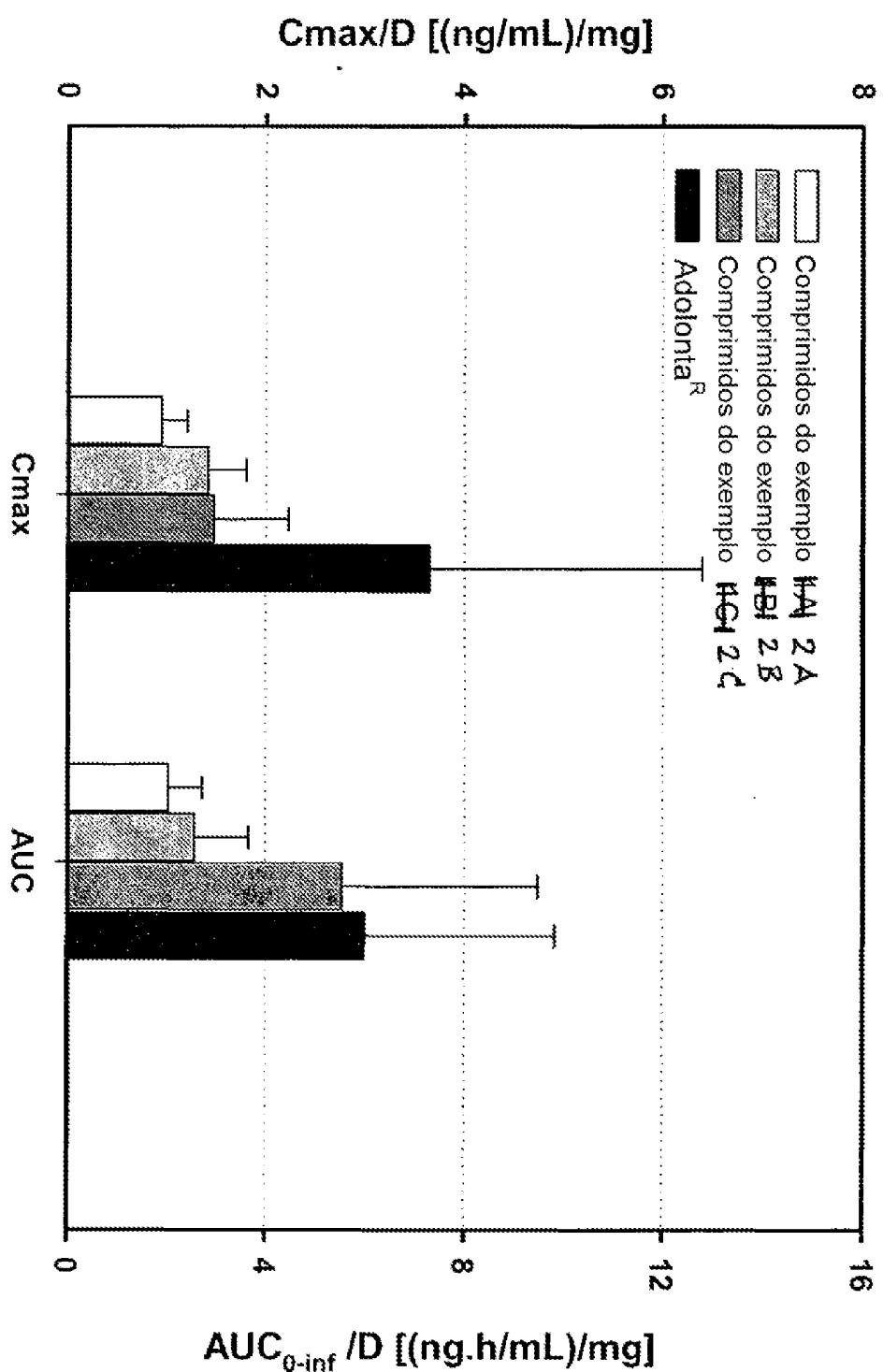


Fig. 6)

