(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 371 903**

(21) Número de solicitud: 201031581

(51) Int. CI.:

***A61K 31/415*** (2006.01)
***A61P 19/00*** (2006.01)
***A61P 19/02*** (2006.01)
***A61P 25/02*** (2006.01)
***A61P 29/00*** (2006.01)

(12) PATENTE DE INVENCIÓN B1

(22) Fecha de presentación: **28.10.2010**

(30) Prioridad:
**02.11.2009 EP 09384005**

(43) Fecha de publicación de la solicitud: **11.01.2012**

Fecha de la concesión: **03.09.2012**

(45) Fecha de anuncio de la concesión: **13.09.2012**

(45) Fecha de publicación del folleto de la patente:
**13.09.2012**

(73) Titular/es:
**LABORATORIOS DEL DR ESTEVE, S.A.**
**AV. MARE DE DÉU DE MONTSERRAT, 221**
**08041 BARCELONA, ES**

(72) Inventor/es:
**PLATA SALAMAN, Carlos Ramón y**
**TESSON, Nicolas**

(74) Agente/Representante:
**Ponti Sales, Adelaida**

(54) Título: **CO-CRISTALES DE CELECOXIB Y L-PROLINA.**

(57) Resumen:
Co-cristales de celecoxib y L-prolina.
La presente invención se refiere a co-cristales de celecoxib y L-prolina, procedimientos para la preparación de los mismos y su uso como medicamento o en composiciones farmacéuticas, más particularmente para el tratamiento del dolor.

ES 2 371 903 B1

Aviso: Se puede realizar consulta prevista por el art. 37.3.8 LP.

## DESCRIPCIÓN

Co-cristales de celecoxib y L-prolina.

La presente invención se refiere a co-cristales de celecoxib y L-prolina, a procedimientos para la preparación de los mismos y a su uso como medicamento o en composiciones farmacéuticas, más particularmente para el tratamiento del dolor.

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

En general, los estados dolorosos pueden dividirse en crónicos y agudos. El dolor crónico incluye dolor neuropático y dolor inflamatorio crónico, por ejemplo artritis (tal como artrosis o artritis reumatoide), o dolor de origen desconocido, como fibromialgia. El dolor agudo es consecuencia habitualmente de lesión en el tejido no nervioso, por ejemplo daño de tejido por cirugía o inflamación, o migraña.

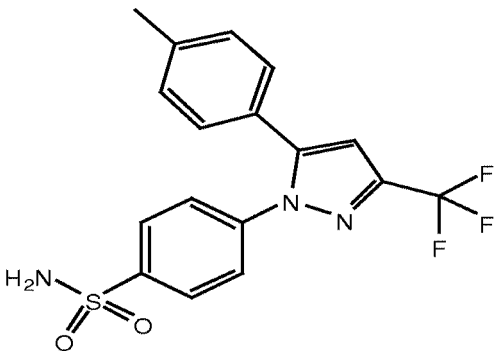
Hay muchos fármacos (analgésicos) que son conocidos por ser útiles en el tratamiento o la gestión del dolor. En principio, estos analgésicos se clasifican por su mecanismo de acción en analgésicos opioides y no opioides.

Los opioides, también conocidos como derivados de morfina, se usan frecuentemente como analgésicos en el dolor. En general, los derivados de morfina están indicados para el tratamiento del dolor moderado a agudo en seres humanos. El efecto analgésico se obtiene a través de su acción sobre los receptores morfínicos (opioideos), preferiblemente los receptores $\mu$. Entre estos derivados de morfina pueden mencionarse morfina, codeína, petidina, dextropropoxifeno, metadona y otros. Sin embargo, los opioides presentan inconvenientes graves, tales como tolerancia, dependencia, riesgo de adicción y abuso. Por tanto, los opioides no pueden administrarse siempre de manera repetida o a dosis más altas como analgésicos. Para revisar los efectos secundarios de los opioides puede mencionarse J. Jaffe en "Goodman and Gilman's, The Pharmacological Basis of Therapeutics", 8ª edición; Gilman *et al.*; Pergamon Press, Nueva York, 1990, capítulo 22, páginas 522-573.

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

Los inhibidores de la COX incluyen los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) con el ácido acetilsalicílico conocido bajo su nombre comercial Aspirina que - a pesar de tener más de 100 años - es un producto farmacéutico extraordinariamente usado. Además de la Aspirina otros inhibidores de la COX cuyo uso generalmente se centra también en la acción antiinflamatoria como el ibuprofeno, naproxeno o diclofenaco están entre los compuestos farmacéuticos aplicados más frecuentemente a nivel mundial. Un inhibidor de la COX-II es celecoxib, un fármaco antiinflamatorio y analgésico y uno de los fármacos más usados para el tratamiento de enfermedades inflamatorias musculoesqueléticas crónicas. Además, se ha demostrado recientemente que paracetamol actúa también como un inhibidor de la COX-II (FASEB J., 2008 Feb; 22(2):383-90).

Celecoxib, cuyo nombre químico es 4-[5-(4-metilfenil)-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]bencenosulfonamida, tiene la siguiente fórmula:



Celecoxib es un inhibidor oral altamente selectivo de la COX-II, que está indicado para el tratamiento de alivio sintomático en el tratamiento de artrosis, artritis reumatoide y espondilitis anquilosante (Goldenberg MM. Celecoxib, a selective cyclooxygenase-2 inhibitor for the treatment of rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Clin. Ther*. 1999, 21, 1497-1513; http://www.medsafe.govt.nz/profs/Datasheet/c/Celebrexcap.htm). Además, también se sabe que celecoxib se usa para el tratamiento de ciática, hombro congelado, dismenorrea y poliposis adenomatosa familiar. La alta selectividad hacia la COX-II permite que celecoxib y otros inhibidores de la COX-II reduzcan la inflamación (y el dolor) mientras minimizan las reacciones gastrointestinales adversas del fármaco (por ejemplo úlceras de estómago) que son comunes con los AINE no-selectivos.

La ventaja de los inhibidores de la COX en general, es decir los inhibidores de la COX-I y COX-II, es que no producen tolerancia o dependencia física y tampoco se asocian con abuso o adicción. Sin embargo, para varios inhibidores de la COX existe una baja solubilidad en agua. Esto es especialmente cierto para los elementos muy populares, ampliamente usados y distribuidos del grupo de los inhibidores de la COX, naproxeno, diclofenaco e ibuprofeno, cuya escasa solubilidad es un hecho público, que ha llevado a esfuerzos considerables para mejorar usando potenciadores de disolución, etc. en su formulación.

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

Por tanto, existe una necesidad de mejorar el perfil de absorción oral de celecoxib y reducir la dosis requerida para alcanzar la actividad terapéutica que además pueda minimizar los efectos adversos y las interacciones farmacológicas.

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

Con el fin de aumentar la velocidad y el grado de absorción y, por tanto, la biodisponibilidad de celecoxib, es un objeto de la presente invención mejorar la solubilidad acuosa y la velocidad de disolución de celecoxib así como el retraso de la precipitación de celecoxib disuelto proporcionando nuevas formas medicables de celecoxib.

Es un objeto adicional de la presente invención proporcionar una nueva forma medicable de celecoxib que debe combinar más de una, preferiblemente la mayoría de las siguientes mejoras y ventajas, respectivamente:

- mejora de la propiedades fisicoquímicas con el fin de facilitar la formulación, la fabricación, o aumentar la absorción y/o la biodisponibilidad:

por tanto

- siendo más activa cuando se compara con celecoxib solo;
- proporcionando una forma de celecoxib que tiene un efecto farmacológico beneficioso en sí misma, permitiendo así una razón dosis/peso altamente eficaz del principio activo final; o incluso
- permitiendo el uso de una dosis terapéutica más baja de celecoxib;
- siendo fácilmente obtenible, fácil de fabricar;
- permitiendo más flexibilidad en la formulación, o facilitar su formulación;
- siendo altamente soluble, permitiendo así mejores velocidades de disolución, especialmente si se disuelve en entornos fisiológicos acuosos;

- mejorando la estabilidad de celecoxib;
- permitiendo nuevas vías de administración.

Se encontró, sorprendentemente, que celecoxib y L-prolina como elementos de partida son adecuados para formar co-cristales. Estos co-cristales presentan propiedades mejoradas si se comparan con celecoxib solo y/o con una mezcla de celecoxib y L-prolina.

Por tanto, en un primer aspecto del mismo, el objeto de la presente invención se soluciona proporcionando un nuevo co-cristal de celecoxib, bien como una base libre o bien como una sal fisiológicamente aceptable, y L-prolina, bien como una base libre o bien como una sal fisiológicamente aceptable. Estos co-cristales muestran propiedades mejoradas si se comparan con celecoxib solo y/o con una mezcla de celecoxib y L-prolina. Los co-cristales así obtenidos tienen una estequiometría específica que depende de la estructura de la L-prolina como formador del co-cristal. En las circunstancias apropiadas, esto también es otra ventaja de estas nuevas formas sólidas medicables logrando posiblemente cierta modulación de los efectos farmacológicos. Aunque se ha reconocido durante varios años que los API (Principios Activos Farmacéuticos) como celecoxib en general forman polimorfos cristalinos, solvatos, hidratos y formas amorfas, hay poco conocimiento sobre qué API formarán co-cristales. Los co-cristales son un tipo específico de forma cristalina que proporciona un nuevo camino para modular la forma del API y así modular las propiedades del API. Los co-cristales contienen un API y al menos otro componente que cristalizan juntos. La selección del otro componente ayuda a determinar si se formará un co-cristal y qué propiedades tendrá el co-cristal. Igual que un polimorfo, solvato, hidrato o forma amorfa de un API puede modular la estabilidad, solubilidad e higroscopicidad, un co-cristal puede modular estas mismas propiedades.

Las propiedades fisicoquímicas del co-cristal celecoxib y L-prolina están mejoradas. La formulación de la asociación como un co-cristal es incluso más fácil que con un sólido para manipular y aumentar la estabilidad. La solubilidad también está aumentada. Otra ventaja es que la combinación de un principio activo como celecoxib y un formador de co-cristal (L-prolina) en una única especie permite una mejor farmacocinética/farmacodinámica (PKPD) que ayuda en el tratamiento del dolor.

"Forma medicable (de celecoxib)" tal como se usa en el presente documento se define como cualquier forma (sal, amorfo, cristal, disolución, dispersión, mezcla, etc.) que celecoxib podría tomar que todavía puede formularse en una formulación farmacéutica utilizable como medicamento para tratar una enfermedad o un síntoma, especialmente el dolor.

"Co-cristal" tal como se usa en el presente documento se define como un material cristalino que comprende dos o más compuestos a temperatura ambiente (de 20 a 25ºC, preferiblemente 20ºC), de los cuales al menos dos se mantienen unidos por una interacción débil, en el que al menos uno de los compuestos es un formador de co-cristal. Interacción débil se define como una interacción que no es iónica ni covalente e incluye por ejemplo: enlaces por puente de hidrógeno, fuerzas de van der Waals e interacciones. Los solvatos de celecoxib que no comprenden además un formador de co-cristal no son co-cristales según la presente invención. Los co-cristales pueden, sin embargo, incluir una o más moléculas de solvato en la red cristalina. Sólo por razones de claridad, la distinción entre sal cristalina y un co-cristal debe destacarse en este caso. Un API unido a otro compuesto formando una sal por medio de una interacción iónica puede considerarse un "compuesto" según la invención, pero no puede considerarse como dos compuestos en sí mismos.

En la bibliografía científica hay actualmente un debate sobre el uso apropiado de la palabra co-cristal (véase por ejemplo Desiraju, Cryst. Eng. Comm., 2003, 5(82), 466-467 y Dunitz, Cryst. Eng. Comm., 2003, 5(91), 506). Un artículo reciente de Zaworotko (M. J. Zaworotko, Crystal Growth & Design, Vol. 7, No. 1, 2007, 4-9) da una definición de co-cristal que está en línea con la definición dada anteriormente y por tanto también es una definición de "co-cristal" según esta invención. Según este artículo "*un co-cristal es un cristal de múltiples componentes en el que todos los componentes son sólidos en condiciones ambientales cuando están en su forma pura. Estos componentes consisten en una molécula o ion diana y un(os) formador(es) molecular(es) de co-cristal; cuando están en un co-cristal, coexisten a nivel molecular dentro de un único cristal*".

"Formador de co-cristal" tal como se usa en el presente documento se define como L-prolina con la que celecoxib puede formar co-cristales.

"Agentes activos" son API que muestran un efecto farmacéutico y por tanto pueden identificarse como farmacéuticamente activos. En un sentido más estricto esta definición está abarcando todos los API que se comercializan o están en ensayo clínico para el tratamiento de enfermedades. "Agentes activos con actividad analgésica" son API (Principios Activos Farmacéuticos) que muestran eficacia en modelos animales bien conocidos de dolor y por tanto pueden identificarse como analgésicos. En un sentido más estricto esta definición está abarcando todos los API comercializados o bajo ensayo clínico para autorización incluyendo una indicación que esté dentro de la definición de dolor, incluyendo también migraña. Estas indicaciones pueden incluir dolor agudo, dolor crónico, dolor neuropático, hiperalgesia, alodinia o dolor por cáncer, incluyendo neuropatía diabética o neuropatía diabética periférica, artrosis o fibromialgia y todas sus subformas. Un ejemplo de "agentes activos con actividad analgésica" es paracetamol.

El término “sal” debe entenderse cómo que significa cualquier forma de celecoxib o L-prolina según la invención en la que éste asume una forma iónica o está cargado y se acopla con un contraion (un catión o anión) o está en disolución. Por esto también deben entenderse complejos de celecoxib o L-prolina con otras moléculas e iones, en particular complejos que se complejan por medio de interacciones iónicas. Esto también incluye una sal fisiológicamente aceptable.

El término “solvato” según esta invención debe entenderse como que significa cualquier forma del tramadol o paracetamol en la que el compuesto ha incorporado al mismo por medio de unión no covalente un disolvente (lo más probablemente un disolvente polar) que incluye especialmente hidratos y alcoholatos, por ejemplo mono-hidrato.

En una realización del co-cristal según la presente invención, la razón entre celecoxib y L-prolina se elige de tal modo que si se compara con celecoxib solo y/o con una mezcla de celecoxib y L-prolina

- aumenta la solubilidad del co-cristal; y/o
- aumenta la dosis-respuesta del co-cristal; y/o
- aumenta la eficacia del co-cristal; y/o
- aumenta la disolución del co-cristal; y/o
- aumenta la biodisponibilidad del co-cristal; y/o
- aumenta la estabilidad del co-cristal; y/o
- disminuye la higroscopicidad del co-cristal; y/o
- disminuye la diversidad de formas del co-cristal; y/o
- se modula la morfología del co-cristal.

“Mezcla de celecoxib y L-prolina” se define como una mezcla del celecoxib con L-prolina que es solamente una mezcla física sin ninguna fuerza de acoplamiento entre los compuestos y por tanto no incluye sales ni co-cristales.

En una realización preferida del co-cristal según la presente invención la razón molecular entre celecoxib y L-prolina es de 1:2.

En una realización preferida del co-cristal según la presente invención, el pico endotérmico estrecho correspondiente al punto de fusión tiene un inicio a 201,4ºC.

En una realización preferida del co-cristal según la presente invención muestra un espectro de difracción de polvo de rayos X con picos [$2\theta$] en 5,29, 5,77, 7,28, 9,71, 10,60, 11,57, 12,39, 13,05, 13,56, 14,46, 15,11, 15,45, 15,83, 16,14, 16,96, 17,25, 17,67, 17,92, 18,08, 18,70, 19,37, 19,64, 19,85, 20,17, 20,43, 20,79, 21,17, 21,58, 21,85, 22,15, 22,30, 22,74, 23,12, 23,78, 24,04, 24,72, 24,87, 25,43, 26,57, 26,97, 27,66, 28,04, 28,37, 28,59, 29,11, 29,56, 29,78, 30,41, 30,60, 31,56, 32,21, 32,74, 33,13, 33,35, 33,75, 34,97, 35,80, 36,87, 37,48, 37,69, 38,08 y 38,87. En este sentido los valores $2\theta$ se obtuvieron usando radiación de cobre ($Cu_{K\alpha 1}$ 1,54060 Å).

En una realización preferida el co-cristal según la presente invención tiene una celda unitaria ortorrómbica con las siguientes dimensiones:

a = 9,61 Å,

b = 20,07 Å, y

c = 30,63 Å.

En una realización preferida el co-cristal según la presente invención muestra un espectro infrarrojo de transformada de Fourier con bandas de absorción en 3283,4 (m), 3079,5 (m), 2985,0 (m), 2680,0 (w), 1599,0 (m), 1500,1 (m), 1469,8 (s), 1449,2 (m), 1373,7 (s), 1345,4 (s), 1331,6 (s), 1267,3 (m), 1231,8 (s), 1172,0 (s), 1137,1 (s), 1111,9 (m), 1093,9 (m), 975,5 (m), 841,3 (s), 817,0 (s), 760,5 (m), 684,0 (m), 627,0 (s), 616,4 (s) 557,3 (m), 544,5 (m), 479,1 (m) $cm^{-1}$.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a un procedimiento para la producción de un co-cristal según la presente invención que comprenden las etapas de:

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

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

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

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

(e) secar el sólido opcionalmente a temperatura ambiente y/o vacío.

"Temperatura ambiente" se define en el presente documento como una temperatura entre 20 y 25ºC, preferiblemente de 20ºC. Preferiblemente el enfriamiento en la etapa (c) se realiza de temperatura ambiente a aproximadamente 0-5ºC.

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

En una realización del procedimiento para la producción de un compuesto farmacéutico, la razón de celecoxib con respecto a L-prolina en la etapa a) es de 1:2.

Una parte del co-cristal según la invención, es decir celecoxib, es un fármaco bien conocido con propiedades analgésicas usado en ocasiones durante mucho tiempo a nivel mundial. Debido a esto un objeto adicional de la presente invención es un medicamento que comprende un co-cristal según la invención.

Por tanto, la invención también se refiere a un medicamento que comprende al menos un co-cristal según la invención tal como se describió anteriormente y de manera opcional uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

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

La asociación de dos elementos activos en el mismo compuesto farmacéutico, tal como un co-cristal, presenta varias ventajas. Al estar unidos, los elementos se comportan frecuentemente como una única entidad química, facilitando por tanto los tratamientos, la formulación, la dosificación, etc. Otra ventaja es que la asociación de dos elementos activos en una especie única parece permitir una mejor farmacocinética/farmacodinámica (PKPD) que ayuda en el tratamiento del dolor.

En general, en la mayoría de las realizaciones, en las que se usan los co-cristales de celecoxib y L-prolina (por ejemplo para el tratamiento del dolor), estos compuestos se formularán en una formulación farmacéutica conveniente o un medicamento. En consecuencia, una ventaja deseable de un compuesto farmacéutico según la presente invención mostraría características y propiedades farmacéuticas mejoradas, especialmente cuando se comparan con celecoxib solo y/o una mezcla de celecoxib y L-prolina. Por tanto, el compuesto farmacéutico según la invención mostrará de manera deseable al menos una, preferiblemente más, de las siguientes características:

- tener un tamaño de partícula muy pequeño, por ejemplo de 300 $\mu$m o menor; o
- estar y/o permanecer esencialmente libre de aglomerados; o
- ser poco o no muy higroscópico; o
- ayudar en la formulación de formulaciones de liberación controlada o liberación inmediata; o
- tener una alta estabilidad química; o

si se administra a un paciente

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Según la IASP "alodinia" se define como "un dolor debido a un estímulo que normalmente no provoca dolor" (IASP, Classification of chronic pain, 2ª edición, IASP Press (2002), 210). A pesar de que los síntomas de alodinia se asocian lo más probablemente con síntomas del dolor neuropático, éste no es necesariamente el caso, de modo que hay síntomas de alodinia que no están conectados con el dolor neuropático, aunque vuelven a la alodinia más amplia que el dolor neuropático en algunas zonas.

La IASP señala además la siguiente diferencia entre "alodinia", "hiperalgesia" e "hiperpatía" (IASP, Classification of chronic pain, 2ª edición, IASP Press (2002), 212):

| | | |
|---|---|---|
| Alodinia | Umbral reducido | Estímulo y modo de respuesta difieren |
| Hiperalgesia | Respuesta aumentada | Estímulo y velocidad de respuesta son iguales |
| Hiperpatía | Umbral elevado; Respuesta aumentada | Estímulo y velocidad de respuesta pueden ser iguales o diferentes |

Según la IASP "neuropatía" se define como "una lesión o disfunción primara en el sistema nervioso" (IASP, Classification of chronic pain, 2ª edición, IASP Press (2002), 211). El dolor neuropático puede ser de origen central o periférico.

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

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

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

"Dismenorrea" (o dismenorroea) es un estado médico caracterizado por dolor uterino fuerte durante la menstruación.

En otro aspecto la presente invención se refiere al uso de un co-cristal según la presente invención para el tratamiento de la poliposis adenomatosa familiar.

"Poliposis adenomatosa familiar" (PAF), también conocida como poliposis cólica familiar, es una enfermedad hereditaria caracterizada por la aparición progresiva de numerosos pólipos principalmente en el intestino grueso. Se piensa que celecoxib induce la muerte celular en la PAF, y, por tanto se sugiere que celecoxib previene o retarda el crecimiento de los pólipos (http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/comp/opinion/0264en.pdf).

Otro aspecto adicional relacionado de la invención se refiere al uso del co-cristal según la invención tal como se describió anteriormente, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del dolor, preferiblemente dolor agudo, dolor crónico, dolor neuropático, hiperalgesia, alodinia, dolor por cáncer, neuropatía diabética, neuropatía diabética periférica, fibromialgia, artrosis, artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, ciática, hombro congelado, poliposis adenomatosa familiar o dismenorrea. Este medicamento puede estar diseñado especialmente para el tratamiento del dolor fuerte a moderado con una componente inflamatoria como por ejemplo artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, ciática y hombro congelado.

Otro aspecto de la invención se refiere al uso del co-cristal, según la invención tal como se describió anteriormente, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de poliposis adenomatosa familiar.

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

Otro aspecto de la invención es un método de tratamiento de poliposis adenomatosa familiar proporcionando al paciente que lo necesita una cantidad suficiente de un co- cristal según la invención tal como se describió anteriormente. Preferiblemente el co- cristal según la invención se ofrece en forma fisiológicamente adecuada como por ejemplo en la forma de un medicamento o una composición farmacéutica según la invención tal como se describió anteriormente.

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

**Breve descripción de las figuras**

Figura 1:

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

Figura 2:

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

Figura 3:

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

Figura 4:

Estructura de la celda unitaria del co-cristal celecoxib-L-prolina (1:2); obtenida mediante análisis de difracción de rayos x de monocristal (SCXRD) que muestra cuatro moléculas de L-prolina y dos moléculas de celecoxib (se han omitido los átomos de hidrógeno para mayor claridad; programa usado: Mercury 2.2).

**Ejemplos**

*Comentarios generales*

Generalmente todas las figuras de las estructuras del cristal se representan con omisión de los átomos de hidrógeno para mayor claridad. El programa usado fue Mercury 2.2. En todas las mediciones de XRPD los valores $2\theta$ se obtuvieron usando radiación de cobre ($Cu_{K\alpha}$ 1,54060 Å).

Ejemplo

*Co-cristal de celecoxib-L-prolina (1:2)*

Procedimiento A

*Preparación mediante suspensión*

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

Procedimiento B

*Preparación mediante cristalización*

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

*Caracterización del co-cristal*

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

*$^1$H RMN*

Se registraron los análisis de resonancia magnética nuclear protónica en metanol-$d_4$ en un espectrómetro Varían Mercury 400, equipado con una sonda de banda ancha ATB 1H/19F/X de 5 mm. Se obtuvieron los espectros al disolver 5-10 mg de la muestra en 0,6 ml de disolvente deuterado.

El espectro de $^1$H RMN en metanol-$d_4$ a 400 MHz muestra picos en 7,99-7,90 (m, 2H); 7,53-7,45 (m, 2H); 7,23-7,13 (m, 4H); 6,90 (s, 1H); 3,96 (dd, $J$ = 6,2 Hz, $J$ = 8,6 Hz, 2H); 3,38 (dt, $J$ = 7,0 Hz, $J$ = 11,7 Hz, 2H); 3,22 (dt, $J$ = 7,4 Hz, $J$ = 11,7 Hz, 2H); 2,35 (s, 3H); 2,35-2,23 (m, 2H); 2,16-2,05 (m, 2H) 2,03-1,90 (m, 4H) ppm.

*IR*

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

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

*DSC*

Se registraron los análisis de calorimetría diferencial de barrido (DSC) con un Mettler DSC822$^e$. Se pesó una muestra de 5,0140 mg en un crisol de aluminio de 40 $\mu$l con una tapa perforada y se calentó, bajo nitrógeno (50 ml/min), a 10ºC/min desde 30 hasta 300ºC.

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

*TGA*

Se registraron los análisis Termogravimétricos (TGA) en un analizador termogravimétrico Mettler TGA/SDTA851e. Se pesó una muestra de 4,5714 mg en un crisol de aluminio de 70 $\mu$l con tapa perforada y se calentó a 10ºC/min desde 30 hasta 300ºC, bajo nitrógeno (50 ml/min).

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

*XRPD*

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

*Lista de los picos seleccionados*

| 2θ (º) | d (Å) | I (%) |
|---|---|---|
| 5,29 | 16,72 | 54 |
| 5,77 | 15,32 | 2 |
| 7,28 | 12,14 | 59 |
| 9,71 | 9,11 | 4 |
| 10,60 | 8,35 | 1 |
| 11,57 | 7,65 | 58 |
| 12,39 | 7,15 | 15 |
| 13,05 | 6,79 | 1 |
| 13,56 | 6,53 | 19 |
| 14,46 | 6,13 | 19 |
| 15,11 | 5,86 | 17 |
| 15,45 | 5,74 | 19 |
| 15,83 | 5,60 | 4 |
| 16,14 | 5,49 | 3 |
| 16,96 | 5,23 | 94 |
| 17,25 | 5,14 | 48 |
| 17,67 | 5,02 | 7 |
| 17,92 | 4,95 | 13 |
| 18,08 | 4,91 | 8 |
| 18,70 | 4,74 | 48 |
| 19,37 | 4,58 | 100 |
| 19,64 | 4,52 | 10 |
| 19,85 | 4,47 | 4 |
| 20,17 | 4,40 | 15 |
| 20,43 | 4,35 | 15 |
| 20,79 | 4,27 | 27 |
| 21,17 | 4,20 | 10 |
| 21,58 | 4,12 | 11 |
| 21,85 | 4,07 | 10 |
| 22,15 | 4,01 | 47 |
| 22,30 | 3,99 | 26 |
| 22,74 | 3,91 | 6 |
| 23,12 | 3,85 | 9 |
| 23,78 | 3,74 | 6 |
| 24,04 | 3,70 | 34 |
| 24,72 | 3,60 | 51 |
| 24,87 | 3,58 | 37 |
| 25,43 | 3,50 | 5 |
| 26,57 | 3,35 | 17 |
| 26,97 | 3,31 | 19 |
| 27,66 | 3,23 | 2 |
| 28,04 | 3,18 | 17 |

| | | |
|---|---|---|
| 28,37 | 3,15 | 11 |
| 28,59 | 3,12 | 7 |
| 29,11 | 3,07 | 5 |
| 29,56 | 3,02 | 3 |
| 29,78 | 3,00 | 5 |
| 30,41 | 2,94 | 3 |
| 30,60 | 2,92 | 3 |
| 31,56 | 2,83 | 3 |
| 32,21 | 2,78 | 1 |
| 32,74 | 2,74 | 2 |
| 33,13 | 2,70 | 3 |
| 33,35 | 2,69 | 4 |
| 33,75 | 2,66 | 1 |
| 34,97 | 2,57 | 3 |
| 35,80 | 2,51 | 4 |
| 36,87 | 2,44 | 3 |
| 37,48 | 2,40 | 5 |
| 37,69 | 2,39 | 4 |
| 38,08 | 2,36 | 1 |
| 38,87 | 2,32 | 1 |

*Difracción de rayos X de monocristal*

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

Se realizó el análisis a temperatura ambiente usando un difractómetro Bruker Smart Apex con radiación $K_\alpha$ de Mo monocromada con grafito equipado con un detector CCD. Se recopilaron los datos usando barridos phi y omega (programa usado: SMART 5.6). No se observó deterioro significativo de las intensidades convencionales. Se aplicaron reducción de datos (correcciones Lorentz y de polarización) y corrección de la absorción (programa usado: SAINT 5.0).

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

Datos estructurales relevantes:

| | |
|---|---|
| Sistema cristalino | Ortorrómbico |
| Grupo espacial | $P2_12_12_1$ |
| a (Å) | 9,6086(4) |
| b (Å) | 20,0675(7) |
| c (Å) | 30,6272(12) |
| Volumen ($Å^3$) | 5905,6(4) |
| Z | 8 |
| D calc. ($mg/m^3$) | 1,38 |
| N. de refl. | 14575 |
| Refl. con $I > 2\sigma(I)$ | 10837 |
| R ($I > 2\sigma(I)$) | 0.0614 |

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

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

## REIVINDICACIONES

1. Co-cristal que comprende celecoxib, bien como una base libre o bien como una sal fisiológica, y L-prolina, bien como una base libre o bien como una sal fisiológica.

2. Co-cristal según la reivindicación 1, en el que la proporción entre celecoxib y L-prolina se elige de tal modo que si se compara con celecoxib solo y/o con una mezcla de celecoxib y L-prolina

- aumenta la solubilidad del co-cristal; y/o
- aumenta la dosis-respuesta del co-cristal; y/o
- aumenta la eficacia del co-cristal; y/o
- aumenta la disolución del co-cristal; y/o
- aumenta la biodisponibilidad del co-cristal; y/o
- aumenta la estabilidad del co-cristal; y/o
- disminuye la higroscopicidad del co-cristal; y/o
- disminuye la diversidad de formas del co-cristal; y/o
- se modula la morfología del co-cristal.

3. Co-cristal según la reivindicación 1 ó 2, en el que la relación molecular entre celecoxib y L-prolina es de 1:2.

4. Co-cristal según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizado** porque el pico endotérmico estrecho correspondiente al punto de fusión tiene un inicio a 201,4ºC.

5. Co-cristal según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizado** porque muestra un espectro de difracción de polvo de rayos X con picos [$2\theta$] en 5,29, 5,77, 7,28, 9,71, 10,60, 11,57, 12,39, 13,05, 13,56, 14,46, 15,11, 15,45, 15,83, 16,14, 16,96, 17,25, 17,67, 17,92, 18,08, 18,70, 19,37, 19,64, 19,85, 20,17, 20,43, 20,79, 21,17, 21,58, 21,85, 22,15, 22,30, 22,74, 23,12, 23,78, 24,04, 24,72, 24,87, 25,43, 26,57, 26,97, 27,66, 28,04, 28,37, 28,59, 29,11, 29,56, 29,78, 30,41, 30,60, 31,56, 32,21, 32,74, 33,13, 33,35, 33,75, 34,97, 35,80, 36,87, 37,48, 37,69, 38,08 y 38,87.

6. Co-cristal según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, **caracterizado** porque tiene una celda unitaria ortorrómbica con las siguientes dimensiones:

a = 9,61 Å,

b = 20,07 Å, y

c = 30,63 Å.

7. Procedimiento para la producción de un co-cristal según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, que comprende las etapas de:

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

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

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

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

(e) secar el sólido opcionalmente a temperatura ambiente y/o vacío.

8. Medicamento que comprende al menos un co-cristal según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 y opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

9. Composición farmacéutica **caracterizada** porque comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del co-cristal según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 en un medio fisiológicamente aceptable.

10. Uso de un co-cristal según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del dolor, preferiblemente dolor agudo, dolor crónico, dolor neuropático, hiperalgesia, alodinia, dolor por cáncer, neuropatía diabética, neuropatía diabética periférica, fibromialgia, artrosis, artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, ciática, hombro congelado o dismenorrea.

11. Uso de un co-cristal según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la poliposis adenomatosa familiar.

Figura 1

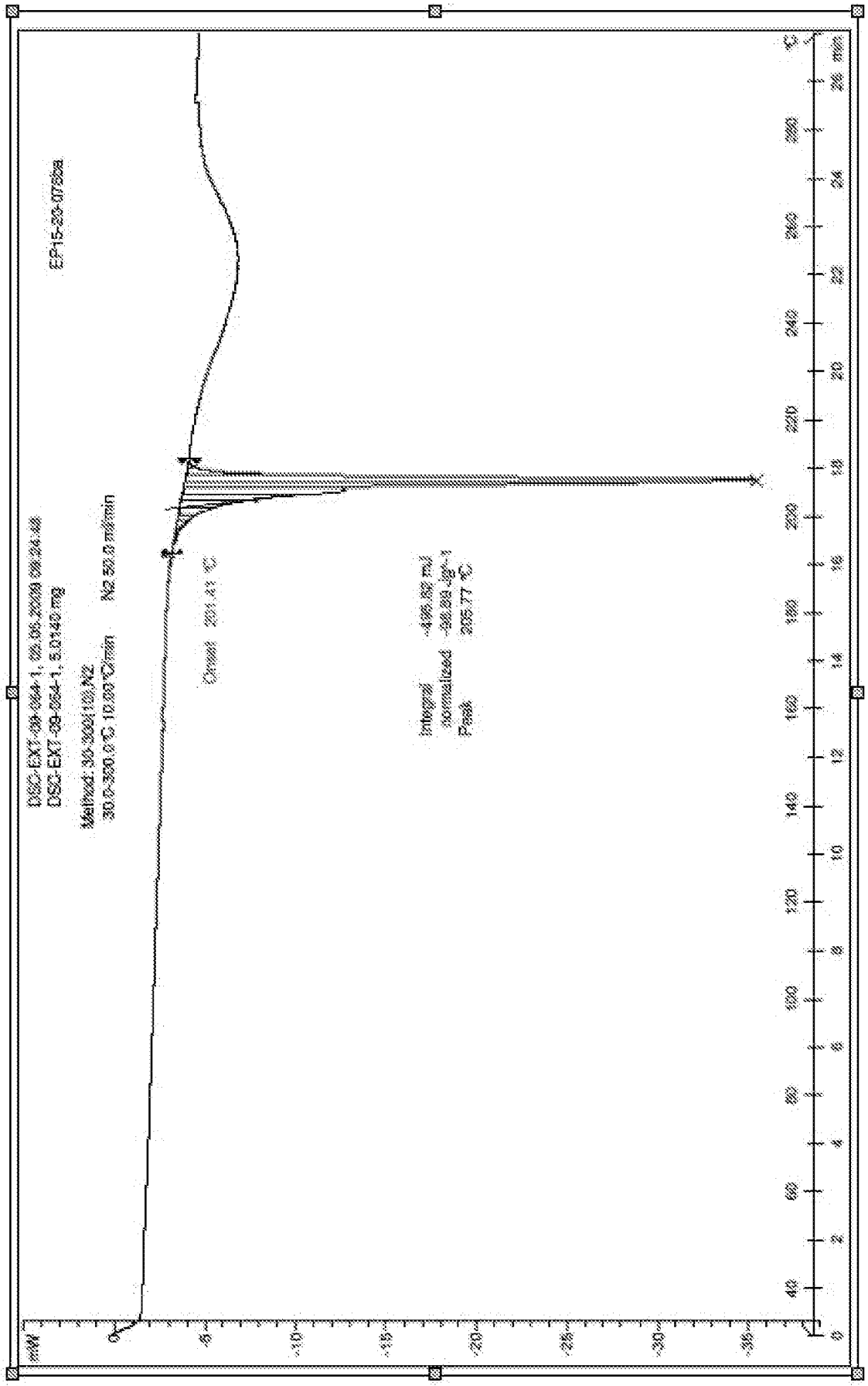

mW
°C
min
EP15-23-07sza
Integral
normalized
Peak
-496.89 mJ
-96.88 Jg^-1
205.77 °C

Figura 2

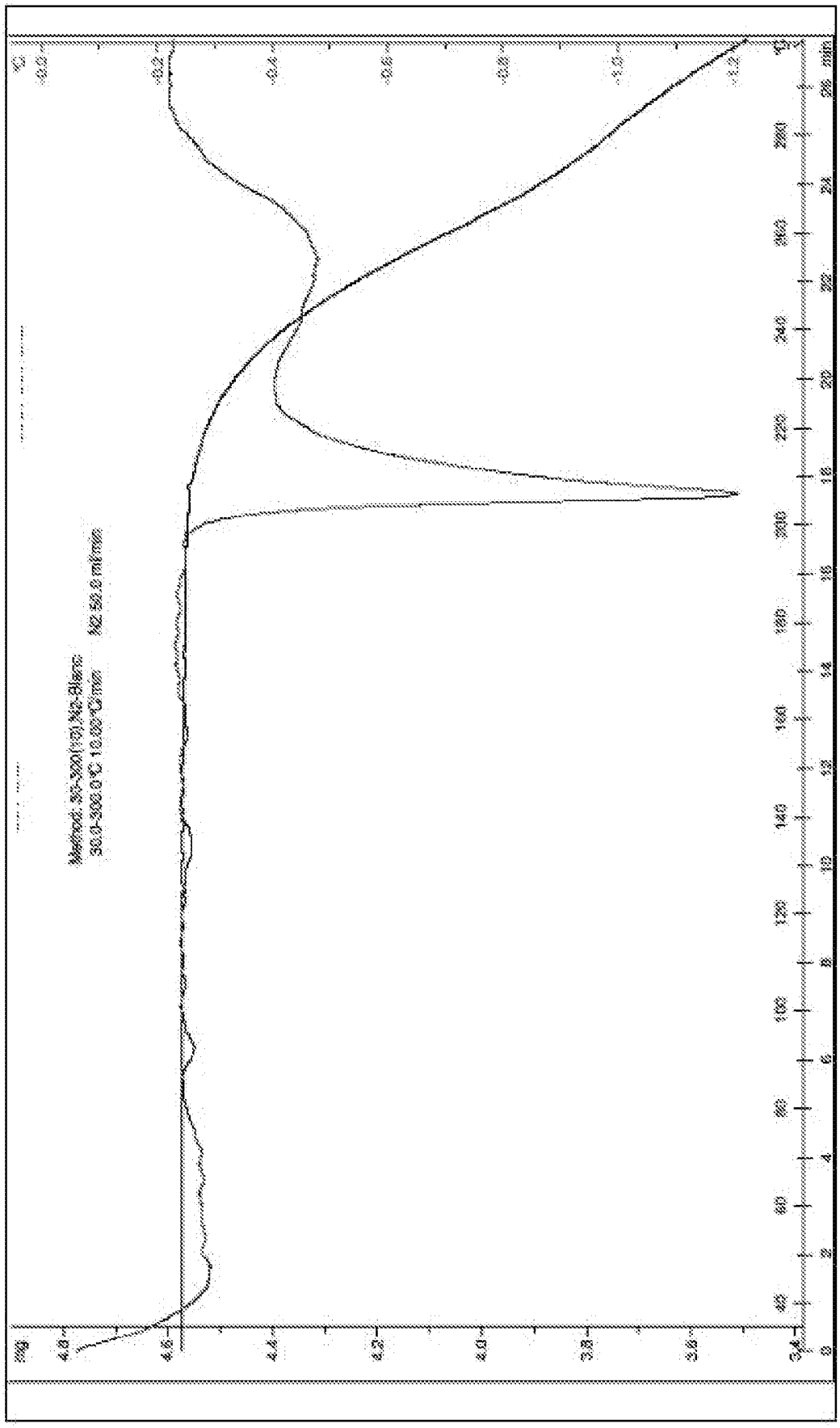

mW
°C
min
Method: 35-300(10),N2-Blanc
35.0-300.0°C 10.00°C/min
N2 50.0 ml/min

Figura 3

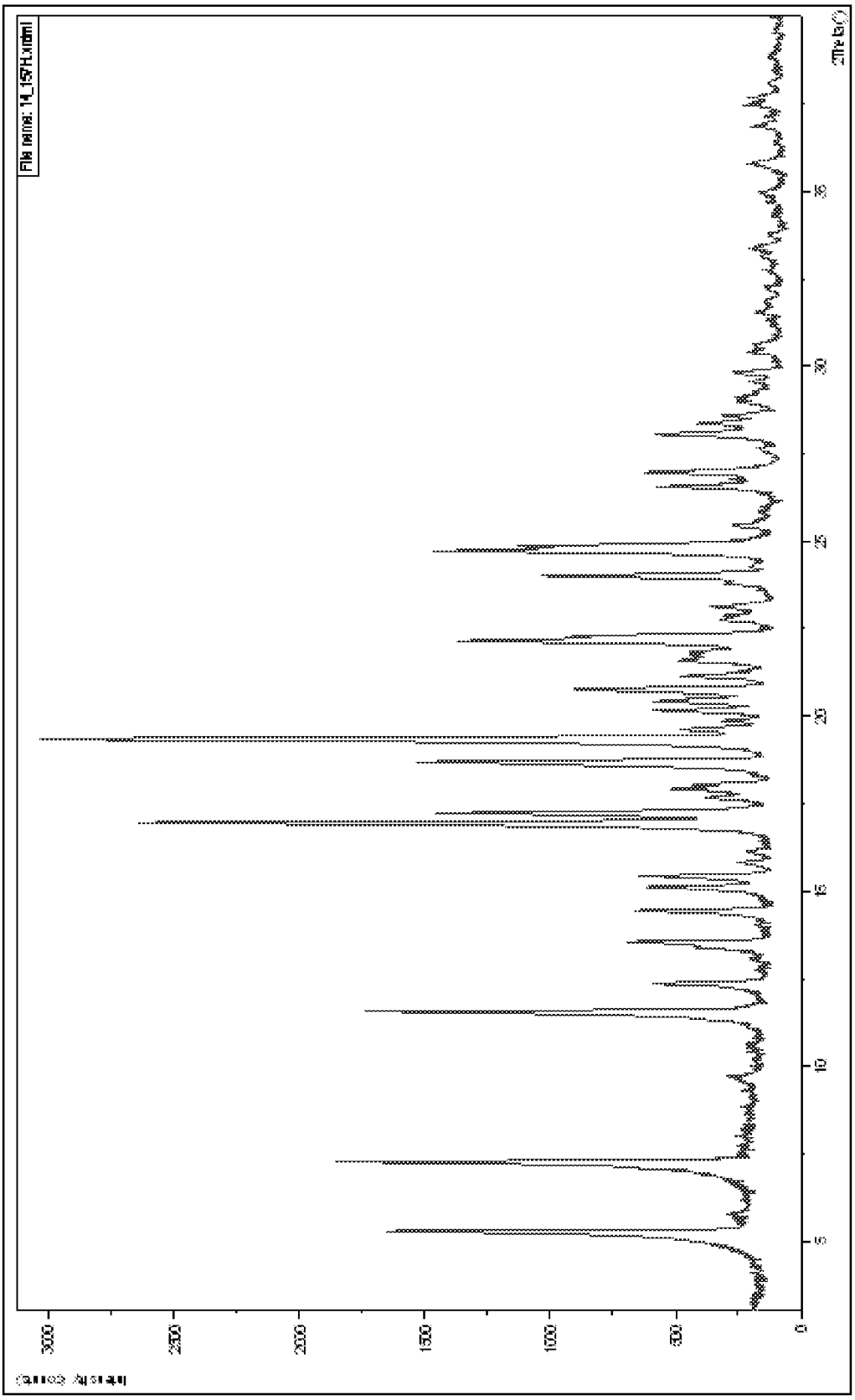
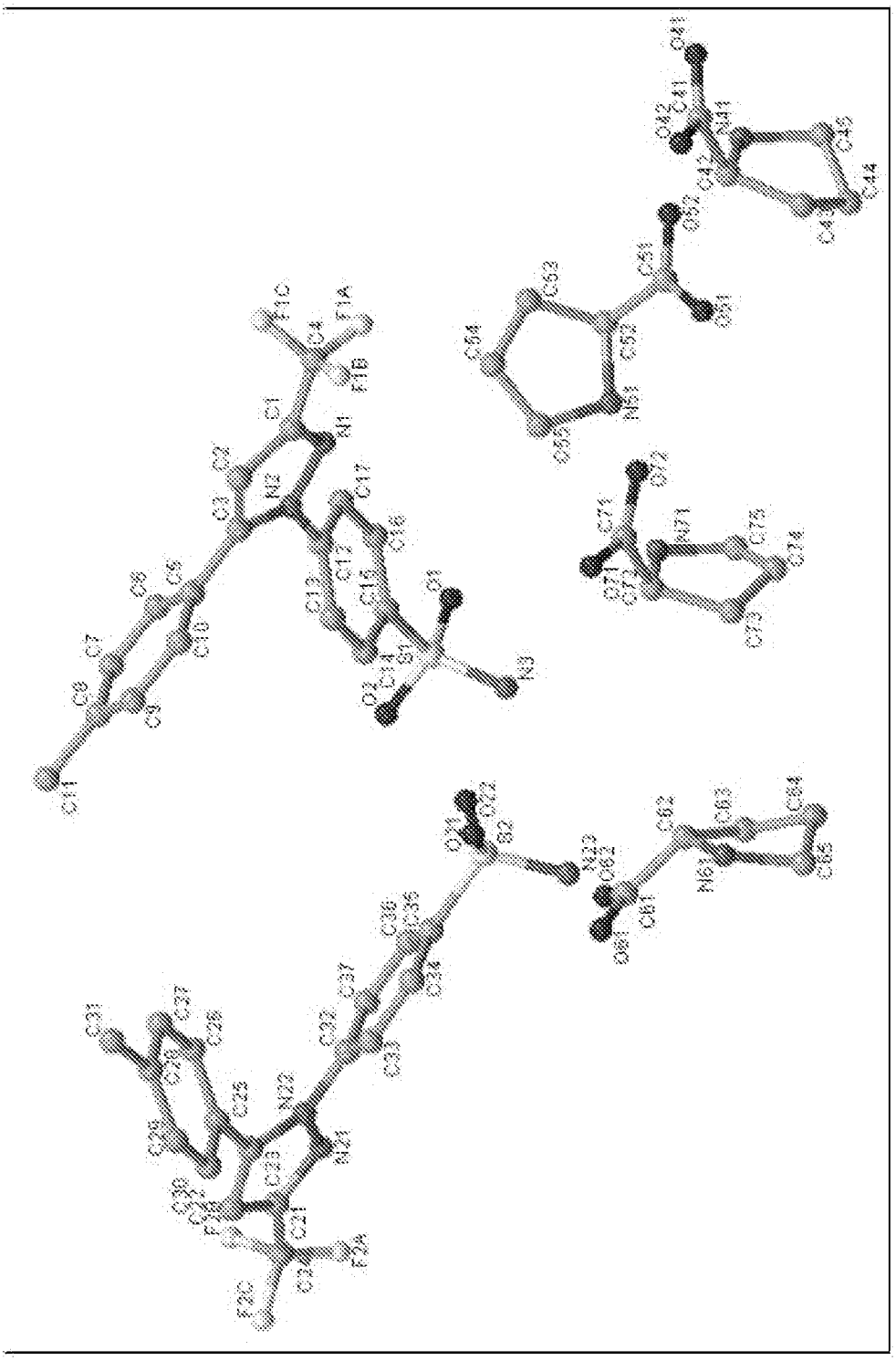

File name: 14_15YH.xrdml
Intensity (counts)
3000
2500
2000
1500
1000
500
0
5
10
15
20
25
30
35
2Theta (°)

Figura 4



OFICINA ESPAÑOLA
DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(21) N.º solicitud: 201031581

(22) Fecha de presentación de la solicitud: 28.10.2010

(32) Fecha de prioridad: **02-11-2009**

# INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

(51) **Int. Cl. :** Ver Hoja Adicional

DOCUMENTOS RELEVANTES

| Categoría | Documentos citados | Reivindicaciones afectadas |
|---|---|---|
| X | US 20060134198 A1 (TAWA, M. et al.) 22.06.2006, párrafos [0008],[0292],[0293],[0383],[0387],[0501]. | 1-11 |
| X | WO 2004078163 A2 (TRANSFORM PHARMACEUTICALS, INC.) 16.09.2004, páginas 4,5; tabla IV, página 224; tabla I, página 103; reivindicación 2. | 1-11 |
| A | GOLDENBERG, M.M. "Celecoxib, a Selective Cyclooxygenase-2 Inhibitor for the Treatment of Rheumatoid Arthritis and Osteoarthritis". Clinical Therapeutics 2009, Volumen 21, Número 9, páginas 1497-1503. Ver páginas 1497-1498, resumen. | 1-11 |
| A | REMENAR, J.F. " Celecoxib:Nicotinamide Dissociation: Using Excipients To Capture the Cocrystal's Potential". Molecular Pharmaceutics 2007, Volumen 4, Número 3, páginas 386-400. [Publicado en línea el 05.12.2007]. Ver página 386, resumen. | 1-11 |

Categoría de los documentos citados
X: de particular relevancia
Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría
A: refleja el estado de la técnica
O: referido a divulgación no escrita
P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud
E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

**El presente informe ha sido realizado**

☒ para todas las reivindicaciones ☐ para las reivindicaciones nº:

| Fecha de realización del informe | Examinador | Página |
|---|---|---|
| 15.11.2011 | G. Esteban García | 1/5 |

CLASIFICACIÓN OBJETO DE LA SOLICITUD

***A61K31/415*** (2006.01)
***A61P29/00*** (2006.01)
***A61P19/00*** (2006.01)
***A61P19/02*** (2006.01)
***A61P25/02*** (2006.01)

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

A61K, A61P

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

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

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 15.11.2011

**Declaración**

| | | | |
|---|---|---|---|
| **Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)** | Reivindicaciones | 3-7 | **SI** |
| | Reivindicaciones | 1,2,8-11 | **NO** |
| **Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)** | Reivindicaciones | | **SI** |
| | Reivindicaciones | 1-11 | **NO** |

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

**Base de la Opinión.-**

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

**1. Documentos considerados.-**

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

| Documento | Número Publicación o Identificación | Fecha Publicación |
|---|---|---|
| D01 | US 20060134198 A1 | 22.06.2006 |
| D02 | WO 2004078163 A1 | 16.09.2004 |

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

El objeto de la invención es un co-cristal que comprende **celecoxib** y **L-prolina**, un procedimiento para la obtención del mismo, un medicamento que comprende al menos dicho co-cristal, una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente aceptable del co-cristal y el uso de éste para la fabricación de un medicamento.

**Novedad** (Artículo 6.1 de la Ley de Patentes):

El documento D01 divulga diversas composiciones farmacéuticas obtenidas a partir de co-cristales de celecoxib y uno o varios formadores de co-cristales, entre los que se encuentra la prolina (ver párrafo [0292] y [0293]). Las composiciones obtenidas presentan mejores propiedades que las obtenidas a partir de celecoxib neutro, como son mayor solubilidad, disolución, biodisponibilidad y estabilidad, y menor higroscopicidad (ver párrafo [0008]). Las composiciones divulgadas tienen aplicación para el alivio del dolor, incluido el dolor crónico, post-operatorio, muscular, debido al cáncer, reumatoide, espondilitis anquilosante, dismenorrea, etc (ver párrafo [0383]), así como para el tratamiento de poliposis adenomatosa familiar (párrafo [0387]).

Por tanto, se considera que el objeto de las reivindicaciones **1**, **2**, **8**-**11** no es nuevo respecto a lo divulgado en el documento D01.

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

La reivindicación **3** se refiere a un co-cristal de celecoxib y L-prolina en el que la relación molecular entre ambos componentes es 1:2, mientras que las reivindicaciones **4**-**6** recogen diversas propiedades físicas de dicho co-cristal (punto de fusión, espectro de difracción de rayos X y dimensiones de la celda unitaria). Este cocristal no se encuentra específicamente divulgado en el documento D01, por lo que puede considerarse una selección nueva de los co-cristales divulgados en dicho documento. Sin embargo, en ausencia de un efecto técnico sorprendente que sea relevante para la aplicación farmacéutica de dicha selección con respecto al co-cristal divulgado en D01, se considera que el co-cristal de celecoxib y L-prolina 1:2 carece de actividad inventiva.

Por otro lado, la reivindicación **7** se refiere a un procedimiento para la producción de un co-cristal de celecoxib y L-prolina mediante disolución de los compuestos y eliminación del disolvente, con etapas opcionales de enfriamiento, lavado y secado de los cristales. Se considera que dicho procedimiento es el habitualmente utilizado para la preparación de cristales o co-cristales de cualquier compuesto químico (ver, por ejemplo, la preparación de co-cristales celecoxib:nicotinamida (ejemplo 23, párrafo [0501] en D01)), por lo que forma parte de la práctica rutinaria del experto en la materia y, en consecuencia, carece de actividad inventiva.

En consecuencia, se considera que el objeto de las reivindicaciones **3**-**7** no presenta actividad inventiva respecto a lo divulgado en el documento D01.

El documento D02 divulga formas co-cristalinas de diversos ingredientes farmacéuticamente activos que mejoran las propiedades de éstos respecto al estado no cristalino, y las composiciones farmacéuticas que las comprenden (ver página 4, párrafos 1 y 2). Entre los principios activos divulgados se encuentra el celecoxib (ver tabla IV, página 224), que puede combinarse con diversos formadores de co-cristales, como por ejemplo, prolina (ver tabla I, página 103), dando lugar a co-cristales con propiedades mejoradas de solubilidad, dosis-respuesta, disolución, biodisponibilidad, higroscopicidad, diversidad de formas y morfología (ver reivindicación 2). Estos co-cristales se obtienen mediante alguno de los procedimientos utilizados habitualmente en el estado de la técnica para preparar sustancias cristalinas (ver páginas 4-5).

Aunque el co-cristal de la invención, que comprende celecoxib y L-prolina, no se encuentra divulgado en D02, y por tanto es nuevo, se considera una invención de selección que, siguiendo el mismo razonamiento expresado anteriormente, carece de actividad inventiva, al no existir un efecto técnico inesperado relevante para la aplicación farmacéutica del mismo, y teniendo en cuenta que la actividad de celecoxib como inhibidor selectivo de ciclooxigenasa 2 y su aplicación para el tratamiento del dolor es de sobra conocido en el estado de la técnica (ver, por ejemplo, documento D03, páginas 1497-1498, resumen).

Por tanto, se considera que el objeto de las reivindicaciones **1**-**11** no presenta actividad inventiva según lo divulgado en el documento D02.