

TRADUZIONE del testo del brevetto europeo n. 2575778 dal titolo:
"Composizioni farmaceutiche di co-cristalli di tramadolo e coxib"
di: Laboratorios del Dr. Esteve S.A., nazionalità spagnola, Avda.
Mare de Déu de Montserrat, 221, 08041 Barcelona (Spagna).
Inventori designati: SOLER RANZANI, Luis; FALIVENE ALDEA, Albert.

* * *

DESCRIZIONE

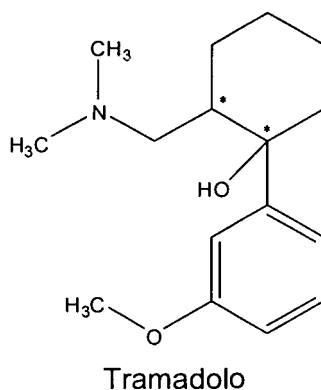
La presente invenzione si riferisce a composizioni farmaceutiche orali comprendenti co-cristalli di tramadolo e celecoxib, a procedimenti per la preparazione delle stesse e al loro uso come medicinali, più in particolare per il trattamento del dolore.

Il dolore è una risposta complessa che è stata funzionalmente classificata in componenti sensoriali, autonome, motorie e affettive. L'aspetto sensoriale include informazioni sul sito e sull'intensità dello stimolo mentre la componente adattativa può essere considerata come l'attivazione della modulazione endogena del dolore e la pianificazione motoria per risposte di fuga. La componente affettiva sembra includere la valutazione della sgradevolezza del dolore e del pericolo dello stimolo, così come le emozioni negative innescate dalla memoria e dal contesto dello stimolo doloroso.

In generale, le condizioni di dolore possono essere suddivise in acute e croniche. Il dolore cronico comprende dolore neuropatico e dolore infiammatorio cronico, per esempio artrite, o dolore di origine sconosciuta, come fibromialgia. Il dolore acuto di so-

lito è la conseguenza di una lesione tissutale non-neurale, per esempio un danneggiamento tissutale dovuto a un intervento chirurgico o ad infiammazione, o emicrania.

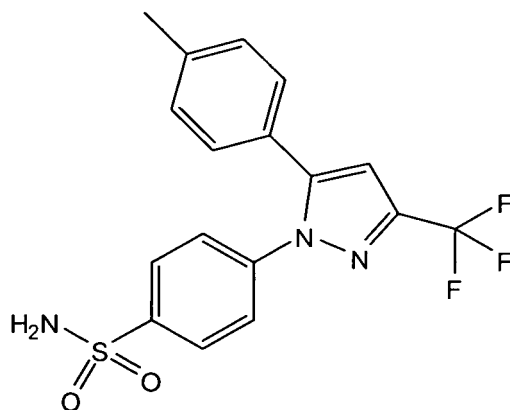
Molti farmaci sono noti per essere utili nel trattamento o nella gestione del dolore, tra cui gli oppiacei, mentre i derivati della morfina sono indicati per il trattamento del dolore acuto e cronico, da moderato a forte nell'uomo. L'effetto analgesico è ottenuto mediante la loro azione sui recettori della morfina, preferibilmente i recettori μ . Uno dei derivati della morfina che ha mostrato risultati molto buoni quando è stato somministrato per via orale è il tramadolo. Il tramadolo, il cui nome chimico è 2-(dimetilamminometil)-1-(3-metossifenil)cicloesano, ha la seguente formula:



Questa struttura mostra due diversi centri chirali e quindi può esistere in differenti diastereoisomeri, tra i quali il tramadolo è il diastereoisomero *cis*: (1*R*,2*R*) o (1*S*,2*S*), l'uno e altro essendo noti anche come (+)-tramadolo e (-)-tramadolo ed contribuendo entrambi in modi diversi alla sua attività. Sebbene sia un farmaco regolarmente usato, il tramadolo mostra ancora un certo numero di

effetti collaterali (la maggior parte di essi è correlata alla dose) come stipsi; diarrea; vertigini; sonnolenza; bocca secca; mal di testa; nausea; disturbi del sonno; vomito; debolezza. Sarebbe dunque molto vantaggioso ridurre il dosaggio necessario di tramadolo (per esempio una nuova forma e/o formulazione utilizzabile come farmaco includente tramadolo) per il trattamento del dolore per ottenere un effetto analgesico.

Un ulteriore composto analgesico ben noto è celecoxib. Celecoxib è un farmaco antinfiammatorio e antidolorifico ed è uno degli agenti più frequentemente utilizzati nei trattamenti di malattie infiammatorie muscolo-scheletriche croniche. Celecoxib, 4-[5-(4-metilfenil)-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]benzensolfonammide ha la seguente formula:



Celecoxib è un inibitore della cicloossigenasi-2 (COX-2), altamente selettivo, orale, ed è indicato per il trattamento di alleviamento sintomatico nel trattamento di osteoartrite, artrite reumatoide e spondilite anchilosante (Goldenberg MM. (1999). Celecoxib, a selective cyclooxygenase-2 inhibitor for the treatment of rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Clin Ther.* 21, 1497-513).

Questa elevata selettività permette a celecoxib e ad altri inibitori della COX-2 di ridurre l'infiammazione (e il dolore), riducendo al minimo le reazioni avverse gastrointestinali da farmaco (per esempio ulcere gastriche) che sono frequenti con FANS non selettivi.

L'enzima cicloossigenasi è responsabile della formazione di prostaglandine. Sono state identificate due isoforme, COX-1 e COX-2. COX-2 è l'isoforma dell'enzima che ha dimostrato di essere indotta da stimoli proinfiammatori e si ritiene che sia principalmente responsabile della sintesi di mediatori prostanoidi di dolore, infiammazione e febbre. COX-2 è anche implicata nell'ovulazione, nell'annidamento e nella chiusura del dotto arterioso, nella regolazione della funzione renale, e in funzioni del sistema nervoso centrale (induzione della febbre, percezione del dolore e funzione cognitiva). Essa può anche ricoprire un ruolo nella guarigione di ulcere. COX-2 è stata identificata nel tessuto attorno ad ulcere gastriche nell'uomo, ma non è stata stabilita la sua importanza nella guarigione di ulcere.

È ben noto che celecoxib è praticamente insolubile in acqua, il che pone evidenti limiti riguardo al suo uso in formulazioni farmaceutiche.

Celecoxib è una molecola di acido molto debole (pKa 11,1) (<http://www.medsafe.govt.nz/profs/Datasheet/c/Celebrexcap.htm>), cioè una forma non ionizzata in tutti i range fisiologici di pH. Si tratta di un farmaco altamente permeabile, ma con una bassissi-

ma solubilità in acqua (7 µg/ml) (Neelam Seedher, Somn Bhatia, 2003 "Solubility enhancement of Cox-2 Inhibitors Using various Solvent Systems", AAPS Pharm. Sci. Tech, 4(3), 1-9). Queste proprietà fisico-chimiche fanno sì che celecoxib sia considerato di classe II nel Sistema di Classificazione Biofarmaceutico (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). Di conseguenza, pare che il grado di assorbimento orale di celecoxib sia limitato dalla sua scarsa solubilità e ridotta velocità di dissoluzione, il che porta ad una dissoluzione inadeguata nei liquidi gastrointestinali (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).

La formulazione Celebrex[®] in commercio, che viene somministrata per via orale, contiene la forma cristallina (acido libero) di celecoxib ed ha una biodisponibilità assoluta che varia dal 20 al 40% nei cani, attribuita a un assorbimento ridotto (Susan K. Paulson et al., 2001; vedi sopra). Questa scarsa biodisponibilità limita la distribuzione e l'indirizzamento all'organo bersaglio, quindi l'efficacia di questo farmaco.

Recentemente, un nuovo co-cristallo di tramadolo e celecoxib è

stato descritto come esempio 4 nella pubblicazione PCT WO 2010/043412, che è il co-cristallo di (rac)-tramadolo·HCl-celecoxib (1:1) caratterizzato in dettaglio in questo esempio 4. Questo co-cristallo forma una nuova entità chimica molto stabile e utilizzabile come farmaco che fornisce nuovi mezzi per migliorare le proprietà del tramadolo, soprattutto per quanto riguarda il trattamento del dolore. Il co-cristallo mostra - in indicazioni di dolore - una netta sinergia rispetto a celecoxib e tramadolo. Inoltre, sembra che il co-cristallo (in vivo) mostri proprio una migliorata biodisponibilità relativamente all'esposizione di celecoxib rispetto alla somministrazione di celecoxib da solo e alla miscela fisica di celecoxib e tramadolo.

Tuttavia, nella tecnica non è ancora descritta alcuna formulazione farmaceutica concreta che consenta a questi nuovi co-cristalli di mostrare questi vantaggi o addirittura migliorarli, quando viene usata in un'applicazione medica vera e propria, per esempio quando viene usata per un medicamento per l'uomo. Di conseguenza, vi è la necessità di avere una formulazione per questo nuovo co-cristallo, pubblicato come Esempio 4 di WO 2010/043412, che conservi le proprietà del co-cristallo o che possa anche migliorarle.

Era quindi l'obiettivo generale della presente invenzione fornire una formulazione orale comprendente il co-cristallo di (rac)-tramadolo·HCl e celecoxib (1:1) come descritto in WO 2010/043412, Esempio 4.

La formulazione orale desiderata, che rappresenta lo scopo della presente invenzione, manterrebbe ancora la struttura di co-cristallo di (rac)-tramadolo·HCl e celecoxib (1:1). Questa proprietà ha o può avere il vantaggio che consiste nel fatto che le proprietà migliorate basate sulla struttura cristallina del co-cristallo sono mantenute e che in generale il mantenimento di strutture cristalline in una formulazione orale è spesso molto vantaggioso.

Ulteriori proprietà della formulazione orale desiderata, che rappresenta lo scopo della presente invenzione, che sarebbero anche molto vantaggiose sono una migliorata stabilità e/o solubilità degli agenti attivi compresi del co-cristallo.

Miglioramenti/vantaggi specialmente desiderabili della formulazione del co-cristallo di (rac)-tramadolo·HCl-celecoxib (1:1) includerebbero:

- mantenere le proprietà e le caratteristiche fisiche del co-cristallo dopo la formulazione
- migliorare le proprietà fisico-chimiche del co-cristallo per incrementare l'assorbimento e/o la biodisponibilità
- essere facilmente ottenibile, facile da produrre
- permettere migliori velocità di dissoluzione, soprattutto in caso di dissoluzione in un ambiente fisiologico acquoso
- modulare l'assorbimento orale per entrambi i principi attivi
- mantenere o migliorare la biodisponibilità di tramadolo e migliorare la solubilità di celecoxib come tale o di qualsiasi com-

posizione farmaceutica comprendente celecoxib

- stessa esposizione del tramadolo e/o migliorare l'assorbimento di celecoxib come tale o di qualsiasi composizione farmaceutica comprendente, rispettivamente, tramadolo o celecoxib

- non essere dipendente della granulometria del co-cristallo; o
- essere e/o rimanere sostanzialmente senza agglomerati; o

in caso di somministrazione ad un paziente

- ridurre la variabilità inter- e intra-soggetto dei livelli ematici; o

- mostrare una buona velocità di assorbimento (per esempio, aumenti dei livelli plasmatici o AUC); o

- mostrare una elevata concentrazione plasmatica massima (per esempio C_{max}); o

- mostrare una diminuzione del tempo a concentrazioni di picco del farmaco nel plasma (t_{max}); o

- mostrare variazioni dell'emivita del composto ($t_{1/2}$), in qualunque direzione questa variazione sia preferibilmente diretta.

Altri miglioramenti/vantaggi desiderabili della nuova composizione orale includerebbero l'essere (più) attiva in malattie o sintomi che sono rappresentate/rappresentati da o correlate/correlati al dolore e suoi sottotipi, soprattutto quelle/quelli in cui l'attuale trattamento è insufficiente come sciatica o spalla bloccata o dolore correlato alla sensibilizzazione centrale (sindrome da dolore centrale).

Più desiderabilmente, le nuove forme utilizzabili come farmaco

dovrebbero combinare più di uno, la maggior parte, di questi vantaggi.

Questo scopo è stato raggiunto ottenendo una composizione farmaceutica (orale) comprendente un co-cristallo di (*rac*)-tramadolo·HCl-celecoxib (1:1) ed almeno un polimero che incrementa la solubilità; in cui il polimero che incrementa la solubilità è scelto tra copolimero a innesto di polivinilcaprolattame-acetato di polivinile-polietilenglicole o tra copovidone, povidone, ciclodestrina, polietilenglicole e lauroil macrogol-32 gliceridi EP. Preferibilmente, questa composizione farmaceutica comprenderebbe dal 10 al 50% in peso del co-cristallo di (*rac*)-tramadolo·HCl-celecoxib (1:1), preferibilmente dal 15 al 40% in peso, più preferibilmente dal 20 al 30% in peso.

Come mostrato in maggior dettaglio nella parte sperimentale, come unico esempio, la composizione farmaceutica (orale) secondo l'invenzione mostrava la stessa esposizione del tramadolo e, nello stesso tempo, era in grado di modulare le concentrazioni di picco di tramadolo a valori inferiori rispetto al prodotto in commercio a base di tramadolo (Adolonta[®]) garantendo così l'efficacia e riducendo gli effetti secondari. Rispetto al celecoxib, la composizione farmaceutica (orale) secondo l'invenzione mostrava, nello stesso tempo, un assorbimento aumentato con conseguente migliore biodisponibilità.

Un "polimero che incrementa la solubilità" è definito come polimero in grado di migliorare, in un sistema di somministrazione

orale, la scarsa solubilità dell'ingrediente attivo (per esempio celecoxib). Esempi includono copolimero a innesto di polivinilcaptoprolattame-acetato di polivinile-polietilenglicole, copovidone o ciclodestrina. Un polimero che incrementa la solubilità potrebbe essere inteso come uno di quei polimeri la cui inclusione nella formulazione porta ad un rilascio che - rispetto alla formulazione che non ne contiene alcuno - ha un rapporto di dissoluzione > 1 (vedere esempio 1 e figura 1 e 2.). In un approccio generale un "polimero che incrementa la solubilità" è un polimero definito dalla sua funzione, l'aumento della solubilità soprattutto di farmaci utilizzabili per via orale. Questa è un'espressione ben utilizzata e compresa nella tecnica (vedere, per esempio, Titolo (e relativo Riassunto) di Kim e Park, American Journal of Drug Delivery, Vol. 2, n. 2, (2004), pp. 113-130 (18).

"(1:1)" in questa sede significa che nel co-cristallo il rapporto molecolare di (*rac*)-tramadolo·HCl e celecoxib è 1:1.

La composizione farmaceutica secondo l'invenzione mantiene vantaggiosamente la struttura di co-cristallo nella formulazione e con la dissoluzione incrementa la velocità di rilascio del farmaco celecoxib e/o tramadolo rispetto al co-cristallo da solo. Pare che ci sia un aumento della biodisponibilità rispetto ai farmaci celecoxib e tramadolo puri grezzi e prodotti di riferimento. Inoltre, la formulazione del co-cristallo di (*rac*)-tramadolo·HCl-celecoxib (1:1) ha una stabilità migliorata.

In una forma di realizzazione preferita, la percentuale di co-

crystallo di (rac)-tramadolo·HCl-celecoxib (1:1) disciolto dalla composizione farmaceutica secondo l'invenzione in un liquido fisiologico o un liquido che simula un liquido fisiologico (come soluzione di HCl 0,1 N con il 2% di 2% SLS (Sodium Lauryl Sulphate = laurilsolfato di sodio) o soluzione tampone di pH 12 con l'1% di SLS) - soprattutto in liquidi alcalini - entro i primi 30 minuti sarebbe superiore all'85% e/o entro i primi 45 minuti sarebbe superiore al 90% (per esempio in una prova con paletta secondo USP).

I "polimeri che incrementano la solubilità" sono stati selezionati tra copolimero a innesto di polivinilcaprolattame-acetato di polivinile-polietylenglicole (Soluplus®) o altri polimeri idrofili come copovidone (un copolimero di 1-vinil-2-pirrolidone e acetato di vinile; Kollidon® VA 64), povidone, ciclodestrina (Kleptose®), polietilenglicole e lauroil macrogol-32 gliceridi EP (Gelucire 44/14®). Preferibilmente, i "polimeri che incrementano la solubilità" sono stati selezionati tra copolimero a innesto di polivinilcaprolattame-acetato di polivinile-polietylenglicole (Soluplus®) o altri polimeri idrofili come o selezionati tra copovidone (un copolimero di 1-vinil-2-pirrolidone e acetato di vinile; Kollidon® VA 64), o povidone. I migliori risultati sono stati ottenuti con Soluplus® e copovidone (Kollidon® VA 64).

Pertanto, in una forma di realizzazione preferita della composizione farmaceutica secondo l'invenzione, il polimero che incrementa la solubilità è scelto tra copolimero a innesto di polivinilcaprolattame-acetato di polivinile-polietylenglicole o altri

polimeri idrofili come copovidone, povidone, ciclodestrina, polietilenglicole e lauroil macrogol-32 gliceridi EP, preferibilmente è scelto tra copolimero a innesto di polivinilcaprolattame-acetato di polivinile-polietilenglicole o altri polimeri idrofili scelti tra copovidone, povidone.

In una forma di realizzazione molto preferita della composizione farmaceutica secondo l'invenzione, il polimero che incrementa la solubilità è un copolimero a innesto di polivinilcaprolattame-acetato di polivinile-polietilenglicole (Soluplus®). In un'altra forma di realizzazione della composizione farmaceutica secondo l'invenzione, il polimero che incrementa la solubilità è un copolimero a innesto di caprolattame-acetato di polivinile-polietilenglicole (Soluplus®).

Soluplus® è un copolimero a innesto di polivinilcaprolattame-acetato di polivinile-polietilenglicole (marchio registrato della BASF Corporation).

In un'altra forma di realizzazione molto preferita della composizione farmaceutica secondo l'invenzione, il polimero che incrementa la solubilità è copovidone.

Il copovidone è un copolimero di 1-vinil-2-pirrolidone e acetato di vinile. Un esempio commerciale è Kollidon® VA 64 (marchio registrato della BASF Corporation). Kollidon® VA 64 (copovidone) è un copolimero di vinilpirrolidone-acetato di vinile che è solubile sia in acqua che in alcool. Il rapporto vinilpirrolidone: acetato di vinile nel copolimero è 6:4. Questo polimero è altamente idro-

filo il che porta ad una maggiore imbibizione del co-cristallo di tramadolo e celecoxib e al miglioramento della solubilità del farmaco.

La quantità di polimero che incrementa la solubilità utilizzato nella composizione farmaceutica secondo l'invenzione è tra il 2 e il 50% in peso, preferibilmente tra l'8 e il 12% in peso. Non sembra esserci alcun marcato aumento della velocità di rilascio del farmaco celecoxib quando il livello di polimero che incrementa la solubilità nella composizione farmaceutica secondo l'invenzione viene aumentato oltre l'8-12% in peso. Pertanto, considerando questi risultati, un livello preferito di polimero che incrementa la solubilità sarà di circa l'8% in peso.

Pertanto, in una forma di realizzazione preferita della composizione farmaceutica secondo l'invenzione, il contenuto di polimero che incrementa la solubilità utilizzato nella formulazione secondo l'invenzione è tra il 2 e il 50% in peso, preferibilmente tra l'8 e il 12% in peso o di circa l'8% in peso.

Il co-cristallo di (*rac*)-tramadolo·HCl-celecoxib (1:1) potrebbe essere formulato come compresse ottenute con il procedimento di compressione diretta noto nella tecnica. Si tratta di una tecnologia di produzione molto adatta in quanto è la meno aggressiva per la struttura del co-cristallo, sembra mostrare i migliori risultati in incremento della solubilità ed inoltre rappresenta il modo di produzione più economico - almeno uno dei modi di produzione più economici. Inoltre, i co-cristalli di (*rac*)-tramadolo·HCl-

celecoxib (1:1) potrebbero anche essere formulati come capsule di polvere, mediante granulazione a secco, compattazione mediante rulli di sospensioni dense e a secco.

In un'altra forma di realizzazione preferita, la composizione farmaceutica secondo l'invenzione assume una forma scelta tra compressa, capsule di polvere, o è formulata mediante granulazione a secco, compattazione mediante rulli di sospensioni dense e a secco, preferibilmente è in forma di compressa, più preferibilmente è in forma di una compressa producibile/ottenibile mediante un procedimento di compressione diretta.

Pertanto, un'altra forma di realizzazione preferita della composizione farmaceutica secondo l'invenzione assume la forma di una compressa comprendente un co-cristallo di (rac)-tramadolo·HCl-celecoxib (1:1) ed almeno un polimero che incrementa la solubilità ottenibile mediante un procedimento di compressione diretta.

Un aspetto parallelo dell'invenzione si riferisce ad una composizione farmaceutica (orale) in forma di compressa, comprendente un co-cristallo di (rac)-tramadolo·HCl-celecoxib (1:1), ottenibile mediante un procedimento di compressione diretta, che comprende preferibilmente almeno un polimero che incrementa la solubilità (come sopra definito) o è miscelata prima di un procedimento di compressione diretta, che più preferibilmente è miscelata con almeno un polimero che incrementa la solubilità prima del procedimento di compressione diretta. Preferibilmente, questa composizione farmaceutica comprenderebbe dal 10 al 50% in peso del co-

cristallo di (rac)-tramadolo·HCl-celecoxib (1:1), preferibilmente dal 15 al 40% in peso, più preferibilmente da 20 al 30% in peso.

Il co-cristallo di (rac)-tramadolo·HCl-celecoxib (1:1) potrebbe essere miscelato (per esempio con un polimero che incrementa la solubilità) e direttamente compresso con almeno un polimero che incrementa la solubilità al fine di incrementare la solubilità del farmaco celecoxib. Le compresse ottenute con un procedimento di compressione diretta o procedimenti di miscelazione/compressione diretta, migliorano il rilascio del farmaco celecoxib. Pertanto, il procedimento di compressione diretta è consigliato per motivi economici e per impedire eventuali modifiche strutturali del co-cristallo.

In alcune forme di realizzazione preferite relative al procedimento di compressione diretta, la forza di compressione applicata durante il procedimento di compressione diretta potrebbe essere da 0,5 kN a 75 kN.

I tensioattivi (= polimeri tensioattivi) possono favorire il miglioramento della solubilità del farmaco. I tensioattivi possono essere scelti tra tensioattivi anionici, cationici o neutri. I tensioattivi/polimeri tensioattivi selezionati sono stati: lauril-solfato di sodio (SLS), Sepitrap 80[®] (polisorbato 80 microincapsulato) e Sepitrap 4000[®] (poliossile 40-olio di ricino idrogenato microincapsulato). Preferibilmente, la composizione farmaceutica secondo l'invenzione dovrebbe comprendere dall'1 al 20% in peso di tensioattivo/tensioattivi, preferibilmente dal 2 al 15% in peso,

più preferibilmente dal 3 al 10% in peso.

In un'altra forma di realizzazione preferita, la composizione farmaceutica secondo l'invenzione comprendente un co-cristallo di (rac)-tramadolo·HCl-celecoxib (1:1) comprende inoltre almeno un tensioattivo, con preferibilmente il polimero tensioattivo che è scelto tra polisorbato 80 microincapsulato, poliossile 40-olio di ricino idrogenato microincapsulato e laurilsolfato di sodio. In tale forma di realizzazione preferita, la composizione farmaceutica secondo l'invenzione comprendente un co-cristallo di (rac)-tramadolo·HCl-celecoxib (1:1) e almeno un polimero che incrementa la solubilità ottenibile mediante un procedimento di compressione diretta comprende inoltre almeno un tensioattivo, con preferibilmente il polimero tensioattivo che è scelto tra polisorbato 80 microincapsulato, poliossile 40-olio di ricino idrogenato microincapsulato e laurilsolfato di sodio.

Il procedimento di compressione diretta richiede buone caratteristiche reologiche, buona compressibilità della miscela formulata e anche una buona uniformità della miscela per garantire un corretto dosaggio e una buona produttività su scala commerciale. Le cariche fanno solitamente parte di una formulazione di compresse. La selezione di una carica deve tener conto del comportamento di deformazione della carica e delle proprietà reologiche, per ottenere una formulazione equilibrata, si prendono in considerazione eccipienti co-trattati liberamente scorrevoli specificamente progettati per il procedimento di compressione diretta, eccipienti

ben noti con comportamento di deformazione plastica. Inoltre, la solubilità in acqua degli eccipienti deve essere presa in considerazione per fare in modo che la compressa raggiunga una buona disintegrazione e una rapida dissoluzione dell'API. Le cariche solubili selezionate rientrano nella famiglia degli zuccheri come xilitolo, sorbitolo, isomalto, eritritolo, saccarosio, fruttosio, destrosio, più preferibilmente la famiglia formata da mannitolo e lattosio essiccati a spruzzo; come carica insolubile fosfato di calcio, carbonato di calcio, più preferibilmente cellulose microcristalline sono stati presi in considerazione per la formulazione del co-cristallo: MCC 102 (90 μm) e MCC 200 (200 μm) o composti come cellulosa microcristallina silicizzata o Prosolv[®] Easytab (un composto contenente cellulosa microcristallina, biossido di silicio colloidale, sodio amido glicolato e stearilfumarato di sodio) o Prosolv SMCC (una cellulosa microcristallina silicizzata composta).

Le cariche selezionate per gli esempi sono mannitolo essiccato a spruzzo e cellulosa microcristallina che sono cariche che mostrano buone proprietà di scorrevolezza.

Un lubrificante (o eccipiente lubrificante) può essere introdotto nella formulazione per ottimizzare le proprietà di scorrevolezza della formulazione e impedire l'adesione ai punzoni durante il procedimento di compressione. I lubrificanti possono essere scelti tra stearilfumarato, stearato di magnesio, talco, silice pirogena idrofila (Aerosil[®] 200). I lubrificanti selezionati per

gli esempi sono stearilfumarato e talco.

Un disintegrante può essere introdotto nella formulazione per favorire la disgregazione della compressa in frammenti più piccoli in un ambiente acquoso favorendo così un più rapido rilascio della sostanza farmacologica. I disintegranti possono agire attraverso tre principali meccanismi: rigonfiamento, assorbimento e deformazione. I disintegranti possono essere scelti tra cros повідone, croscarmellosio sodico, sodio amido glicolato, amido pregelatinizzato, amido, polacrilina sale potassico, idrossipropilcellulosa a bassa sostituzione (L-HPC), carbossimetilcellulosa calcica, acido alginico. Il disintegrante selezionato per gli esempi è cros повідone.

Pertanto, in una forma di realizzazione preferita della composizione farmaceutica secondo l'invenzione, la composizione comprende almeno un ulteriore eccipiente farmaceuticamente accettabile come una carica, un disintegrante e/o un lubrificante.

In una forma di realizzazione preferita della composizione farmaceutica secondo l'invenzione, la carica è scelta tra zuccheri come xilitolo, sorbitolo, isomalto, eritritolo, saccarosio, fruttosio, destrosio, più preferibilmente la famiglia formata da mannitolo e lattosio essiccati a spruzzo o tra cariche insolubili come fosfato di calcio, carbonato di calcio o cellulose microcristalline come MCC 102 (90 μm) e MCC 200 (200 μm) o altri composti come cellulosa microcristallina silicizzata o composizioni contenenti cellulosa microcristallina, biossido di silicio colloidale,

sodio amido glicolato e stearilfumarato di sodio, preferibilmente le cariche sono scelte tra zuccheri come xilitolo, sorbitolo, isomalto, eritritolo, saccarosio, fruttosio, destrosio, più preferibilmente la famiglia formata da mannitolo e lattosio essiccati a spruzzo o da cellulosa microcristallina, più preferibilmente sono scelte tra mannitolo essiccato a spruzzo e cellulosa microcristallina. Preferibilmente il contenuto di carica/cariche della composizione farmaceutica secondo l'invenzione è selezionato tra il 20 e l'80% in peso, preferibilmente tra il 30 e il 70% in peso o tra il 40 e il 60% in peso.

In una forma di realizzazione preferita della composizione farmaceutica secondo l'invenzione, il lubrificante è scelto tra stearilfumarato, stearato di magnesio, talco, silice pirogena idrofila (come Aerosil® 200), preferibilmente i lubrificanti sono scelti tra stearilfumarato e talco. Preferibilmente la composizione farmaceutica secondo l'invenzione dovrebbe comprendere dallo 0,5 al 10% in peso di lubrificante/lubrificanti, preferibilmente dall'1 al 5% in peso.

In una forma di realizzazione preferita della composizione farmaceutica secondo l'invenzione, il disintegrante è scelto tra crospovidone, croscarmellosio sodico, sodio amido glicolato, amido pregelatinizzato, amido, polacrilina sale potassico, idrossipropilcellulosa a bassa sostituzione (L-HPC), carbossimetilcellulosa calcica, acido alginico, preferibilmente è crospovidone. Preferibilmente, la composizione farmaceutica secondo l'invenzione do-

vrebbe comprendere dall'1 al 20% in peso di disintegrante, preferibilmente dal 2 al 15% in peso, più preferibilmente dal 3 al 10% in peso.

Più preferibilmente, il co-cristallo di (*rac*)-tramadolo·HCl e celecoxib (1:1) compreso nelle composizioni farmaceutiche (orali) secondo l'invenzione è il co-cristallo di (*rac*)-tramadolo·HCl e celecoxib (1:1) descritto e caratterizzato (anche con esempi di produzione) dell'Esempio 4 di WO 2010/043412.

Pertanto, in una forma di realizzazione altamente preferita della composizione farmaceutica secondo l'invenzione, il co-cristallo di (*rac*)-tramadolo·HCl e celecoxib (1:1) compreso nella composizione farmaceutica (orale) mostra un modello di diffrazione dei raggi X su polveri con picchi $[2\theta]$ 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 [°]. I valori 2θ sono stati ottenuti utilizzando radiazioni di rame ($\text{Cu}_{K\alpha 1}$ 1,54060Å).

Inoltre, in questa forma di realizzazione altamente preferita della composizione farmaceutica secondo l'invenzione, il co-cristallo di (*rac*)-tramadolo·HCl e celecoxib (1:1) compreso nella composizione farmaceutica (orale) mostra un modello di infrarosso-trasformata di Fourier con bande di assorbimento 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), 1,237,3 (m), 1168,7 (s), 1122,6 (s), 1,100,9 (m), 1,042,2 (m), 976,8 (m), 844,6 (m), 820,1 (m), 786,5 (m) 625,9 (m) cm^{-1} .

Inoltre, in questa forma di realizzazione altamente preferita della composizione farmaceutica secondo l'invenzione, il co-cristallo di (*rac*)-tramadolo·HCl e celecoxib (1:1) compreso nella composizione farmaceutica (orale) ha una cella elementare ortorombica con le seguenti dimensioni:

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

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

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

Inoltre, in questa forma di realizzazione altamente preferita della composizione farmaceutica secondo l'invenzione, il co-cristallo di (*rac*)-tramadolo·HCl e celecoxib (1:1) compreso nella composizione farmaceutica (orale) mostra un forte picco endotermico del co-cristallo corrispondente al punto di fusione avente un inizio a 164°C .

Un'altra forma di realizzazione della presente invenzione si riferisce a un procedimento per la produzione di una composizione farmaceutica orale secondo l'invenzione, di cui sopra, comprendente le fasi di:

(a) miscelazione del co-cristallo di (*rac*)-tramadolo·HCl-celecoxib (1:1) (come descritto per esempio nell'esempio 4 di WO 2010/043412) con almeno un polimero che incrementa la solubilità ed opzionalmente uno o più composti tra carica, disintegrante o

polimero tensioattivo o qualsiasi loro combinazione;

(b) aggiunta opzionale di almeno un lubrificante;

(c) compressione diretta della miscela dalla fase (a) o della miscela lubrificata dalla fase (b) in una compressa.

In una forma di realizzazione preferita del procedimento secondo l'invenzione, una carica viene miscelata nella miscela della fase (a).

Le composizioni farmaceutiche secondo la presente invenzione sono utili nel trattamento del dolore, preferibilmente dolore acuto, dolore cronico, dolore neuropatico, dolore nocicettivo (dolore viscerale e/o somatico), dolore lieve e forte a moderato, iperalgesia, dolore correlato a sensibilizzazione centrale, allodinia o dolore da cancro, tra cui neuropatia diabetica o neuropatia periferica diabetica e osteoartrite, fibromialgia; artrite reumatoide, spondilite anchilosante, spalla bloccata o sciatica.

Pertanto, un ulteriore aspetto dell'invenzione si riferisce anche ad una composizione farmaceutica secondo la presente invenzione comprendente il co-cristallo di (*rac*)-tramadolo·HCl e celecoxib (1:1) per il trattamento del dolore, preferibilmente dolore acuto, dolore cronico, dolore neuropatico, dolore nocicettivo (dolore viscerale e/o somatico), dolore lieve e forte a moderato, iperalgesia, dolore correlato a sensibilizzazione centrale, allodinia o dolore da cancro, tra cui neuropatia diabetica o neuropatia periferica diabetica e osteoartrite, fibromialgia; artrite reumatoide, spondilite anchilosante, spalla bloccata o sciatica. Un altro a-

spetto dell'invenzione si riferisce anche all'uso di una composizione farmaceutica secondo la presente invenzione comprendente il co-cristallo di (rac)-tramadolo·HCl e celecoxib (1:1) nella produzione di un medicamento per il trattamento del dolore, preferibilmente dolore acuto, dolore cronico, dolore neuropatico, dolore nocicettivo (dolore viscerale e/o somatico), dolore lieve e forte a moderato, iperalgesia, dolore correlato a sensibilizzazione centrale, allodinia o dolore da cancro, tra cui neuropatia diabetica o neuropatia periferica diabetica e osteoartrite, fibromialgia; artrite reumatoide, spondilite anchilosante, spalla bloccata o sciatica.

Il "dolore" è definito dall'Associazione Internazionale per lo Studio del Dolore (IASP) come "un'esperienza sensoriale ed emozionale sgradevole associata a un danneggiamento tissutale reale o potenziale, o descritta in termini di tale danneggiamento (IASP, Classification of chronic pain, 2^a Edizione, IASP Press (2002), 210). Anche se il dolore è sempre soggettivo si possono classificare le sue cause o i suoi sindromi. Una classificazione per denominare i sottotipi di dolore potrebbe essere quella di dividere la sindrome da dolore generale nei sottotipi di dolore acuto e cronico o - a seconda dell'intensità del dolore - in dolore lieve, moderato e forte. In altre definizioni, la sindrome da dolore generale si divide anche in "dolore nocicettivo" (causato dall'attivazione dei nocicettori), "dolore neuropatico" (causato da un danneggiamento al o da un malfunzionamento del sistema ner-

voso) e dolore correlato a sensibilizzazione centrale (sindrome da dolore centrale).

Secondo la IASP la "allodinia" è definita come "un dolore dovuto a uno stimolo che normalmente non provoca dolore" (IASP, Classification of chronic pain, 2^a Edizione, IASP Press (2002), 210). Anche se i sintomi dell'allodinia sono molto probabilmente associati ai sintomi di dolore neuropatico, non sempre è così, poiché ci sono sintomi di allodinia non collegati al dolore neuropatico sebbene diano allodinia in alcune aree più ampie rispetto al dolore neuropatico.

La IASP traccia inoltre la seguente differenza tra "allodinia", "iperalgnesia" e "iperpatia" (IASP, Classification of chronic pain, 2^a Edizione, IASP Press (2002), 212):

Allodinia	Abbassamento della soglia	Stimolo e modalità di risposta differiscono
Iperalgnesia	Aumento della risposta	Stimolo e velocità di risposta si equivalgono
Iperpatia	Innalzamento della soglia; Aumento della risposta	Stimolo e velocità di risposta possono equivalere o essere differenti

Secondo la IASP la "neuropatia" è definita come "una disfunzione o lesione primaria del sistema nervoso" (IASP, Classification of chronic pain, 2^a Edizione, IASP Press (2002), 211). Il dolore neuropatico può avere origine centrale o periferica.

La "sciatica" o "neurite sciatica" è qui definita come un insieme di sintomi includenti il dolore, che derivano da irritazione del nervo sciatico o delle sue radici.

La "spalla bloccata" o "capsulite adesiva" è qui definita come un sintomo in cui il tessuto connettivo che circonda l'articolazione della spalla o la capsula della spalla stessa,

causa dolore cronico, infiammandosi e irrigidendosi.

La "spondilite anchilosante" o "morbo di Bechterew" è un'artrite infiammatoria e malattia autoimmune cronica. Essa colpisce soprattutto le articolazioni della colonna vertebrale e l'articolazione sacroiliaca del bacino, causando la finale fusione della colonna vertebrale.

Il/La "dolore correlato a sensibilizzazione centrale"/"sindrome da dolore centrale" è definito/definita nella presente domanda come condizione neurologica causata da danneggiamento al o disfunzione del sistema nervoso centrale (SNC), che comprende cervello, tronco cerebrale e midollo spinale. Questa sindrome può tra l'altro essere causata da ictus, sclerosi multipla, tumori, epilessia, trauma cerebrale o del midollo spinale, o morbo di Parkinson.

Il "dolore nocicettivo" è definito come un tipo di dolore causato da attivazione dei nocicettori. Può essere diviso in dolore somatico e viscerale. Il "dolore viscerale" è il dolore proveniente generalmente da organi, mentre il "dolore somatico (profondo)" proviene da legamenti, tendini, ossa, vasi sanguigni, fasce e muscoli.

Il dosaggio giornaliero da applicare agli esseri umani e agli animali attraverso l'uso delle composizioni farmaceutiche secondo l'invenzione può variare a seconda di fattori che hanno il loro fondamento nelle rispettive specie o di altri fattori, quali l'età, il sesso, il peso o il grado di malattia e così via. Il do-

saggio giornaliero per gli esseri umani è preferibilmente da 20 a 1.000 mg, preferibilmente da 50 a 250 milligrammi di co-cristallo di (rac)-tramadolo·HCl e celecoxib (1:1) compreso nella composizione farmaceutica secondo l'invenzione da somministrare durante una o più assunzioni al giorno. In una forma di realizzazione preferita, la forma di dosaggio della composizione farmaceutica secondo l'invenzione (per esempio una compressa) comprende da 50 a 250 (o da 100 a 150) milligrammi di co-cristallo di (rac)-tramadolo·HCl e celecoxib (1:1).

L'uso della composizione farmaceutica secondo l'invenzione (sopra descritta) è preferibilmente correlata al dolore, includente dolore nocicettivo (che include dolore somatico e viscerale). Queste forme di realizzazione preferite dell'invenzione possono anche essere correlate a dolore neuropatico e/o dolore correlato alla sensibilizzazione centrale (la cosiddetta "sindrome da dolore centrale").

L'uso della composizione farmaceutica secondo l'invenzione (sopra descritta) può anche essere preferibilmente correlato al dolore acuto e cronico.

Gli usi della composizione farmaceutica secondo l'invenzione (sopra descritta) possono anche essere preferibilmente correlati a dolore lieve, moderato e forte.

La presente invenzione è appresso illustrata con l'ausilio delle seguenti figure e dei seguenti esempi.

Breve descrizione delle figure:

Figura 1 : Studio di screening di polimeri che incrementano la solubilità. Profili di dissoluzione comparativa in vitro

Figura 2 : Studio di screening di polimeri che incrementano la solubilità. Rapporto di farmaco rilasciato

Figura 3 : Profilo di dissoluzione comparativa in vitro (soluzione tampone pH 12 + 1% SLS; laurilsolfato di sodio).

Figura 4 : Profilo di dissoluzione comparativa in vitro (soluzione HCl 0,1 N + 2% SLS; laurilsolfato di sodio)

Figura 5 : Parametri farmacocinetici di tramadolo, confronto (C_{max} e AUC) tra le tre formulazioni di (rac)-tramadolo-celecoxib (1:1) e una formulazione disponibile in commercio.

Figura 6 : Parametri farmacocinetici di celecoxib, confronto (C_{max} e AUC) tra le tre formulazioni di (rac)-tramadolo-celecoxib (1:1) e una formulazione disponibile in commercio.

ESEMPI

Esempio 1: Studio di screening di polimeri che incrementano la solubilità

Lo scopo di questo studio è stato quello di valutare l'effetto dell'inclusione di diversi ingredienti polimerici nella formulazione di un co-cristallo di (rac)-tramadolo·HCl-celecoxib (1:1), eseguendo una prova del profilo di dissoluzione. Sono state preparate diverse formulazioni di compresse includenti il co-cristallo di (rac)-tramadolo·HCl-celecoxib (1:1), una base di compressione (contenente polisorbato 80 microincapsulato, poliossile 40-olio di ricino idrogenato microincapsulato, laurilsolfato di sodio, cro-

spovidone, mannitolo essiccato a spruzzo, cellulosa microcristallina e stearilfumarato di sodio) e i diversi ingredienti polimerici testati.

Gli ingredienti polimerici testati sono stati: polossameri (copolimeri non ionici di poliossietilene-poliossipropilene: Lutrol[®]), povidone (Plasdone K30), copovidone (un copolimero di 1-vinil-2-pirrolidone e acetato di vinile; Kollidon[®] VA 64), copolimero a innesto di polivinilcaprolattame-acetato di polivinile-poli-etilenglicole (Soluplus[®]) e ciclodestrina (Kleptose[®]).

Le diverse formulazioni sono state preparate secondo il procedimento descritto negli esempi 2. Dopo la compressione, è stata eseguita la prova del profilo di dissoluzione delle diverse compresse ottenute.

La prova del profilo di dissoluzione *in vitro* è stata eseguita con un'apparecchiatura USP III (palette) a 37°C e 50 giri al minuto con 1.000 ml di tampone fosfato 0,04 M pH 12 in ciascun recipiente in 45 min.

I risultati della prova del profilo di dissoluzione sono riportati in Figura 1. I profili di dissoluzione più rapida sono stati ottenuti quando povidone, copovidone o Soluplus[®] sono stati inclusi nella formulazione di compresse. L'inclusione di Lutrol[®] ha determinato una prova di dissoluzione più lenta rispetto alle compresse che non contenevano alcun polimero.

Il rapporto tra la quantità disciolta di celecoxib a 15 e 30 minuti, con e senza ingrediente polimerico delle diverse formula-

zioni è calcolato dai risultati ottenuti nella prova del profilo di dissoluzione. I diversi rapporti sono mostrati in figura 2. In base a questi risultati, un polimero che incrementa la solubilità potrebbe essere inteso come uno di quei polimeri la cui inclusione nella formulazione porta a un rilascio che - rispetto alla formulazione che non ne contiene alcuno - ha un rapporto di dissoluzione > 1 .

Esempio 2: Formulazioni farmaceutiche/compresse preparate secondo l'invenzione

Le compresse dell'invenzione sono state preparate secondo il procedimento appresso descritto.

Il co-cristallo di (*rac*)-tramadolo-celecoxib (1:1) secondo l'Esempio 4 di WO2010/043412 è miscelato in una prima fase con polisorbato 80 microincapsulato, poliossile 40-olio di ricino idrogenato microincapsulato, laurilsolfato di sodio, crospondone, mannitolo essiccato a spruzzo, cellulosa microcristallina e copovidone (copolimero di 1-vinil-2-pirrolidone/acetato di vinile) o Soluplus.

Dopo questa prima fase di miscelazione, la miscela viene lubrificata aggiungendo stearilfumarato di sodio e talco. La miscela lubrificata viene pastigliata in compresse in una pastigliatrice rotante, le compresse contenendo 113,5 mg di co-cristallo di (*rac*)-tramadolo·HCl-celecoxib (1:1) (480 mg per compressa).

Esempio 2A: Compresse di co-cristallo di (*rac*)-tramadolo·HCl-celecoxib (1:1) preparate mediante compressione diretta utilizzan-

do copovidone come polimero che incrementa la solubilità

Ingredienti	%	mg per dose (113,5 mg)
Co-cristallo di (rac)-tramadolo·HCl-celecoxib (1:1)	23,65	113,50
Sepitrap 80® (polisorbato 80 microincapsulato)	2,08	10,00
Sepitrap 4000® (polioossile 40-olio di ricino idrogenato microincapsulato)	2,08	10,00
Laurilsolfato di sodio	2,08	10,00
Crospovidone	8,13	39,00
Pearlitol® (mannitolo essiccato a spruzzo)	25,99	124,75
Stearilfumarato di sodio	1,50	7,20
Talco	0,50	2,40
Cellulosa microcristallina	25,99	124,75
Kollidon® VA 64 (copovidone)	8,00	38,40
TOTALE	100,0	480,0 mg

Esempio 2B: Compresse di co-cristallo di (rac)-tramadolo·HCl-celecoxib (1:1) preparate mediante compressione diretta utilizzando Soluplus® come polimero che incrementa la solubilità

Ingredienti	%	mg per dose (113,5 mg)
Co-cristallo di (rac)-tramadolo·HCl-celecoxib (1:1)	23,65	113,50
Sepitrap 80® (polisorbato 80 microincapsulato)	2,08	10,00
Sepitrap 4000® (polioossile 40-olio di ricino idrogenato microincapsulato)	2,08	10,00
Laurilsolfato di sodio	2,08	10,00
Crospovidone	8,13	39,00
Pearlitol® (mannitolo essiccato a spruzzo)	25,99	124,75
Stearilfumarato di sodio	1,50	7,20
Talco	0,50	2,40
Cellulosa microcristallina	25,99	124,75
Soluplus® (copolimero a innesto di polivinilcaprolattame-acetato di polivinile-polietilenglicole)	8,00	38,40
TOTALE	100,0	480,0 mg

Esempio 2C: Compresse di co-cristallo di (rac)-tramadolo·HCl-celecoxib (1:1) preparate mediante compressione diretta utilizzando Soluplus® come polimero che incrementa la solubilità

Ingredienti	%	mg per dose (100 mg)
Co-cristallo di (rac)-tramadolo·HCl-celecoxib (1:1)	23,65	100,00
Laurilsolfato di sodio	2,08	8,79
Crospovidone	8,13	34,38
Pearlitol® (mannitolo essiccato a spruzzo)	28,07	118,69
Stearilfumarato di sodio	1,50	6,34
Talco	0,50	2,11
Cellulosa microcristallina	28,07	118,69
Kollidon® VA 64 (copovidone)	8,00	33,83
TOTALE	100,0	422,8 mg

Esempio 3: Prove di dissoluzione con compresse secondo gli E-

sempi 2A, 2B e 2C

Le Figure 3 e 4 mostrano i risultati di prove di dissoluzione *in vitro* eseguite con compresse ottenute negli esempi 2A, 2B e 2C. Il rilascio del co-cristallo di (rac)-tramadolo·HCl-celecoxib (1:1) dalle composizioni farmaceutiche dell'invenzione è stato testato in un'apparecchiatura USP 2 (palette) a 37°C e 50 giri al minuto con 2 ore in soluzione tampone a pH 12 + 1% di laurilsolfato di sodio (figura 3) e in una soluzione di HCl 0,1 N + 2% di laurilsolfato di sodio (figura 4). Entrambe le prove dimostrano che il rilascio del farmaco celecoxib dal co-cristallo di (rac)-tramadolo·HCl-celecoxib (1:1) che è formulato nella composizione farmaceutica secondo l'invenzione è incrementato.

Esempio 4: Determinazione del profilo del corso temporale *in vivo* dopo la somministrazione orale di compresse dagli esempi 2A, 2B, 2C, rispetto alla forma commerciale di celecoxib (Celebrex® capsule) e tramadolo·HCl (Adolonta® IR capsule)

Lo scopo di questo studio è stato il confronto dell'esposizione orale in cani di compresse dagli esempi 2A, 2B e 2C con la co-somministrazione di formulazioni orali in commercio di celecoxib (Celebrex®) e tramadolo-HCl (Adolonta® IR capsule).

In questo esempio, il profilo della concentrazione plasmatica vs tempo di tramadolo e celecoxib è stato determinato dopo la somministrazione orale di una dose singola a cani a digiuno, di sesso maschile e femminile. Analogamente, i parametri farmacocinetici sono stati calcolati con un procedimento non compartimentale.

Le compresse dell'esempio 2A e dell'esempio 2B sono state somministrate nello studio 1, mentre le compresse dell'esempio 2C e le formulazioni in commercio di celecoxib e tramadolo·HCl sono state valutate nello studio 2.

I parametri farmacocinetici provenienti da entrambi gli studi sono stati normalizzati con la dose somministrata allo scopo di confrontare i relativi profili farmacocinetici.

Esempio 4a: Studio 1

In questo studio sono state valutate l'esposizione plasmatica e la farmacocinetica di tramadolo e celecoxib in 3 cani beagle a digiuno di sesso maschile e 3 cani beagle a digiuno di sesso femminile, dopo la somministrazione di una singola dose orale di compresse dagli esempi 2A e 2B. La quantità di co-cristallo di (rac)-tramadolo·HCl-celecoxib in ogni formulazione era di 113,5 mg, corrispondente a 50 mg di tramadolo·HCl e 63,5 mg di celecoxib. Un disegno a scambio è stato applicato con 1 settimana di intervallo tra le somministrazioni. I campioni sono stati prelevati fino a 48 ore dopo la dose.

Per tramadolo, il valore mediano totale del tempo in cui era presente la concentrazione plasmatica massima (T_{max}) era di 1,5 ore per le compresse dell'esempio 2A e 1,0 ore per le compresse dell'esempio 2B, il che suggerisce che l'assorbimento di tramadolo è stato rapido e non influenzato dalla formulazione. Il tasso di esposizione come valori C_{max} medi totali era di 47,2 ng/ml per le compresse dell'esempio 2A e 70,5 ng/ml per le compresse

dell'esempio 2B e il grado di esposizione come valori $AUC_{0-\infty}$ medi totali era di 101,2 ng·h/ml per la somministrazione delle compresse dell'esempio 2A e 127,8 ng·h/ml per la somministrazione delle compresse dell'esempio 2B.

Per celecoxib, il valore mediano totale del tempo in cui era presente la concentrazione plasmatica massima (T_{max}) era di 2,5 ore per le compresse dell'esempio 2A e 1,5 ore per le compresse dell'esempio 2B. Il tasso di esposizione come valori C_{max} medi totali di celecoxib era di 1.933,3 ng/ml per le compresse dell'esempio 2A e 975,0 ng/ml per le compresse dell'esempio 2B. Il grado di esposizione come AUC_{0-t} media totale era di 23.158,5 ng·h/ml per le compresse dell'esempio 2A e 12.828,0 ng·h/ml per le compresse dell'esempio 2B.

Esempio 4b: Studio 2

Lo scopo di questo secondo studio è stato quello di valutare e confrontare l'esposizione e la farmacocinetica di tramadolo e celecoxib in 3 cani beagle a digiuno di sesso maschile e 3 cani beagle a digiuno di sesso femminile, dopo la somministrazione di una singola dose orale di compresse dell'esempio 2C rispetto alla concomitante somministrazione di formulazioni disponibili in commercio di tramadolo·HCl (Adolonta[®] IR capsule) e celecoxib (Celebrex[®] capsule). La quantità di co-cristallo di (rac)-tramadolo·HCl-celecoxib (1:1) somministrata è stata di 2 compresse dell'esempio 2C di 100 mg, che corrispondono a 88 mg di tramadolo·HCl e 112 mg di celecoxib. Per confronto, sono state somministrate 2 capsule da

50 mg di tramadolo·HCl (Adolonta[®] IR) e 1 capsula da 100 mg di celecoxib (Celebrex[®]).

Un disegno a scambio è stato applicato con 1 settimana di intervallo tra le somministrazioni. I campioni sono stati prelevati fino a 48 ore dopo la dose.

Come nel precedente studio 1, sono stati ottenuti valori T_{max} mediani totali simili per tramadolo, cioè 1,3 h per la formulazione dell'esempio 2C e 1,0 h per Adolonta[®], il che suggerisce che l'assorbimento di tramadolo è stato rapido e non influenzato dalla formulazione. Il tasso di esposizione di tramadolo come C_{max} totale era di 129,3 ng/ml per le compresse dell'esempio 2C e 365,5 ng/ml per Adolonta[®]. Per quanto riguarda il grado di esposizione totale del tramadolo, l' $AUC_{0-\infty}$ era di 486,5 ng·h/ml per la somministrazione delle compresse dell'esempio 2C e 599,7 ng·h/ml per la somministrazione di Adolonta[®].

Per celecoxib, il tempo mediano totale al quale era presente la concentrazione plasmatica massima (T_{max}) era di 2,3 ore per le compresse dell'esempio 2C, e 14,5 ore per Celebrex[®]. Il tasso di esposizione come C_{max} media totale era di 1.898,1 ng/ml per le compresse dell'esempio 2C e 1.048,5 ng/ml per Celebrex[®]. Per quanto riguarda il grado di esposizione totale, l' $AUC_{0-\infty}$ era di 37.780,2 ng·h/ml per la somministrazione delle compresse dell'esempio 2C e 22.159,8 ng·h/ml per la somministrazione di Celebrex[®].

Esempio 4c: Sintesi della farmacocinetica preclinica nel cane

Dopo il confronto del grado normalizzato di esposizione del

tramadolo nelle tre formulazioni 2A, 2B e 2C di co-cristallo di (rac)-tramadolo·HCl-celecoxib (1:1) rispetto ad Adolonta® è stato osservato un comportamento simile di esposizione totale AUC_{0-∞} per la formulazione dell'esempio 2C (0,9 volte). D'altra parte, le altre due formulazioni dell'esempio 2A e dell'esempio 2B mostravano valori AUC_{0-∞} inferiori: rispettivamente 0,3 e 0,4 volte. Per quanto riguarda la C_{max} normalizzata, tutte le formulazioni sono state associate con il tasso di esposizione più basso (da 0,3 a 0,4 volte) rispetto ad Adolonta®. La riduzione delle concentrazioni plasmatiche di picco garantirà più sicurezza per gli effetti secondari sul SNC del tramadolo. Valori T_{max} simili sono stati osservati per le formulazioni e Adolonta® (vedere figura 5).

Sostanza somministrata	Dose tramadolo·HCl (mg)	Media ± DS	tmax# (h)	Cmax normalizzata con la dose (ng/ml)/mg	AUC _{0-∞} normalizzata con la dose (ng·h/ml)/mg
Comprese dell'esempio 2A 113,5 mg × 1	50	Media	1,5	0,943	2,024
		DE	1,0-2,5	0,264	0,693
Comprese dell'esempio 2B 113,5 mg × 1	50	Media	1,0	1,411	2,557
		DE	1,0-1,5	0,387	1,088
Comprese dell'esempio 2C 100 mg × 2	88	Media	1,3	1,469	5,528
		DE	0,5-2,5	0,756	3,951
Celebrex® 100 mg capsule × 1 Adolonta 50 mg capsule × 2	100	Media	1,0	3,655	5,997
		DI	0,5-1,5	2,745	3,826

DE espresso come range di valori

Per celecoxib, la formulazione di compresse dell'esempio 2B ha mostrato un valore di AUC_{0-t} normalizzata simile a quello di Celebrex® (0,9 volte), e le formulazioni dell'esempio 2A e dell'esempio 2C hanno fornito valori più alti (rispettivamente 1,6 e 1,5 volte). Per quanto riguarda la C_{max} normalizzata, questo parametro era rispettivamente 1,5, 1,6 e 2,9 volte più elevato rispetto a Celebrex® per le formulazioni dell'esempio 2B, dell'esempio 2C e

dell'esempio 2A (vedere figura 6).

Sostanza somministrata	Dose celecoxib (mg)	Media \pm DS	tmax# (h)	Cmax normalizzata con la dose (ng/ml)/mg	AUC _{0-∞} normalizzata con la dose (ng·h/ml)/mg
Compresse dell'esempio 2A 113,5 mg × 1	50	Media	2,5	30,446	364,700
		DE	1,5-5,0	8,072	202,470
Compresse dell'esempio 2B 113,5 mg × 1	50	Media	1,5	15,355	202,016
		DE	1,0-4,0	6,711	87,802
Compresse dell'esempio 2C 100 mg × 2	88	Media	2,3	16,947	337,323
		DE	0,5-24,0	7,082	195,653
Celebrex® 100 mg capsule × 1 Adolonta 50 mg capsule × 2	100	Media	14,5	10,485	221,598
		DI	1,0-24,0	6,680	168,520

DE espresso come range di valori

Riassumendo, rispetto ai singoli prodotti disponibili in commercio, le compresse di co-cristallo di (rac)-tramadolo·HCl-celecoxib (1:1) degli esempi 2A, 2B e 2C non hanno superato l'esposizione del tramadolo e hanno mostrato una modulazione della concentrazione di picco a valori più bassi rispetto ad Adolonta® IR. Questo profilo garantisce l'efficacia, mentre riduce gli effetti secondari del tramadolo con conseguente miglioramento rispetto alla forma commerciale. Per celecoxib, è stato ottenuto un maggiore assorbimento sia per la velocità che per il grado, il che significa una migliore biodisponibilità rispetto alla forma commerciale.

In conclusione, le compresse di co-cristallo di (rac)-tramadolo·HCl-celecoxib (1:1) degli esempi 2A, 2B, 2C hanno dimostrato di modulare l'assorbimento orale di entrambi i principi attivi e hanno mostrato la capacità di ottenere un profilo su misura dell'esposizione di tramadolo e celecoxib nel co-cristallo di (rac)-tramadolo·HCl-celecoxib (1:1) formulato come compresse.

RIVENDICAZIONI

1. Composizione farmaceutica comprendente un co-cristallo di (rac)-tramadolo·HCl-celecoxib (1:1) ed almeno un polimero che incrementa la solubilità; in cui il polimero che incrementa la solubilità è scelto tra copolimero a innesto di polivinilcaprolattame-acetato di polivinile-polietilenglicole o tra copovidone, povidone, ciclodestrina, polietilenglicole e lauroil macrogol-32 gliceridi EP.

2. Composizione farmaceutica secondo la rivendicazione 1, in cui il polimero che incrementa la solubilità è scelto tra copolimero a innesto di polivinilcaprolattame-acetato di polivinile-polietilenglicole o altri polimeri idrofili scelti tra copovidone, o povidone.

3. Composizione farmaceutica secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 1 o 2, in cui il polimero che incrementa la solubilità è un copolimero a innesto di polivinilcaprolattame-acetato di polivinile-polietilenglicole.

4. Composizione farmaceutica secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 1 o 2, in cui il polimero che incrementa la solubilità è il copolimero copovidone.

5. Composizione farmaceutica secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 1 a 4, in cui il contenuto di polimero che incrementa la solubilità utilizzato nella composizione è compreso tra il 2 e il 50% in peso, preferibilmente tra l'8 e il 12% in peso o è pari a circa l'8% in peso.

6. Composizione farmaceutica secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 1 a 5, che è in una forma scelta tra compressa, capsule di polvere, o è formulata mediante granulazione a secco, compattazione mediante rulli di sospensioni dense e a secco, preferibilmente che è in forma di compressa, più preferibilmente che è in forma di compressa producibile/ottenibile con un procedimento di compressione diretta.

7. Composizione farmaceutica secondo la rivendicazione 1, in forma di compressa comprendente un co-cristallo di (rac)-tramadolo·HCl-celecoxib (1:1) ed almeno un polimero che incrementa la solubilità ottenibile con un procedimento di compressione diretta.

8. Composizione farmaceutica secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 1 a 7, comprendente inoltre almeno un polimero tensioattivo.

9. Composizione farmaceutica secondo la rivendicazione 8, in cui il polimero tensioattivo è scelto tra polisorbato 80 microincapsulato, poliossile 40-olio di ricino idrogenato microincapsulato e laurilsolfato di sodio.

10. Composizione farmaceutica secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 1 a 9, che comprende almeno un ulteriore eccipiente farmaceuticamente accettabile come una carica, un disintegrante e/o un lubrificante.

11. Composizione farmaceutica secondo la rivendicazione 10, in cui la carica è scelta tra zuccheri come xilitolo, sorbitolo, iso-

malto, eritritolo, saccarosio, fruttosio, destrosio, più preferibilmente la famiglia formata da mannitolo e lattosio essiccati a spruzzo o tra cariche insolubili come fosfato di calcio, carbonato di calcio o cellulose microcristalline come MCC 102 (90 μm) e MCC 200 (200 μm) o altri composti come microcristallina silicizzata o composizioni contenenti cellulosa microcristallina, biossido di silicio colloidale, sodio amido glicolato e stearilfumarato di sodio, preferibilmente sono scelte tra zuccheri come xilitolo, sorbitolo, isomalto, eritritolo, saccarosio, fruttosio, destrosio, più preferibilmente la famiglia formata da mannitolo e lattosio essiccati a spruzzo o da cellulosa microcristallina, più preferibilmente sono scelte tra mannitolo essiccato a spruzzo e cellulosa microcristallina.

12. Composizione farmaceutica secondo la rivendicazione 10 o 11, in cui il lubrificante è scelto tra stearilfumarato, stearato di magnesio, talco, silice pirogena idrofila, preferibilmente è scelto tra stearilfumarato e talco e/o

in cui il disintegrante è scelto tra crosprovidone, croscarmellosio sodico, sodio amido glicolato, amido pregelatinizzato, amido, polacrilina sale potassico, idrossipropilcellulosa a bassa sostituzione (L-HPC), carbossimetilcellulosa calcica, acido alginico, preferibilmente è crosprovidone.

13. Composizione farmaceutica secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 1 a 12, in cui il co-cristallo di (*rac*)-tramadolo·HCl e celecoxib (1:1) è caratterizzato dal fatto che mostra un modello

di diffrazione dei raggi X su polveri con picchi [2 θ] 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 [°], con i valori 2 θ che sono ottenuti utilizzando radiazioni di rame (Cu $_{K\alpha 1}$ 1,54060Å); e/o

in cui il co-cristallo di (*rac*)-tramadolo·HCl e celecoxib (1:1) è caratterizzato dal fatto di mostrare un modello di infrarosso-trasformata di Fourier con bande di assorbimento 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), 1,237,3 (m), 1168,7 (s), 1122,6 (s), 1,100,9 (m), 1,042,2 (m), 976,8 (m), 844,6 (m), 820,1 (m), 786,5 (m) 625,9 (m) cm⁻¹; e/o

caratterizzato dal fatto che il co-cristallo di (*rac*)-tramadolo·HCl e celecoxib (1:1) ha una cella elementare ortorombica con le seguenti dimensioni:

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

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

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

caratterizzato dal fatto che il forte picco endotermico che corrisponde al punto di fusione del co-cristallo di (*rac*)-tramadolo·HCl e celecoxib (1:1) ha un inizio a 164°C.

14. Procedimento per la produzione di una composizione farmaceutica orale secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 1 a 13,

comprendente le fasi di:

(a) miscelazione del co-cristallo di (rac)-tramadolo·HCl-celecoxib (1:1) con almeno un polimero che incrementa la solubilità ed opzionalmente uno o più composti tra carica, disintegrante o polimero tensioattivo o qualsiasi loro combinazione;

(b) aggiunta opzionale di almeno un lubrificante;

(c) compressione diretta della miscela dalla fase (a) o della miscela lubrificata dalla fase (b) in una compressa.

15. Composizione farmaceutica secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 1 a 13 per l'uso nel trattamento del dolore, preferibilmente dolore acuto, dolore cronico, dolore neuropatico, dolore nocicettivo, dolore lieve e forte a moderato, iperalgesia, dolore correlato a sensibilizzazione centrale, allodinia o dolore da cancro, tra cui neuropatia diabetica o neuropatia periferica diabetica e osteoartrite, fibromialgia; artrite reumatoide, spondilite anchilosante, spalla bloccata o sciatica.

Traduzione perfettamente conforme al testo originale.

Fig. 1)

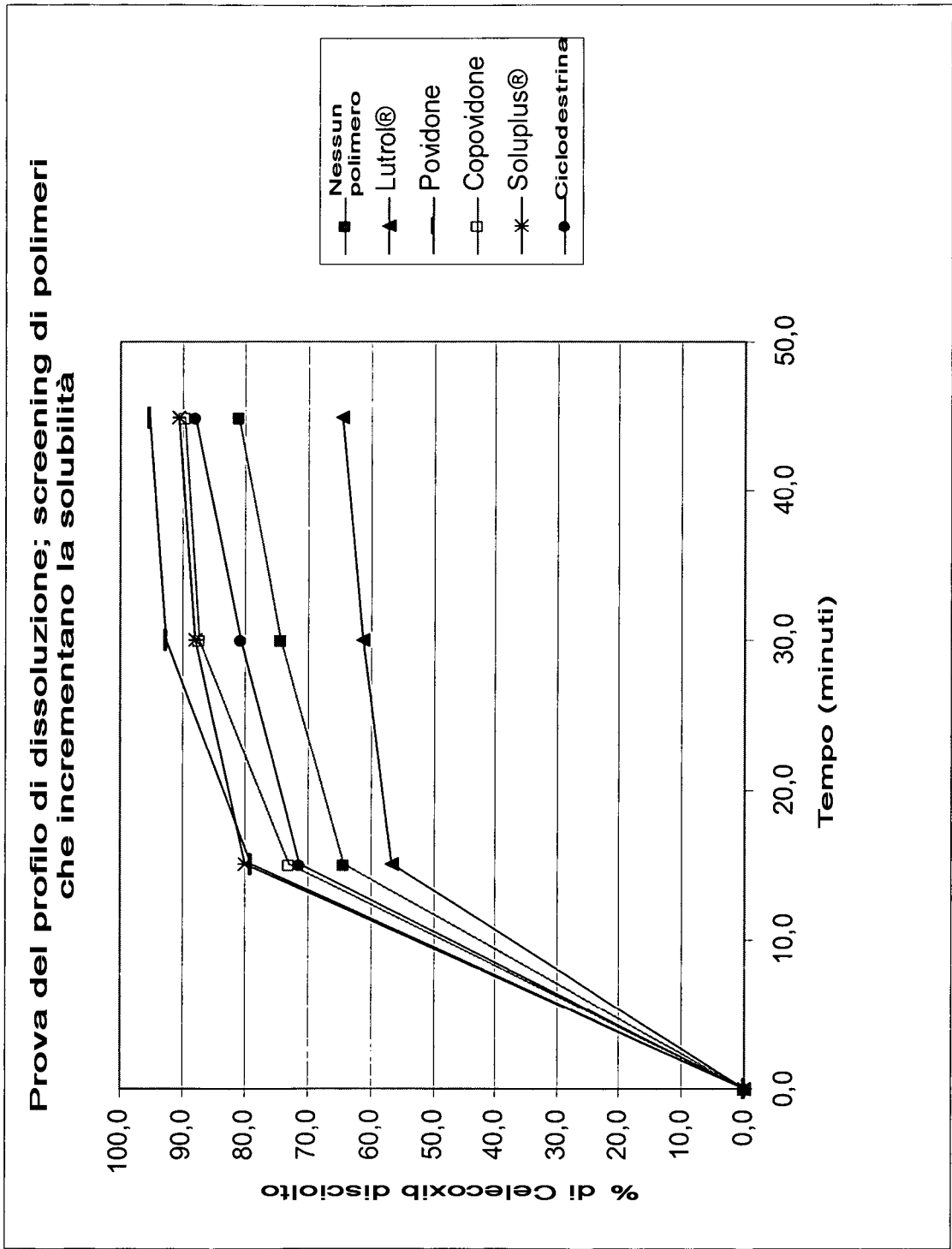


Fig. 3)

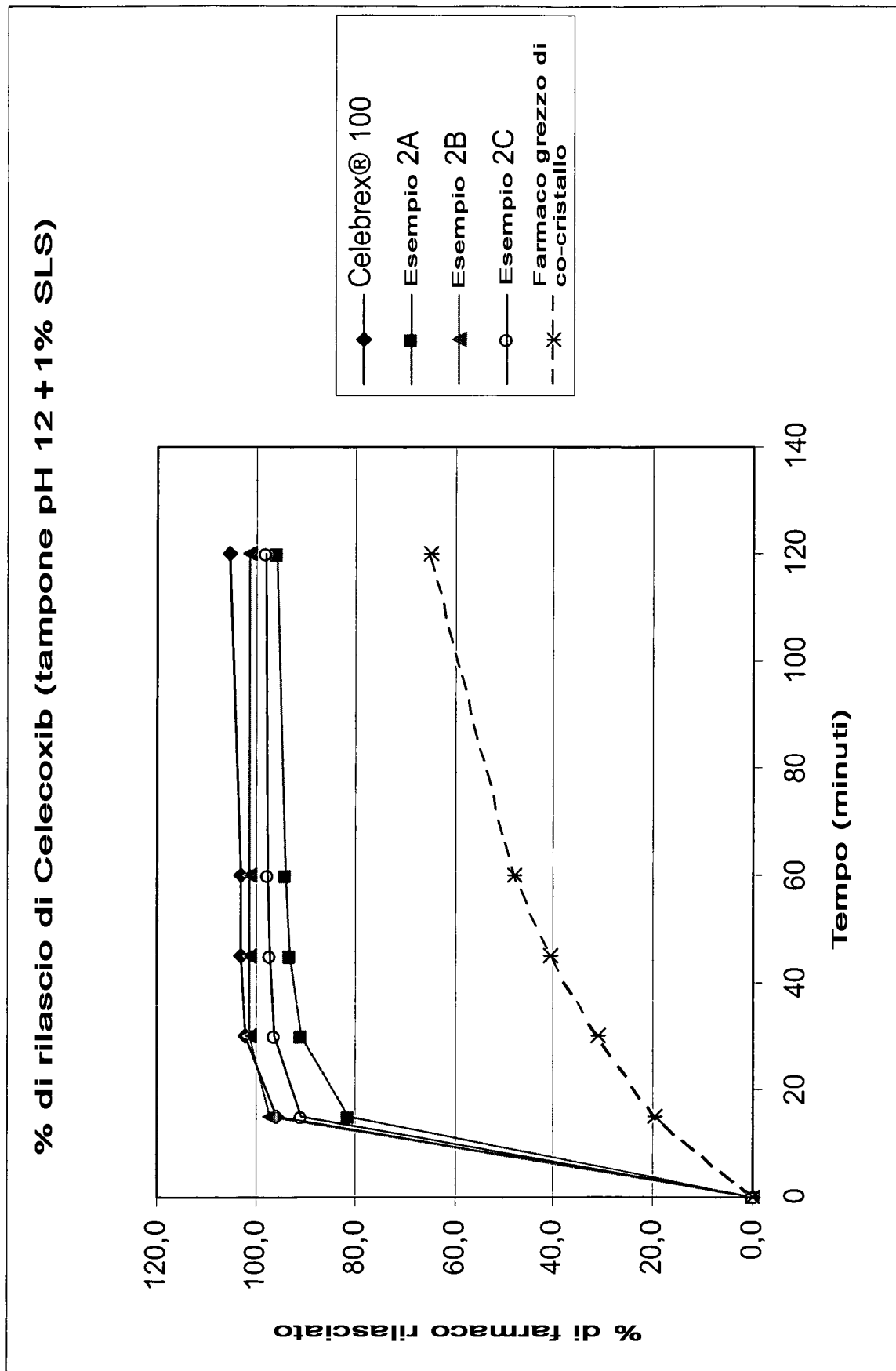
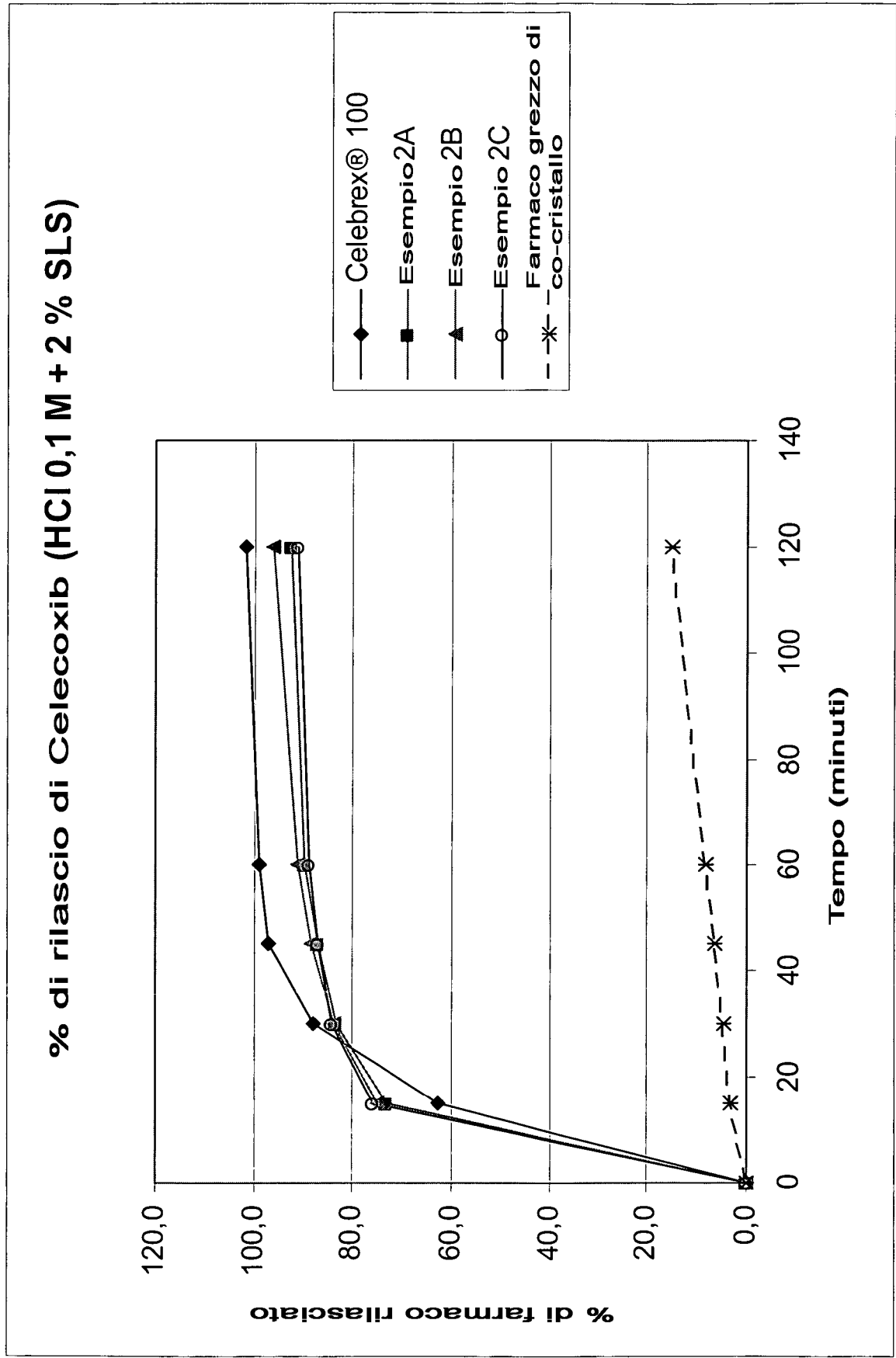


Fig. 4)



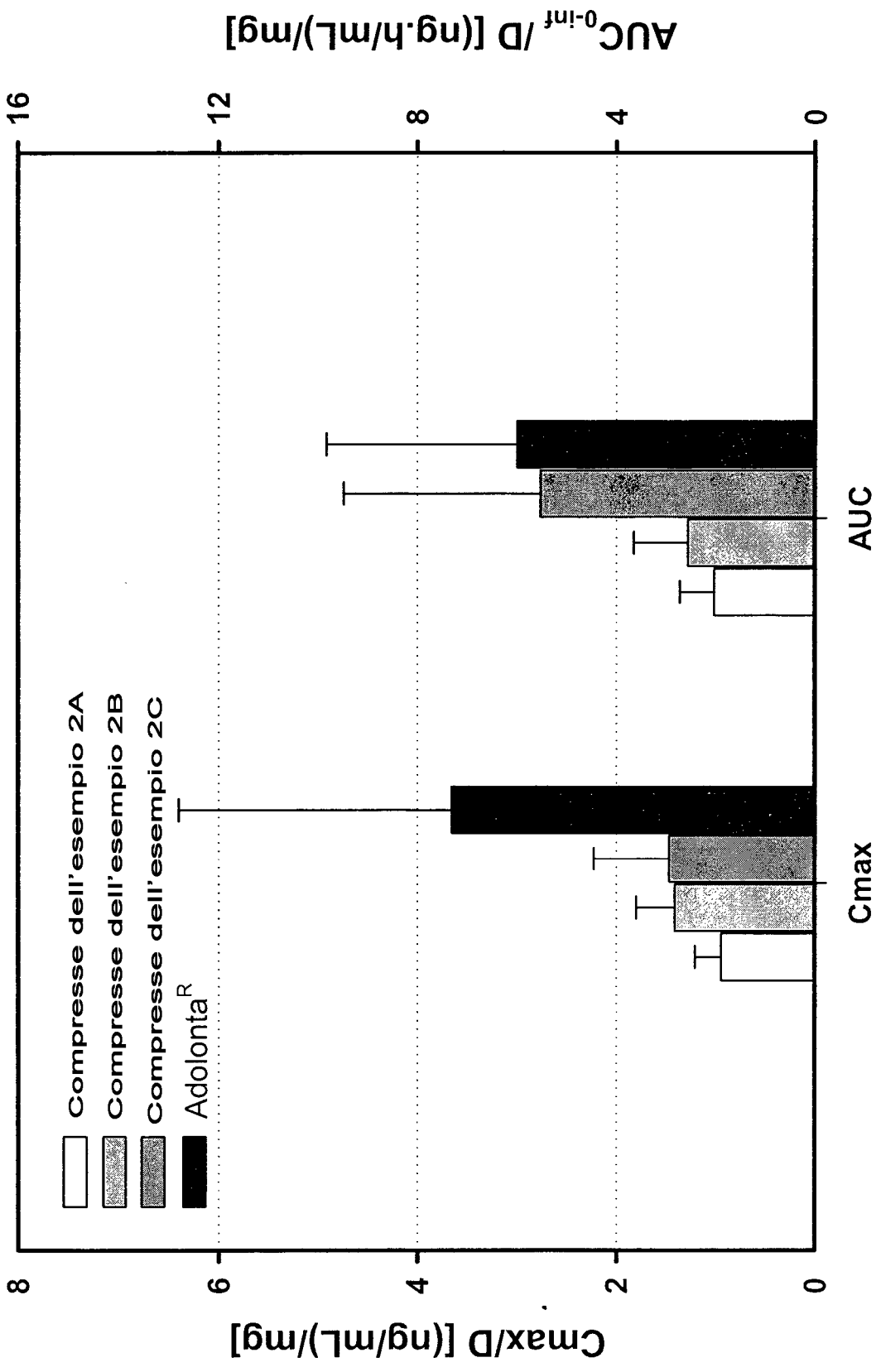


Fig. 5)

Fig. 6)

