

Kokrystaller av tramadol og koksiber

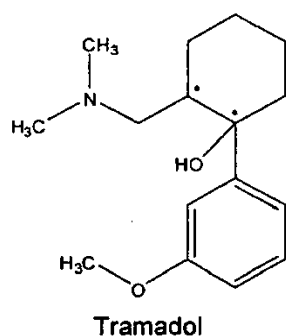
5 Den foreliggende oppfinnelsen vedrører kokrystaller av tramadol og NSAID-er – som koksiber – fremgangsmåter for fremstilling av slike og deres anvendelser som medikamenter eller i farmasøytiske formuleringer, nærmere bestemt til behandling av smerte.

10 Smerte er en kompleks respons som er blitt funksjonelt kategorisert i sensoriske, autonome, motoriske og affektive komponenter. Det sensoriske aspektet inneholder informasjon om stimulussted og intensitet, mens den adaptive komponenten kan anses å være aktiveringen av endogen smertemodulering og motorisk planlegging for fluktresponser. Den affektive komponenten synes å omfatte evaluering av smerteubehag og stimulustrussel så vel som negative følelser utløst av minne og den smertefulle stimulusens kontekst.

15 Generelt kan vi skille mellom kroniske og akutte smertetilstander. Kronisk smerte omfatter nevropatisk smerte og kronisk inflammatorisk smerte, for eksempel artritt eller smerte av ukjent opprinnelse, som fibromyalgi. Akutt smerte følger vanligvis ikke-nevral vevsskade, for eksempel vevsskade fra kirurgi eller inflammasjon eller migrene.

20 Det finnes mange legemiddel som er kjent for å være nyttige ved behandling eller håndtering av smerte. Opioider anvendes ofte som analgetika ved smerte. Derivater av morfin er indisert for behandling av moderat til akutt smerte hos mennesker. Den analgetiske effekten oppnås gjennom deres virkning på morfinreseptorer, fortrinnsvis μ -reseptorer. Blant disse derivatene av morfin kan nevnes morfin, kodein, petidin, dekstropoksyfenemetadon, lenefopan og andre.

30 Et av morfinderivatene som har vist meget gode resultater ved oral administrasjon, og som er bredt markedsført, er tramadol, som også er tilgjengelig som et fysiologisk akseptabelt salt, særlig som et klorhydrat. Tramadol, hvis kjemiske navn er 2-(dimetylaminometyl)-1-(3-metoksyfenyl)sykloheksanol, har følgende formel:



Denne strukturen viser to forskjellige kirale sentre og kan dermed eksistere i forskjellige diastereoisomerer, blant hvilke tramadol er *cis*-diastereisomerer:

5 (1*R*, 2*R*) eller (1*S*, 2*S*), hvor begge også er kjent som (+)-tramadol og (-)-tramadol, og hvor begge bidrar på ulike måter til dets aktivitet.

Fra kjent teknikk synes det som om denne forbindelsen verken er fullt ut opioidlignende eller ikke-opioidlignende. Noen studier har vist at tramadol er en opioidagonist, mens klinisk erfaring tyder på at den mangler mange av de

10 typiske bivirkningene ved opioidagonister, for eksempel respiratorisk depresjon, forstoppelse eller toleranse.

På grunn av sine ulemper kan opioider ikke alltid gis flere ganger eller ved høyere doser som analgetika for å behandle smerte. Bivirkningene av opioider er kjent i teknikken, deriblant J. Jaffe i "Goodman and Gilman's, The Pharmacological Basis of Therapeutics", 8. utgave; Gilman et al.; Pergamon Press, New York, 1990, kapittel 22, s. 522-573.

15

Følgelig er det blitt foreslått å kombinere opioider med andre legemiddel som ikke er opioide analgetiske middel med sikte på å redusere mengden av opioider som trengs for å fremstille en lignende grad av analgesi. Blant disse kombinasjonene er assosiasjonen av tramadol og ikke-steroide antiinflammatoriske legemiddel (NSAID-er) rapportert å være av spesiell

20 interesse (EP-0 546 676). WO 2008/08567 beskriver en kokrystall av celekoksib (et NSAID) og nikotinamid.

25

Følgelig var det formålet med den foreliggende oppfinnelsen å tilveiebringe nye middel for å forbedre egenskapene ved tramadol, spesielt med hensyn til

behandlingen av smerte, ved å tilby nye legemiddelformulerbare former av tramadol.

5 Spesielt ønskelige forbedringer/fordeler med den nye legemiddelformulerbare formen vil innbefatte:

- forbedring av fysiokjemiske egenskaper for å lette formuleringen, produksjonen eller for å øke absorpsjonen og/eller biotilgjengeligheten:

og dermed

- 10 • bli mer aktiv sammenlignet med tramadolbase eller hydrokloridsalt, eller
- tilveiebringe en form for tramadol med et ytterligere aktivt middel som har en gunstig farmakologisk effekt i seg selv og som dermed muliggjør et svært effektivt dose/vektforhold i den endelige aktive bestanddelen, eller til og med
- 15 • tillate anvendelse av en lavere terapeutisk dose av enten tramadol og den ytterligere aktive middelet, et NSAID – koksibet – eller av begge;
- ha en synergistisk effekt gjennom kombinasjonen av tramadol og den ytterligere aktive middelet, et NSAID – koksibet – i den samme nye legemiddelformulerbare formen, eller

20 eller videre

- fjerne eller forbedre den bitre smaken av tramadol;
- være lett tilgjengelig, lett å produsere eller
- tillate mer fleksibilitet i formuleringen, eller lette dens formulering,
- 25 • være svært oppløselig, og dermed tillate bedre oppløsningshastigheter, spesielt ved oppløsning i et vandig fysiologisk miljø, eller
- forbedre kokrystallens stabilitet sammenlignet med den fysiske blandingen av tramadol / aktivt middel (et NSAID – koksibet) i samme forhold;
- tillate nye administrasjonsveier;

30 samt

- tillate – hvis nødvendig – å kombinere tramadol med et kjemisk, vanligvis ikke-kompatibelt aktivt middel i den samme formuleringen eller til og med i direkte kontakt, uten å måtte isolere tramadol;

eller endelig

- 5
- minimere/ redusere bivirkningene, spesielt de alvorlige bivirkningene som er knyttet til tramadol.

10 Andre ønskelige forbedringer/fordeler ved den nye legemiddelformulerbare formen vil innbefatte å være aktiv ved sykdommer eller symptomer som er eller er knyttet til smerte og dens undertyper, særlig de mot hvilke nåværende behandling ikke er tilstrekkelig, som isjias eller frossen skulder eller smerte knyttet til sentral sensibilisering (sentralt smertesyndrom).

15 Det er mest ønskelig at de nye legemiddelformulerbare formene kombinerer mer enn én, de fleste av disse fordelene.

20 Dette målet ble oppnådd ved å tilveiebringe nye kokrystaller av tramadol. Det ble funnet at tramadol var i stand til å danne kokrystaller med NSAID-er – som koksib – spesielt med celekoksib. Disse kokrystallene viser forbedrede egenskaper sammenlignet med bare tramadol, og også god analgetisk aktivitet. Kokrystallene som oppnås på denne måten, har en spesifikk støkiometri. Under egnede omstendigheter er en annen fordel med disse nye faste legemiddelformulerbare formene også muligens å oppnå noe modulering av de farmakologiske effektene. Selv om API-er (aktive farmasøytiske ingredienser) som tramadol i en årrekke generelt har vært kjent for å danne krystallinske polymorfer, solvater, hydrater og amorfe former, foreligger det lite kunnskap om hvilke API-er som vil danne kokrystaller. Kokrystaller er en bestemt type krystallinsk form som tilveiebringer en ny måte å modulere API-dannelsen på og dermed modulere API-egenskaper. Kokrystaller inneholder en API og minst én

25 som tramadol i en årrekke generelt har vært kjent for å danne krystallinske polymorfer, solvater, hydrater og amorfe former, foreligger det lite kunnskap om hvilke API-er som vil danne kokrystaller. Kokrystaller er en bestemt type krystallinsk form som tilveiebringer en ny måte å modulere API-dannelsen på og dermed modulere API-egenskaper. Kokrystaller inneholder en API og minst én

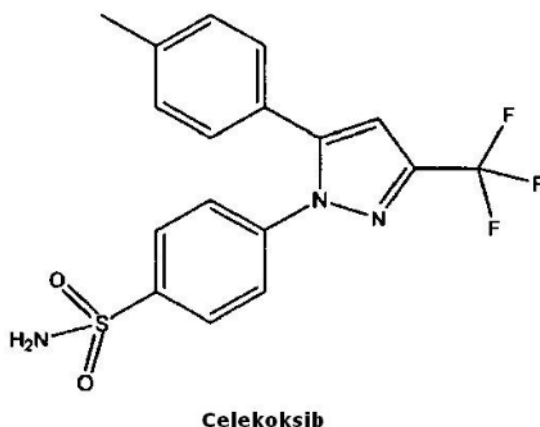
30 annen komponent som krystalliseres sammen. Utvelgelse av den andre komponenten bidrar til å avgjøre om en kokrystall vil dannes og hvilke egenskaper kokrystallen vil ha. Akkurat som en polymorf form, solvatform, hydratform eller amorf form av en API kan modulere stabilitet, løselighet og hygroskopisitet, kan en kokrystall modulere de samme egenskapene.

Følgelig er hovedformålet med den foreliggende oppfinnelsen en kokrystall omfattende tramadol enten som en fri base eller som et fysiologisk akseptabelt salt og minst ett NSAID/koksib.

5

Koksibene er svært interessante NSAID-er i egenskap av å være kokrystalldanneren med tramadol. De er selektive COX-2-inhibitorer. Den viktigste av disse er det markedsførte legemiddelet celekoksib. Dets kjemiske navn er 4-[5-(4-metylfenyl)-3-(trifluormetyl)-pyrazol-1-yl]benzensulfonamid. Den har en empirisk formel $C_{17}H_{14}F_3N_3O_2S$.

10



NSAID-er som koksibene har analgetisk aktivitet ved en rekke smertesymptomer. Grunnlaget for deres aktivitet er inhibering av syklooksygenase (COX), en av de to aktivitetene til prostaglandin-endoperoksid syntase (PGHS). Det er et enzym som spiller en nøkkelrolle i prostaglandinbanen.

15

"Legemiddelformulerbar form (av tramadol)" som anvendt heri, er definert som enhver form (salt, amorft krystall, løsning, dispersjon, blanding osv.) som tramadol kan anta som fortsatt kan formuleres til en farmasøytisk formulering som er anvendelig som et medikament for å behandle en sykdom eller et symptom, især smerte.

20

"Kokrystall" som anvendt heri, er definert som et krystallinsk materiale som omfatter to eller flere forbindelser ved omgivelsestemperatur (20 til 25 °C,

25

fortrinnsvis 20 °C), hvori minst to er holdt sammen av svak interaksjon, hvor minst én av forbindelsene er en kokrystalldanner. Svak interaksjon er definert som en interaksjon som verken er ionisk eller kovalent og inkluderer blant annet: hydrogenbindinger, van der Waalske krefter og π - π -interaksjoner.

5 Solvater av tramadol som ikke ytterligere omfatter en kokrystalldanner, er ikke kokrystaller ifølge den foreliggende oppfinnelsen. Kokrystallene kan imidlertid inkludere ett eller flere solvatmolekyler i det krystallinske gitteret. Av tydelighetsgrunner må skillet mellom krystallinsk salt og en kokrystall understrekes her. En API bundet til en annen forbindelse som danner et salt ved
10 hjelp av ionisk interaksjon, kan betraktes som én "forbindelse" ifølge oppfinnelsen, men kan ikke i seg selv betraktes som to forbindelser.

I vitenskapelig litteratur pågår det for tiden en viss diskusjon om riktig bruk av ordet kokrystall (se for eksempel Desiraju, *Cryst. Eng. Comm.*, 2003, 5(82),
15 466–467 og Dunitz, *Cryst. Eng. Comm.*, 2003, 5(91), 506). En fersk artikkel av Zawarotko (Zwarotko, *Crystal Growth and Design*, Vol. 7, nr. 1, 2007, 4–9) gir en definisjon av kokrystall som er i tråd med definisjonen gitt ovenfor, og er dermed også en definisjon av "kokrystall" ifølge denne oppfinnelsen. Ifølge denne artikkelen "[er] en kokrystall [...] en multippel komponentkrystall hvor alle
20 komponentene er faste under omgivelsesbetingelser når de er i sin rene form. Disse komponentene består av et målmolekyl eller -ion og en molekulær kokrystalldanner(e); i en kokrystall sameksisterer de på et molekulært nivå innenfor én enkelt krystall".

25 "Kokrystalldanner" som anvendt heri er definert som et molekyl som er et aktivt middel valgt fra NSAID-er/koksiber, og med hvilket tramadol er i stand til å danne kokrystaller.

"Aktive middel" er API-er som oppviser en farmasøytisk effekt og således kan
30 identifiseres som farmasøytisk aktive. I en snevrere forstand innbefatter denne definisjonen alle API-er som markedsføres eller som er under klinisk utprøving for behandling av sykdommer. "Aktive middel med analgetisk aktivitet" er API-er (aktive farmasøytiske ingredienser) som oppviser effekt i velkjente dyremodeller av smerte, og således kan identifiseres som analgetika. I en snevrere forstand
35 innbefatter denne definisjonen alle API-er som markedsføres eller som er under kliniske utprøving for en merking, inkludert en indikasjon som faller inn under

definisjonen av smerte, herunder også migrene. Disse indikasjonene kan omfatte akutt smerte, kronisk smerte, nevropatisk smerte, hyperalgesi, allodyni eller kreftsmerte, inkludert diabetisk nevropati eller diabetisk perifer nevropati, osteoartritt eller fibromyalgi og alle deres underformer. Eksempler på "aktive middel med analgetisk aktivitet" inkluderer et NSAID som celekoksib eller tramadol og dens N-desmetyl-metabolitt.

"Smerte" er definert av International Association for the Study of Pain (IASP) som "en ubehagelig sensorisk og emosjonell opplevelse assosiert med faktisk eller potensiell vevsskade, eller beskrevet i forhold til slik skade (IASP, Classification of chronic pain, 2. utgave, IASP Press (2002), 210). Selv om smerte alltid er subjektiv, kan dens årsaker eller syndromer klassifiseres. En klassifisering for å betegne undergrupper av smerte vil være å dele det generelle smertesyndromet inn i undertyper av akutt og kronisk smerte eller – i henhold til smerteintensitet – i mild, moderat og alvorlig smerte. I andre definisjoner deles det generelle smertesyndromet også inn i "nociseptiv" (forårsaket av aktivering av nociceptorer), "nevropatisk" (forårsaket av skade på eller funksjonsfeil i nervesystemet) og smerter knyttet til sentral sensitivisering (sentralt smertesyndrom).

Ifølge IASP defineres "allodyni" som "en smerte som skyldes en stimulus som normalt ikke fremkaller smerte" (IASP, Classification of chronic pain, 2. utgave, IASP Press (2002), 210). Selv om symptomene på allodyni sannsynligvis assosieres som symptomer på nevropatisk smerte, er ikke dette nødvendigvis tilfelle, således finnes det symptomer på allodyni som ikke er knyttet til nevropatisk smerte, men som likevel fremkaller allodyni i enkelte områder som er bredere enn nevropatisk smerte.

IASP beskriver videre følgende forskjell mellom "allodyni", "hyperalgesi" og "hyperpati" (IASP, Classification of chronic pain, 2. utgave, IASP Press (2002), 212):

Allodyn	Senket terskel	Stimulus- og responsmodus avviker
Hyperalgesi	Økt respons	Stimulus- og responsrate er lik
Hyperpati	Hevet terskel, økt respons	Stimulus- og responsrate kan være lik eller forskjellig

5 Ifølge IASP er "nevropati" definert som "en primær lesjon eller dysfunksjon i nervesystemet" (IASP, Classification of chronic pain, 2.utgave, IASP Press (2002), 211). Nevropatiske smerter kan ha sentral eller perifer opprinnelse.

"Isjias" eller "sciatic nevritt" er definert heri som et sett av symptomer som inkluderer smerte som stammer fra irritasjon av isjiasnerven eller dens røtter,

10 "Frossen skulder" eller "adhesiv kapsulitt" er definert heri som et symptom hvori bindevevet som omgir skulderleddet eller selve skulderkapselen, forårsaker kroniske smerter, blir betent og stivt.

15 "Ankyloserende spondylitt" eller "Bekhterevs sykdom" er en kronisk, inflammatorisk leddgiktsykdom og autoimmun sykdom. Den rammer i hovedsak leddene i ryggraden og sacroilium i bekkenet og forårsaker til slutt sammenvoksning av ryggraden.

20 "Smerte knyttet til sentral sensitivisering" / "sentralt smertesyndrom" er definert i denne søknaden som en nevrologisk tilstand forårsaket av skade eller dysfunksjon i det sentrale nervesystemet (CNS), som inkluderer hjernen, hjernestammen og ryggmargen. Dette syndromet kan bl.a. være forårsaket av slag, multippel sklerose, svulster, epilepsi, hjerne- eller ryggmargstraumer eller Parkinsons sykdom.

25 "Nociseptiv smerte" er definert som en type smerte forårsaket av aktivering av nociceptorer. Den kan deles inn somatisk og visceral smerte. "Visceral smerte" er smerte som generelt stammer fra organene, mens "(dyp) somatisk smerte" stammer fra leddbånd, sener, bein, blodårer, fascier og muskler.

30

I én utførelsesform av kokrystallen ifølge oppfinnelsen blir NSAID(-er)/koksib(er) valgt på en slik måte at hvis de sammenlignes med enten bare tramadol, eller med en blanding av tramadol og det/de korresponderende aktive middelet eller midlene / koksibet:

- | | |
|----|---|
| 5 | <ul style="list-style-type: none"> • er kokrystallens løselighet økt, og/eller • er kokrystallens doserespons økt, og/eller • er kokrystallens effekt økt, og/eller • er kokrystallens oppløselighet økt, og/eller • er kokrystallens biotilgjengelighet økt, og/eller |
| 10 | <ul style="list-style-type: none"> • er kokrystallens stabilitet økt, og/eller • er kokrystallens hygroskopisitet redusert, og/eller • er kokrystallens formdiversitet redusert, og/eller • er kokrystallens morfologi modulert. |
| 15 | <p>"Blandingen av tramadol og det/de korresponderende aktive middelet/midlene " er definert som en blanding av det/de aktuelle aktive middelet eller midlene (NSAID-et/koksibet) med tramadol som bare er en fysisk blanding uten bindingskrefter mellom forbindelsene, og som dermed verken omfatter salter eller en annen kokrystall.</p> |
| 20 | <p>I en ytterligere utførelsesform velges NSAID-et, som er et koksib, fra celekoksib, etorikoksib, lumirakoksib, parekoksib, rofekoksib, valdekoksib og cimikoksib.</p> |
| 25 | <p>I en ytterligere utførelsesform av kokrystallen ifølge oppfinnelsen er NSAID-et, som er et koksib, valgt fra:</p> |
| 30 | <ul style="list-style-type: none"> • celekoksib, • etorikoksib, • lumirakoksib, • parekoksib, • rofekoksib, • valdekoksib eller • cimikoksib. |

Et annet svært foretrukket aspekt av oppfinnelsen vedrører en kokrystall ifølge oppfinnelsen, hvori NSAID-et, som er et koksib, er celekoksib eller salter derav.

5 En annen utførselsform av oppfinnelsen vedrører en kokrystall ifølge oppfinnelsen, hvori tramadol er (-)-tramadol eller (+)-tramadol eller salt derav.

En annen utførselsform av oppfinnelsen vedrører en kokrystall ifølge oppfinnelsen, hvori tramadol er (*rac*)-tramadol eller salt derav.

10 Spesielt foretrukket er en farmasøytisk forbindelse omfattende tramadol og celekoksib, fortrinnsvis en farmasøytisk forbindelse omfattende (*rac*)-tramadol-HCl og celekoksib.

15 Som illustrert i nærmere detalj nedenfor danner tramadol – og spesielt racematet – kokrystaller med celekoksib. Generelt har oppnådde kokrystaller en spesifikk støkiometri som avhenger av strukturen i hver kokrystalldannende NSAID. I dette spesielle tilfellet av kokrystallen mellom (*rac*)-tramadol og celekoksib som kokrystalldanner, er molekylærforholdet mellom tramadol og celekoksib 1:1.

20 Betegnelsen "salt" skal forstås å bety enhver form for tramadol eller NSAID-et/koksibet ifølge oppfinnelsen hvori denne antar en ionisk form eller er ladet og er forbundet med et mot-ion (et kation eller anion) eller er i en løsning. Med dette skal det også forstås komplekser av tramadol eller NSAID/koksib med
25 andre molekyler og ioner, særlig komplekser som er kompleksbundet via ioniske interaksjoner. Dette omfatter også fysiologisk akseptabelt salt.

Betegnelsen "solvat" ifølge denne oppfinnelsen skal forstås som å bety enhver form av tramadol eller NSAID/koksib hvori forbindelsen har bundet til seg et
30 annet molekyl via ikke-kovalent binding (mest sannsynlig et polart løsemiddel) som spesielt inkluderer hydrater og alkoholsolvater, f.eks. metanolsolvat.

I en ytterligere foretrukket utførelsesform av oppfinnelsen er kokrystallen ifølge oppfinnelsen valgt fra

35

- en kokrystall omfattende (*rac*)-tramadol, enten som en fri base eller som et fysiologisk akseptabelt salt og celekoksib;

- en kokrystall omfattende (+)-tramadol, enten som en fri base eller som et fysiologisk akseptabelt salt og celekoksib;
- en kokrystall omfattende (-)-tramadol, enten som en fri base eller som et fysiologisk akseptabelt salt og celekoksib, eller fortrinnsvis
- 5 • en kokrystall omfattende (*rac*)-tramadol-HCl (hydrokloridsaltet av tramadol) og celekoksib.

En svært foretrukket utførelsesform av kokrystallene ifølge oppfinnelsen er kokrystallen dannet av (*rac*)-tramadol enten som en fri base eller som et
 10 fysiologisk akseptabelt salt og celekoksib og celekoksib, fortrinnsvis fra (*rac*)-tramadol-HCl og celekoksib.

I en svært foretrukket utførelsesform av disse utvalgte kokrystallene er molekylærforholdet mellom (*rac*)-tramadol-HCl og celekoksib 1:1.

15

I en foretrukket utførelsesform av en kokrystall med et molekylærforhold mellom (*rac*)-tramadol-HCl og celekoksib på 1:1 ifølge oppfinnelsen, viser kokrystallen et pulverrøntgen-diffraksjonsmønster med topper [2 θ] på 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;
 20 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 og 37,2 [°].

2 θ -verdiene ble oppnådd ved hjelp av kobberstråling ($\text{Cu}_{K\alpha 1}$ 1,54060Å).

25

I en foretrukket utførelsesform av en kokrystall med et molekylærforhold mellom (*rac*)-tramadol-HCl og celekoksib på 1:1 ifølge oppfinnelsen, viser kokrystallen et Fourier-transformasjon-infrarødmønster (eng.: Fourier Transform Infra Red, FTIR) med absorpsjonsbånd ved 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),
 30 1271,8 (m), 1168,7 (s), 1237,3 (m), 1168,7 (s), 1122,6 (s), 1100,9 (m), 1042,2 (m), 976,8 (m), 844,6 (m), 820,1 (m), 786,5 (m) 625,9 (m) cm^{-1} .

I en foretrukket utførelsesform av en kokrystall med et molekylærforhold mellom (*rac*)-tramadol-HCl og celekoksib på 1:1 ifølge oppfinnelsen, har kokrystallen en ortorombisk enhetscelle med følgende dimensjoner:

35

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

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

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

- 5 I en foretrukket utførelsesform av en kokrystall med et molekylærforhold mellom (*rac*)-tramadol-HCl og celekoksib på 1:1 ifølge oppfinnelsen, har kokrystallens endotermiske markante topp som svarer til smeltepunktet, et startpunkt på 164 °C.
- 10 En annen utførelsesform av den foreliggende oppfinnelsen vedrører en fremgangsmåte for fremstilling av en kokrystall ifølge oppfinnelsen som beskrevet ovenfor, omfattende trinnene med å:
- 15 (a) oppløse eller suspendere et NSAID – som et koksib – i et løsemiddel; eventuelt varme opp løsningen eller dispersjonen til en temperatur over omgivelsestemperatur og under kokepunktet for løsningen eller dispersjonen,
- (b) oppløse sammen med, eller etter, eller før trinn (a), tramadol enten som en fri base eller som et salt i et løsemiddel,
- (c) tilsette løsningen fra (b) til løsningen fra (a) og blande disse,
- 20 (d) avkjøle den blandede løsningen/dispersjonen fra trinn (c) til omgivelsestemperatur;
- (e) eventuelt avdampe deler av eller hele løsemiddelet, og
- (f) bortfiltrere de resulterende kokrystallene.
- 25 En annen utførelsesform av den foreliggende oppfinnelsen vedrører en fremgangsmåte for fremstilling av en kokrystall ifølge oppfinnelsen som beskrevet ovenfor, omfattende trinnene med å:

(a) oppløse eller suspendere et NSAID – som et koksib – i et løsemiddel; eventuelt varme opp løsningen eller dispersjonen til en temperatur over omgivelsestemperatur og under kokepunktet for løsningen eller dispersjonen,

5

(b) oppløse sammen med, eller etter, eller før trinn (a) tramadol, enten som en fri base eller som et salt i et løsemiddel, eventuelt kombinert med trinn (a) ved å oppløse tramadol som allerede er sammen med NSAID-et – som et koksib – i trinn (a)

(c) eventuelt tilsette løsningen fra (b) til løsningen fra (a) og blande disse;

10

(d) eventuelt tilsette et løsemiddel til løsningen fra (a), (b) eller (c) og blande disse;

(e) avkjøle den blandede løsningen/dispersjonen fra trinn (a), (b), (c) eller (d) til omgivelsestemperatur eller lavere,

(f) eventuelt avdampe deler eller hele løsemiddelet, og

(g) bortfiltrere de resulterende kokkrystallene.

15

"Omgivelsestemperatur" er her definert som en temperatur mellom 20 og 25 °C, fortrinnsvis 20 °C.

20

Løsemidlene som er anvendbare i disse prosessene, innbefatter vann eller organiske løsemiddel, fortrinnsvis løsemiddel valgt fra aceton, isobutylacetat, acetonitril, etylacetat, 2-butanol, dimetylkarbonat, klorbenzen, butyleter, diisopropyleter, dimetylformamid, etanol, vann, heksan (også sykloheksan), isopropanol, metyletylketon (også metylisobutylketon), metanol, metyl-t-butyleter, 3-pentanon, toluen og 1,1,1-trikloreten, mest foretrukket inkludert alkoholer så som etanol. Det er å foretrekke – men ikke nødvendig – at løsemidlene i trinn (a) og (c) er identiske.

25

Molekylærforholdet mellom tramadol og NSAID-et – som koksibet – ligger mellom 4:1 til 1:4, fortrinnsvis 3:1 og 1:3 og mer foretrukket fra 1:1 til 1:2.

30

Fortrinnsvis har tramadol-løsningen i trinn (b) en konsentrasjon på mellom 3 M og 0,01 M.

5 Delene av kokrystallen ifølge oppfinnelsen er velkjente legemiddel med analgetiske egenskaper som noen ganger er anvendt i lang tid på verdensbasis. Av den grunn er et ytterligere formål med den foreliggende oppfinnelsen et medikament som omfatter en kokrystall ifølge oppfinnelsen.

10 Således vedrører oppfinnelsen også et medikament som omfatter minst én kokrystall ifølge oppfinnelsen som beskrevet ovenfor og eventuelt ett eller flere farmasøytisk akseptable hjelpestoffer.

15 Oppfinnelsen vedrører også en farmasøytisk sammensetning som omfatter en terapeutisk effektiv mengde kokrystall ifølge oppfinnelsen i et fysiologisk akseptabelt medium.

20 Assosiasjonen av to aktive bestanddeler i den samme krystallen oppviser flere fordeler. Ettersom de er kjedet oppfører de seg ofte som en enkelt kjemisk enhet og forenkler dermed behandlingene, formuleringen, doseringen osv. I tillegg til det, ettersom både tramadol og NSAID-et – som koksibet – er aktive analgetika, er disse kokrystallene svært nyttige i behandlingen av smerte, spesielt ettersom de heller ikke mister noen aktivitet/vekt ved tilsetting av farmakologisk unyttige mot-ioner, som i salter uten API. I tillegg utfyller de to aktive bestanddelene hverandre i behandlingen, spesielt av smerte, men muligens også av forskjellige
25 andre sykdommer eller symptomer. Således kombinerer kokrystaller ifølge oppfinnelsen et høyt antall fordeler i forhold til kjent teknikk.

30 En annen fordel er at assosiasjonen av to aktive bestanddeler i én unik art synes å muliggjøre en bedre farmakokinetikk/farmakodynamikk (PKPD), herunder også en bedre penetrering av blod-hjernebarrieren, hvilket hjelper i behandlingen av smerte.

35 I de fleste utførelsesformer hvori kokrystallene av tramadol anvendes (f.eks. til behandling av smerte osv.), ville disse kokrystallene generelt formuleres til en praktisk farmasøytisk formulering eller et medikament. Følgelig ville en ønskelig fordel ved en kokrystall av tramadol være å oppvise bedre farmasøytiske

egenskaper og trekk, særlig sammenlignet med den frie base eller tramadolhydroklorid. Således er det ønskelig at kokrystallen av tramadol ifølge oppfinnelsen skal oppvise minst ett, fortrinnsvis flere, av de følgende trekk:

- 5
 - å ha en svært liten partikkelstørrelse, for eksempel fra 300 μm eller lavere, eller
 - å være og/eller forbli i hovedsak fritt for agglomerater, eller
 - å være mindre eller ikke meget hygroskopisk, eller
 - å hjelpe til å formulere formuleringer for kontrollert frisetting eller umiddelbar frisetting, eller
- 10
 - å ha en høy kjemisk stabilitet, eller

hvis gitt til en pasient

- 15
 - å redusere inter- og intra-individuell variasjon i blodnivåer, eller
 - å vise en god absorpsjonsrate (f.eks. økning i plasmanivåer eller AUC), eller
 - å vise en høy maksimal plasmakonsentrasjon (f.eks. C_{max}), eller
 - å vise redusert tid til maksimal legemiddelkonsentrasjon i plasma (t_{max}), eller
 - å vise endringer i halveringstid for forbindelsen ($T_{1/2}$), uansett hvilken retning denne endringen fortrinnsvis rettes.

20

Medikamentet eller de farmasøytiske sammensetningene i henhold til den foreliggende oppfinnelsen kan være i enhver form som er egnet for anvendelse for mennesker og/eller dyr, fortrinnsvis mennesker, herunder spedbarn, barn og voksne, og kan fremstilles ved standardprosedyrer som er kjent for fagfolk innen teknikken. Medikamentet ifølge den foreliggende oppfinnelsen kan for eksempel administreres parenteralt, inkludert intramuskulær, intraperitoneal eller intravenøs injeksjon, transmukosal eller sublingval applikasjon, eller oralt, inkludert administrasjon som tabletter, pellets, granuler, kapsler, pastiller, vandige eller oljeaktige løsninger, suspensjoner, emulsjoner, spray eller som rekonstituert tørr, pulverisert form med et flytende medium.

30

Typisk kan medikamentene ifølge den foreliggende oppfinnelsen inneholde 1–60 vekt-% av en eller flere kokrystaller som definert heri og 40–99 vekt-% av ett eller flere tilleggsstoffer (tilsetningsstoffer/hjelpestoffer).

- 5 Sammensetningene ifølge den foreliggende oppfinnelsen kan også administreres topisk eller via en stikkpille.

10 Den daglige dosen for mennesker og dyr kan variere, avhengig av faktorer som har sitt grunnlag i de respektive artene eller andre faktorer, slik som alder, kjønn, vekt eller grad av sykdom og så videre. Den daglige dosen for mennesker er fortrinnsvis i området fra 5 til 500 milligram tramadol som skal administreres i løpet av ett eller flere inntak per dag.

15 Et ytterligere aspekt ved oppfinnelsen vedrører anvendelsen av en kokrystall ifølge oppfinnelsen som beskrevet ovenfor til behandling av smerte, fortrinnsvis akutt smerte, kronisk smerte, nevropatisk smerte, hyperalgesi, allodynii eller kreftsmerte, inkludert diabetisk nevropati eller osteoartritt eller fibromyalgi. Oppfinnelsen vedrører følgelig også anvendelsen av en kokrystall ifølge oppfinnelsen som beskrevet ovenfor, i fremstillingen av et medikament til

20 behandlingen av smerte, fortrinnsvis akutt smerte, kronisk smerte, nevropatisk smerte, hyperalgesi, allodynii eller kreftsmerte, inkludert diabetisk nevropati eller osteoartritt eller fibromyalgi. Et ytterligere aspekt av oppfinnelsen vedrører anvendelsen av en kokrystall ifølge oppfinnelsen som beskrevet ovenfor for

25 behandlingen av smerte, fortrinnsvis akutt smerte, kronisk smerte, nevropatisk smerte, alvorlig til moderat smerte, hyperalgesi, allodynii eller kreftsmerte, inkludert diabetisk nevropati, osteoartritt, fibromyalgi, revmatoid artritt, ankyloserende spondylitt, frossen skulder eller isjias. Oppfinnelsen vedrører følgelig også anvendelsen av en kokrystall ifølge oppfinnelsen som beskrevet ovenfor, i fremstillingen av et medikament til behandlingen av smerte,

30 fortrinnsvis akutt smerte, kronisk smerte, nevropatisk smerte, alvorlig til moderat smerte, hyperalgesi, allodynii eller kreftsmerte, inkludert diabetisk nevropati eller osteoartritt, fibromyalgi, revmatoid artritt, Bekhterevs sykdom, frossen skulder eller isjias. Et ytterligere aspekt av oppfinnelsen vedrører anvendelsen av en kokrystall ifølge oppfinnelsen som beskrevet ovenfor for

35 (anvendelse i) behandlingen av smerte, fortrinnsvis akutt smerte, kronisk smerte, nevropatisk smerte, hyperalgesi, allodynii eller kreftsmerte, inkludert

diabetisk nevropati eller osteoartritt eller fibromyalgi. Et ytterligere aspekt av oppfinnelsen vedrører anvendelsen av en kokrystall ifølge oppfinnelsen som beskrevet ovenfor for (anvendelse i) behandling av smerte, fortrinnsvis akutt smerte, kronisk smerte, nevropatisk smerte, hyperalgesi, allodynii eller kreftsmerte, inkludert diabetisk nevropati eller osteoartritt eller fibromyalgi. Fortrinnsvis er disse anvendelsene tilveiebrakt i form av et medikament eller en farmasøytisk sammensetning ifølge oppfinnelsen som beskrevet ovenfor.

Et ytterligere aspekt av oppfinnelsen vedrører en kokrystall ifølge oppfinnelsen som beskrevet ovenfor til (anvendelse i) behandling av smerte, eller fortrinnsvis akutt smerte, kronisk smerte (akutt og kronisk smerte), nevropatisk smerte, nociseptiv smerte (visceral og/eller somatisk smerte), mild og alvorlig til moderat smerte, hyperalgesi, smerter knyttet til sentral sensitivisering, allodynii eller kreftsmerte, inkludert diabetisk nevropati eller diabetisk perifer nevropati og osteoartritt, fibromyalgi, revmatoid artritt, Bekhterevs sykdom, frossen skulder eller isjias. Et ytterligere aspekt av oppfinnelsen vedrører en kokrystall ifølge oppfinnelsen som beskrevet ovenfor til behandlingen av smerte, fortrinnsvis akutt smerte, eller fortrinnsvis akutt smerte, kronisk smerte (akutt og kronisk smerte)), nevropatisk smerte, nociseptiv smerte (visceral og/eller somatisk smerte), mild og alvorlig til moderat smerte, hyperalgesi, smerter knyttet til sentral sensitivisering, allodynii eller kreftsmerte, inkludert diabetisk nevropati eller diabetisk perifer nevropati og osteoartritt, fibromyalgi, reumatoid artritt, Bekhterevs sykdom, frossen skulder eller isjias. Oppfinnelsen vedrører følgelig også anvendelsen en kokrystall ifølge oppfinnelsen som beskrevet ovenfor, i fremstillingen av et medikament for behandlingen av smerte, fortrinnsvis akutt smerte, kronisk smerte (akutt og kronisk smerte), nevropatisk smerte, nociseptive smerter (visceral og/eller somatiske smerter), mild og alvorlig til moderat smerte, hyperalgesi, smerter knyttet til sentral sensitivisering, allodynii eller kreftsmerte, inkludert diabetisk nevropati eller diabetisk perifer nevropati og osteoartritt, fibromyalgi, reumatoid artritt, Bekhterevs sykdom, frossen skulder eller isjias. Fortrinnsvis er disse anvendelsene tilveiebrakt i form av et medikament eller en farmasøytisk sammensetning ifølge oppfinnelsen som beskrevet ovenfor.

Anvendelsen av en kokrystall ifølge oppfinnelsen (beskrevet ovenfor) eller den respektive fremgangsmåten for behandling (beskrevet nedenfor) er fortrinnsvis

knyttet til smerte, inkludert nociseptiv smerte (som inkluderer somatisk og visceral smerte). Disse foretrukne utførelsesformene av oppfinnelsen kan også være knyttet til nevropatisk smerte og/eller til smerte knyttet til sentral sensitivisering (det såkalte "sentrale smertesyndromet").

5

Anvendelsene av en kokrystall ifølge oppfinnelsen (beskrevet ovenfor) eller den respektive fremgangsmåten for behandling (beskrevet nedenfor) kan fortrinnsvis også være knyttet til akutt og kronisk smerte.

10

Anvendelsene av en kokrystall ifølge oppfinnelsen (beskrevet ovenfor) eller den respektive fremgangsmåten for behandling (beskrevet nedenfor) kan fortrinnsvis også være knyttet til mild, til moderat og til alvorlig smerte.

15

Et annet formål med den foreliggende oppfinnelsen er en fremgangsmåte for behandling av smerte, fortrinnsvis akutt smerte, kronisk smerte, nevropatisk smerte, hyperalgesi, allodyni eller kreftsmerte, inkludert diabetisk nevropati eller osteoartritt eller fibromyalgi, ved å gi til en pasient med behov for dette en tilstrekkelig mengde av en kokrystall ifølge oppfinnelsen som beskrevet ovenfor.

20

Et annet formål med den foreliggende oppfinnelsen er en fremgangsmåte for behandling av smerte, fortrinnsvis akutt smerte, kronisk smerte (akutt og kronisk smerte), nevropatisk smerte, nociseptive smerter (visceral og/eller somatiske smerter), mild og alvorlig til moderat smerte, hyperalgesi, smerter knyttet til sentral sensitivisering, allodyni eller kreftsmerte, inkludert diabetisk nevropati eller diabetisk perifer nevropati og osteoartritt, fibromyalgi, reumatoid artritt, Bekhterevs sykdom, frossen skulder eller isjias, ved å tilveiebringe for en pasient med behov for det, en tilstrekkelig mengde av en kokrystall ifølge oppfinnelsen som beskrevet ovenfor. Fortrinnsvis er kokrystallen ifølge oppfinnelsen tilveiebrakt i fysiologisk egnet form som f.eks. i form av et medikament eller en farmasøytisk sammensetning ifølge oppfinnelsen som beskrevet ovenfor.

25

30

Den foreliggende oppfinnelsen er illustrert nedenfor ved hjelp av de følgende figurene og eksemplene. Disse illustrasjonene er gitt utelukkende som eksempel og begrenser ikke oppfinnelsen.

35

Kort beskrivelse av figurene:

Figur 1:

Pulver-røntgendiffraksjonsmønster av (*rac*)-tramadol-HCl-celekoksib (1:1)-kokrystall.

5 **Figur 2:**

DSC-analyse av (*rac*)-tramadol-HCl-celekoksib (1:1)-kokrystall.

Figur 3:

TG-analyse av (*rac*)-tramadol-HCl-celekoksib (1:1)-kokrystall.

Figur 4:

10 Struktur av enhetscellen av (*rac*)-tramadol-HCl-celekoksib (1:1)-kokrystall oppnådd ved SCXRD-analyse som viser to molekyler av celekoksib og to molekyler av tramadol.

Figur 5:

15 Viser biotilgjengeligheten til en kokrystall av (*rac*)-tramadol-HCl – celekoksib (1:1) hos hunder sammenlignet med bare celekoksib og med kombinasjonen av begge API-er (blandingen av tramadol og celekoksib).

Figur 6:

20 Sammenligning av effektene av en kokrystall av (*rac*)-tramadol-HCl – celekoksib (1:1), av tramadol og celekoksib ved reversering av snittindusert mekanisk allodyn i den insiderte rottebakpoten etter en enkelt dose (8–10 per gruppe). Alle data er presentert som gjennomsnitt $\pm$ SEM.

Figur 7:

25 Isobologram som viser antiallodynisk interaksjon mellom celekoksib ($ED_{50} = 3,01$ mg/kg) og tramadol ($ED_{50} = 5,28$ mg/kg) på mekanisk allodyn i den postoperative smertemodellen med snitt i pote hos rotter. Den skrå linjen mellom x- og y-aksen er den teoretiske additive linjen. Punktet i midten av

denne linjen er det teoretiske additive punktet beregnet fra separat ED_{50} . Rød: det eksperimentelle punktet (kokrystall av (*rac*)-tramadol-HCl – celekoksib (1:1) ED_{50} , molekylært vektforhold 1:1,27) ligger langt under det teoretiske ED_{50} (blå), noe som indikerer en signifikant ($P < 0,05$) synergistisk interaksjon.

5 **Figur 8:**

Sammenligning av effektene av en kokrystall av (*rac*)-tramadol-HCl – celekoksib (1:1), av tramadol og celekoksib ved reversering av snittindusert termisk hyperalgesi i den insiderte rottebakpoten etter en enkelt dose (8-10 per gruppe). Alle data er presentert som gjennomsnitt $\pm$ SEM.

10 **Figur 9:**

Effekter av en kokrystall av (*rac*)-tramadol-HCl – celekoksib (1:1) [høyre kolonne i hver triplett av søyler], av tramadol [sentral/midtre kolonne i hver triplett av søyler] og av celekoksib [venstre kolonne i hver triplett av søyler] gitt intraperitonealt 4,5 timer etter induksjon av karrageenan ($n = 8-10$ per dose), på motorisk atferd hos monoartrittiske rotter målt gående over CBMS 30 min etter legemiddeladministrering.

EKSEMPLER

20 **Eksempel 1: (*rac*)-tramadol-HCl – celekoksib (1:1)-kokrystall**

Fremgangsmåter for å oppnå (*rac*)-tramadol-HCl- celekoksib (1:1)-kokrystall:

25 **Eksempel 1a: (fremstilling ved hjelp av løsemiddel-assistert maling)**

En 5 ml kulemøllereaktor i rustfritt stål ble fylt med to 7 mm stålkuler, (*rac*)-tramadolhydroklorid (48 mg, 0,16 mmol), celekoksib (61 mg, 0,16 mmol, 1 ekv.) og 1 dråpe metylisobutylketon. Reaktoren ble omrørt ved 30 Hz i 45 minutter. Spor av løsemiddel ble fjernet *in vacuo* og ga (*rac*)-tramadol-HCl – celekoksib (1:1)-kokrystall som et hvitt, fast stoff (109 mg, kvantitativ fremstilt mengde).

Eksempel 1b: (storskala ved hjelp av krystallisering)

I en 1 l trehalset kolbe utstyrt med mekanisk omrører, tilsetningstrakt og kjøler inneholdende tramadol-HCl (26,54 g, 88,5 mmol) og celekoksib (33,74 g, 88,5 mmol, 1 ekv.) ble det tilsatt 122 ml etanol. Den resulterende suspensjonen ble oppvarmet til reflux (fullstendig oppløsning). Sykloheksan (203 ml) ble langsomt tilsatt løsningen under opprettholdelse av reflux (tilsetningstid 20 minutter), og deretter ble løsningen sakte avkjølt til romtemperatur under omrøring. Løsningen ble sådd ved 55 °C med form oppnådd i eksempel 1a, og krystalliseringen igangsatt). Blandingen ble avkjølt i 2 timer ved 0 °C.

Det hvite faste stoffet ble filtrert med en sintret trakt nr. 3 og vasket med en løsemiddelblanding ved 0–5 °C (1 vol., 60 ml, (0,6:1) EtOH/sykloheksan). Etter tørking i 2 dager ved romtemperatur under vakuum ble (*rac*)-tramadol-HCl – celekoksib (1:1)-kokrystall oppnådd som et hvitt, fast stoff (54,6 g, 91 % fremstilt mengde).

KARAKTERISERING AV KOKRYSTALLEN:

(*rac*)-tramadol-HCl – celekoksib (1:1)-kokrystall oppnådd ifølge eksempel 1 ble fullstendig karakterisert med ¹H-NMR, FTIR, pulverrøntgendiffraksjon, DSC og TG (se figurene 1–3).

Pulverrøntgendiffraksjonsmønster (PXRD-mønster) av (*rac*)-tramadol-HCl – celekoksib (1:1)-kokrystall: (se fig. 1):

PXRD-analyse ble utført ved hjelp av en Philips X'Pert-diffraktometer med Cu K_α-stråling i Bragg-Brentano-geometri. Systemet er utstyrt med en monodimensjonal, sanntids-multippelstripedetektor. Måleparameterne var som

følger: intervallet på 2θ var 3° til 40° ved en skannehastighet på $8,8^\circ$ per minutt (se figur 1). Toppene uttrykt i vinkler 2θ og d-verdier er beskrevet i detalj i tabell 1:

5 **Tabell 1: Liste over utvalgte topper oppnådd med røntgendiffraksjon av (*rac*)-tramadol-HCl – celekoksib (1:1)-kokrystall.**

Vinkel $2\theta^1$	d-verdi (Å)	Relativ intensitet %	Vinkel $2\theta^1$	d-verdi (Å)	Relativ intensitet %
7,06	12,52	29	23,57	3,78	15
9,32	9,49	1	24,11	3,69	13
10,21	8,67	5	24,36	3,65	10
10,69	8,27	2	25,20	3,53	6
13,64	6,49	10	26,12	3,41	11
13,86	6,39	14	26,58	3,35	2
14,13	6,27	100	26,77	3,33	2
15,53	5,71	3	27,45	3,25	5
16,10	5,51	6	27,94	3,19	4
16,25	5,45	5	28,13	3,17	3
16,85	5,26	44	29,07	3,07	9
17,50	5,07	12	29,91	2,99	3
18,00	4,93	11	30,15	2,96	3
19,05	4,66	38	31,11	2,88	3
19,48	4,56	11	31,34	2,85	5
19,91	4,46	25	31,74	2,82	1
20,48	4,34	25	32,49	2,76	3
21,18	4,19	11	32,83	2,73	2
21,27	4,18	11	34,42	2,61	1
21,44	4,14	8	35,04	2,56	2
21,80	4,08	18	35,76	2,51	1

Vinkel $2\theta^1$	d-verdi (Å)	Relativ intensitet %	Vinkel $2\theta^1$	d-verdi (Å)	Relativ intensitet %
22,14	4,02	3	36,24	2,48	2
22,56	3,94	14	37,19	2,42	1
22,73	3,91	32			
¹ 2 θ -verdiene ble oppnådd ved anvendelse av kobberstråling ($\text{Cu}_{K\alpha}$ 1,54060 Å)					

¹H-NMR-spektrum av en kokrystall av (*rac*)-tramadol-HCl og celekoksib (1:1):

5 Protonkjernemagnetiske resonansanalyser ble registrert i metanol-*d*₄ i et Varian Mercury 400-spektrometer, utstyrt med en bredbåndssonde ATB 1H/19F/X på 5 mm. Spektra ble innhentet under oppløsning av 5–10 mg prøve i 0,6 ml deuterert løsemiddel.

10 ¹H NMR-spektrum (i d₄-metanol ved 400 MHz) δ viser topper ved 7,97 til 7,90 (m, 2H); 7,53 til 7,46 (m, 2H); 7,30 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H); 7,22 til 7,14 (m, 4H); 7,12 til 7,09 (m, 1H); 7,07 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H); 6,90 (s, 1H); 6,83 (dd, *J* = 2,7 Hz, *J* = 8,2 Hz, 1H); 3,80 (s, 3H); 2,98 (dd, *J* = 9,0 Hz, *J* = 13,3 Hz, 1H); 2,75–2,60 (m, 8H); 2,35 (s, 3H); 2,28–2,18 (m, 1H); 2,00–1,46 (m, 8H) ppm.

15 **FT-IR-spektrum av en kokrystall av (*rac*)-tramadol-HCl og celekoksib (1:1):**

20 FTIR-spektra ble registrert ved hjelp av en Thermo Nicolet Nexus 870 FT-IR, utstyrt med et KBr-stråledelersystem, en 35 mW He-Ne-laser som eksitasjonskilde og en DTGS KBr-detektor. Spektrene ble anskaffet i 32 skanninger med en oppløsning på 4 cm⁻¹.

25 Prøven (KBr-pellet) viser et Fourier-transformasjon-infrarødspektrum med absorpsjonsbånd på 3481,6 (m), 3133,5 (m), 2923,0 (m), 2667,7 (m), 1596,0 (m), 1472,4 (m), 1458,0 (m), 1335,1 (m), 1288,7 (m), 1271,8 (m), 1168,7 (s),

1237,3 (m), 1168,7 (s), 1122,6 (s), 1100,9 (m), 1042,2 (m), 976,8 (m), 844,6 (m), 820,1 (m), 786,5 (m) 625,9 (m) cm^{-1} .

DSC-analyse av en kokrystall av (*rac*)-tramadol-HCl og celekoksib (1:1) (se fig. 2):

5

DSC-analyser ble registrert med en Mettler DSC822^e. En prøve på 1,6230 mg ble veid i en 40 μl aluminiumsdigel med et nålehullslokk og oppvarmet, under nitrogen (50 ml/min), ved 10 $^{\circ}\text{C}/\text{min}$ fra 30 til 200 $^{\circ}\text{C}$.

10

Den nye krystalltypen ifølge den foreliggende oppfinnelsen er karakterisert ved at den markante toppen som svarer til smeltepunktet, starter ved 164,44 $^{\circ}\text{C}$ (smelteentalpi -93,56 J/g), målt ved DSC-analyse (10 $^{\circ}\text{C}/\text{min}$) (se figur 9).

TG-analyse av en kokrystall av (*rac*)-tramadol-HCl og celekoksib (1:1) (se fig. 3):

15

Termogravimetrisk analyse ble registrert i en termogravimetrisk analysator, Mettler TGA/SDTA851^e. En prøve på 3,0560 mg ble veid i en 70 μl aluminiumsdigel med et nålehullslokk og oppvarmet ved 10 $^{\circ}\text{C}/\text{min}$ fra 30 til 200 $^{\circ}\text{C}$ under nitrogen (50 ml/min).

20

TG-analysen av den krystallinske formen ifølge oppfinnelsen viser ubetydelig vekttap mellom 30 og 200 $^{\circ}\text{C}$.

Enkeltkrystall-XRD-analyse av en enkelt krystall av en kokrystall av (*rac*)-tramadol-HCl og celekoksib (1:1) (se fig. 4):

25

Krystallstrukturen ble bestemt ut fra røntgendiffraksjonsdata fra en enkelt krystall. Det fargeløse prismet som ble anvendt (0,33 x 0,16 x 0,11 mm) ble oppnådd fra krystallisering av en sådd løsning i heptan og IPA av ekvimolare mengder av (*rac*)-tramadolhydroklorid og celekoksib.

30

Analysen ble utført ved romtemperatur ved hjelp av et Bruker Smart Apex-diffraktometer med grafittmonokromatert Mo K_{α} -stråling utstyrt med en CCD-

detektor. Data ble samlet inn ved hjelp av phi- og omega-skanninger (program som ble anvendt: SMART 5.6). Ingen signifikant nedbrytning av standardintensiteter ble observert. Datareduksjon (Lorentz- og polariseringskorreksjoner) og absorpsjonskorreksjon ble anvendt (program som ble anvendt: SAINT 5.0).

Strukturen ble løst med direkte metoder og det ble utført minste kvadraterforedling av F_o^2 mot alle målte intensiteter (program som ble anvendt: SHELXTL-NT 6.1). Alle ikke-hydrogenatomer ble foredlet med anisotrope forskyvningsparametere. Krystalldata og strukturforedling for (*rac*)-tramadol-celekoksib (1:1)-kokrystall er gitt i tabell 2 nedenfor.

Tabell 2: Mest relevante strukturelle data av SCXRD-analysen av en kokrystall av (*rac*)-tramadol-HCl-celekoksib (1:1).

Krystallsystem	Ortorombisk
Romgruppe	$Pna2_1$
a (Å)	11,0323(7)
b (Å)	18,1095(12)
c(Å)	17,3206(12)
Volum (Å ³)	3460,5(4)
Z	4
D kalk. (mg/m ³)	1,308
N. av refl.	8336
Refl. med $I > 2\sigma(I)$	5240
R ($I > 2\sigma(I)$)	0,0584

Krystallstrukturen er avbildet i figur 4 (bare halvparten av enhetscelleinnholdet vises, hydrogenatomer er blitt utelatt for tydelighetens skyld; program som ble anvendt: Mercury 2.2, C.F. Macrae, I.J. Bruno, J.A. Chisholm, P.R. Edgington, P. McCabe, E. Pidcock, L. Rodriguez-Monge, R. Taylor, J. van de Streek og P.A. Wood, *J. Appl. Cryst.*, 41, 2008, 466-470).

Simulering av XRPD-diffraktogram fra enkeltkrystalldata gir et diagram som er nesten identisk med det eksperimentelle som ble vist ovenfor.

Eksempel 1c: Bestemmelse av biotilgjengelighet for en kokrystall av (*rac*)-tramadol-HCl-celekoksib (1:1) (hunder)

5

Formålet var å måle plasmaeksponering av (*rac*)-tramadol-HCl og celekoksib hos hunder ved hjelp av AUC-bestemmelse av kokrystallen av (*rac*)-tramadol-HCl – celekoksib (1:1) ifølge den foreliggende oppfinnelsen, og sammenligne den med hver aktiv bestanddel av kokrystallen og den faste kombinasjonen av de to aktive bestanddelene.

10

Biotilgjengeligheten av (*rac*)-tramadol-HCl-celekoksib kokrystall ble sammenlignet med de som ble oppnådd etter oral administrering av (*rac*)-tramadol-HCl pluss celekoksib, kombinert og separat, til beaglehunder (3 hanner og 3 tisper). Produkter med en lignende partikkelstørrelse ble administrert oralt ved hjelp av kapsler ved et dosenivå på 10 mg/kg av kokrystall (som base) og ved et lignende dosenivå av komparatorer (4,1 mg tramadol/kg, 5,9 mg celekoksib/kg). Blodprøver fra hundene ble tatt på de følgende tidspunktene: før dosering, 15 og 30 min, 1; 1,5; 2; 2,5; 3; 3,5; 4; 4,5; 5; 6; 8 og 24 timer. Plasmaen ble isolert ved sentrifugering, rensset med SPE, og plasmanivåer ble bestemt med LC-MS-MS. Farmakokinetiske parametere ble beregnet ved hjelp av ikke-kompartmental farmakokinetisk analyse.

15

20

Resultatene viste en økt eksponering av celekoksib når kokrystall (*rac*)-tramadol-HCl-celekoksib ble administrert sammenlignet med bare celekoksib og med kombinasjonen av begge API-er (blandingen av tramadol og celekoksib) (se fig 5).

25

Eksempel 1d: Effekter på mekanisk allodyni og termisk hyperalgesi i en postoperativ smertemodell hos rotte

30

Formålet med denne studien var å evaluere den analgetiske effekten og potensen av kokrystall av (*rac*)-tramadol-HCl – celekoksib (1:1), tramadol og celekoksib i en rottemodell med postoperativ smerte etter snitt i poten. Etter et

plantart snitt viser rotter nedgang i responsterskler for temperatur (termisk hypersensitivitet) og graderte von Frey-filamenter (mekanisk hypersensitivitet) (Brennan et al., Pain 1996, 64, 493).

- 5 For å vurdere påliteligheten av effekt og potens av de testede forbindelsene ble det anvendt to forskjellige atferdsanalyser: taktil allodyni som anvender opp og ned-paradigmet med von Frey-filamenter samt termisk hyperalgesi ved anvendelse av plantartestanalyse (Hargreaves et al. Pain 1988, 32, 77).

Eksperimentell design:

10 ***Dyr***

Hann-wistarrotter (120–160 g, Harlan, Italia) ble plassert i et klimakontrollert rom i minst 5 dager før testing. Mat og vann var tilgjengelig *ad libitum* frem til testtidspunktet.

15 ***Dyredosering***

- Alle rottene ble dosert intraperitonealt med kokrystall av (*rac*)-tramadol-HCl – celekoksib (1:1) eller hvert middel separat, oppløst i en suspensjon av 0,5 % hydroksypropylmetylcellulose i destillert vann. Doseringsvolumet var 10 ml/kg.
- 20 Dyrets antihyperalgetiske eller antiallodyniske respons ble deretter evaluert 60 min etter legemiddeladministrering.

Kirurgi

- 25 Rotter ble anestesert med 3 % isofluoran til veterinær bruk, ved anvendelse av en Ohmeda-forstøver og et anestesikammer. Anestesi ble opprettholdt under kirurgisk operasjon ved hjelp av en slange som leder isoflurandampene til dyrets snute. Når rottene var anestesert, ble de lagt i bukleie, og deres høyre bakpoter ble rensert med alkohol. Deretter ble det foretatt et 1 cm langsgående snitt med
- 30 en skalpell nummer 23, gjennom hud og fascia i det plantare aspektet av poten, startende 0,5 cm fra den proksimale kanten av hælen og i retning mot tærne. Derfor ble både overflatevev (hud) og dyptliggende vev (muskel) og nerver

skadet. Endelig ble huden på poten sydd med en sutur med tvunnet silketråd (3.0) og såret ble rensset med povidon.

Vurdering av analgetisk aktivitet ved postoperative smerter hos rotter

- 5 Legemidlene ble testet 4 timer etter operasjonen (plantart snitt); 60 minutter etter administrering av produktet ble to atferdsendepunkter evaluert: termisk hypersensitivitet eller hyperalgesi, og mekanisk hypersensitivitet eller allodyni.

Vurdering av termisk hypersensitivitet (hyperalgesi) ved postoperative smerter hos rotter

- 10 Hypersensitivitet eller hyperalgesi ble vurdert ved måling av en respons på et termisk stimulus ved anvendelse av en Hargreaves-anordning (Ugo Basiles plantartest) som selektivt hever temperaturen i en enkelt pote (Dirig, et al. J Neurosci Methods, 1997, 76, 183). Dyr ble plassert i metakrylatbur i nevnte anordning, som har et krystallgulv. Akklimatiseringsperioden i burene var ca. 10 minutter. Den termiske stimulusen kom fra en lampe som beveger seg under krystallgulvet og som ble anvendt på begge poter, med et minste intervall på 1 minutt mellom begge stimuleringer for å unngå læringsatferd. Rotten er i stand til fritt å trekke tilbake poten når den føler ubehag (smerte) fremkalt av varmen
- 15 som kommer fra lampen, den blir da slått av, og latenstiden til tilbaketrekkningsresponsen registreres i sekunder. For å unngå skade på dyrets pote ble lampen automatisk slått av etter 32 sekunder. Hyperalgesi er definert som redusert latens på respons sammenlignet med latensen for et vehikkelbehandlet dyr, og den analgetiske effekten av testforbindelsen blir sett
- 20 som en (delvis) gjenopprettelse av latensen henimot normalen (Dirig, et al., J. Pharmacol Expt Therap. 1998, 285, 1031).
- 25

Vurdering av mekanisk hypersensitivitet(allodyni) ved postoperative smerter hos rotter

- 30 Mekanisk allodyni ble testet ved hjelp av von Frey-filamenter. Dyr ble plassert i metakrylatsylindere på en forhøyet flate, med metallnettinggulv som var perforert for å kunne anvende filamentene. Etter en akklimatiseringsperiode på

omtrent 30 minutter i sylindrene ble begge bakpoter stimulert (den skadde og den ikke-skadde poten; sistnevnte tjener som kontroll), startende med filamentets laveste kraft (0,4 g) og opp til et 15 g filament. Dyrets respons på smerte ble manifestert ved tilbaketrekking av poten som en følge av den smertefulle stimulusen forårsaket av et filament. Trykkterskelen (kraft i gram) som fremkalte tilbaketrekkingen av poten, ble registrert. Den analgetiske effekten av testforbindelsen fremkommer som en (delvis) gjenopprettelse av terskelen henimot normalen.

Analyse av synergistisk effekt

Den synergistiske interaksjonen mellom tramadol og celekoksib ble bestemt ved isobologramanalyse som beskrevet av R.J. Tallarida et al., Life Sci., 1989, 45, 947. Denne prosedyren involverer bestemmelse av den totale mengden i blandingen som er nødvendig for å fremstille en bestemt synergistisk antihyperalgetisk effekt ved 50 % dosenivå (dvs. ED_{50} eller Z_{mix}) og den korresponderende totale mengden som ville forventes under enkel additivitet (ED_{50} add eller Z_{add}). Der det påvises at $Z_{mix} < Z_{add}$ for et bestemt fast forhold, har sammensetningen en synergistisk antihyperalgetisk effekt. Både ED_{50} mix- og ED_{50} add-verdier er tilfeldige variabler. ED_{50} mix bestemmes fra dose-respons-kurven for et bestemt fast forhold mellom komponentene; ED_{50} add beregnes fra ED_{50} -verdiene for de enkelte legemidlene. Z_{mix} sammenlignes deretter med Z_{add} via en Students t-test.

Resultater:

I denne studien ble det oppnådd en doserespons på kokrystall av (*rac*)-tramadol-HCl – celekoksib (1:1), tramadol og celekoksib (intraperitoneal rute). Mekanisk allodyni og termisk hypersensitivitet ble anvendt som atferdsendepunkt. Alle legemiddel induserte full effekt når mekanisk allodyni ble evaluert.

Resultater oppnådd av effekten på mekanisk allodyni for kokrystall av (*rac*)-tramadol-HCl – celekoksib (1:1), tramadol og celekoksib uttrykt som ED_{50} er vist i tabell 3 og figur 6, mens figur 7 viser et isobologram for antiallodynisk

interaksjon mellom celekoksib ($ED_{50} = 3,01 \text{ mg/kg}$) og tramadol ($ED_{50} = 5,28 \text{ mg/kg}$) på mekanisk allodyn i denne postoperative smertemodellen. Figur 8 viser resultater oppnådd av effekten av kokrystall av (*rac*)-tramadol-HCl – celekoksib (1:1), tramadol og celekoksib uttrykt som ED_{50} i snittindusert termisk hyperalgesi i bakpote på rotte. Kokrystall av (*rac*)-tramadol-HCl – celekoksib (1:1) var mer potent enn tramadol og celekoksib.

Tabell 3. ED_{50} (mg/kg) av hvert testet legemiddel oppnådd etter sigmoidal justering for mekanisk allodyn og termisk hyperalgesi i en modell av postoperativ smerte etter snitt i pote hos rotter.

		ED-50		
		Celekoksib	Tramadol	Kokrystall
Atferdsendepunkt	Mekanisk allodyn	3,03	5,41	2,04
	Termisk hyperalgesi	2,35*	8,3	2,26
* $E_{max} = 47,53 \%$				

Isobologrammet i fig. 7 viser antiallodynisk interaksjon mellom celekoksib ($ED_{50} = 3,01 \text{ mg/kg}$) og tramadol ($ED_{50} = 5,28 \text{ mg/kg}$) på mekanisk allodyn i den postoperative smertemodellen med snitt i pote hos rotter. Den skrå linjen mellom x- og y-aksen er den teoretiske additive linjen. Punktet i midten av denne linjen er det teoretiske additive punktet beregnet fra separat ED_{50} . Grå: det eksperimentelle punktet (kokrystall av (*rac*)-tramadol-HCl – celekoksib (1:1) ED_{50} , molekylært vektforhold 1:1,27) ligger langt under det teoretiske ED_{50} (svart), noe som indikerer en signifikant ($P < 0,05$) synergistisk interaksjon.

Som vist i fig. 8 viste tramadol og kokrystall av (*rac*)-tramadol-HCl – celekoksib (1:1) lignende full effekt når termisk hyperalgesi ble anvendt, selv om celekoksib bare induserte en delvis respons (E_{max} : 45 %). Klart kokrystall av (*rac*)-tramadol-HCl – celekoksib (1:1) var mer potent enn tramadol (ED_{50} Tram: 8,3 mg/kg vs ED_{50} kokrystall av (*rac*)-tramadol-HCl – celekoksib (1:1): 2,26 mg/kg) i denne parameteren tyder på en klar synergistisk effekt. Isobologramanalyse for dette atferdsendepunktet var ikke egnet på grunn av takeffekten av celekoksib (45 %).

Konklusjon

5 Kokrystall av (*rac*)-tramadol-HCl – celekoksib (1:1) administrert intraperitonealt virker synergistisk ved å inhibere både mekanisk allodyni og termisk hyperalgesi den postoperative smertemodellen med snitt i pote

Eksempel 1e: Effekter på mekanisk allodyni og bevegelsesfremkalt smerte i en akutt monoartrittisk modell hos rotte

10 I denne studien ble effektene av kokrystall av (*rac*)-tramadol-HCl – celekoksib (1:1), tramadol og celekoksib på mekanisk allodyni og bevegelsesfremkalt smerte evaluert i en akutt monoartrittisk rottemodell. Bevegelsesfremkalt smerte ble evaluert av et datastyrt atferdsovervåkingssystem (CBMS). Anvendelsen av denne metoden for å vurdere en smerteindusert ganglagstilpasning sammen med von Frey-metodikk for å evaluere fremkalt smerte, gir et bedre og mer

15 pålitelig bilde av dyrets smerteopplevelse.

Rottekarrageenanmodellen benytter betennelsesassosiert smerte etter injeksjon av kneleddet (monoartrittisk modell). Formålet med denne studien var å evaluere den analgetiske effekten og potensen av tramadol, celekoksib og

20 kokrystall av (*rac*)-tramadol-HCl – celekoksib (1:1) for å redusere smerteatferd hos monoartrittiske rotter som har fått injisert 300 µg karrageenan i høyre kneledd. CBMS ble anvendt for å vurdere ganglagsrelaterte endringer 5 timer etter karrageenaninjeksjon og 30 min etter legemiddeladministrering. Ganglagssvikt ble observert for ulike CBMS-parametere, inndelt i: statikk

25 (avtrykksflate, avtrykkslengde, avtrykksbredde), dynamikk (stand, sving), og koordinering (fasespredning). Mekanisk allodyni ble målt med von Frey-filamenter 15 minutter etter CBMS-ganglagsanalyse. I denne studien ble effektene av kokrystall av (*rac*)-tramadol-HCl – celekoksib (1:1), tramadol og celekoksib evaluert på grunn av deres utbredte foreskrivning ved moderat til

30 alvorlig smerte assosiert med skade eller betennelse, på klinikken.

Eksperimentell design:

Dyr

Hann-wistarrotter (225-250 g, Charles River Laboratories) ble plassert i et klimakontrollert rom. Mat og vann var tilgjengelig *ad libitum* frem til testtidspunktet.

5 **Dyredosering**

Alle rottene ble dosert intraperitonealt med kokrystall av (*rac*)-tramadol-HCl – celekoksib (1:1) eller hvert middel, tramadolhydroklorid og celekoksib separat, oppløst i en suspensjon av 0,5 % hydroksypropylmetylcellulose i destillert vann. Doseringsvolumet var 2 ml/kg. Dyrets legemiddelrespons ble deretter evaluert 30 og 45 min etter legemiddeladministrering (for hhv. CBMS og von Frey).

Kneledd-monoartritt induisert ved intraartikulær injeksjon av karrageenan.

Leddbetennelse ble fremkalt med karrageenan (Sigma Chemical, St. Louis, MO) injisert perkutant med en 30-gauge nål gjennom infrapatellart ligament i høyre kneleddkammer (300 µg, 40 µl) mens dyret var under kortvarig isoflurananestesi (IsoFlo®, Abbott-Estevé, Barcelona, Spania) (3 %).

Vurdering av smerteindusert ganglagstilpasning med CBMS-metoden.

Detaljert analyse av ganglag ble utført på gående rotter ved hjelp CBMS-metoden. I et kort tidsrom sendes lys fra et lysrør gjennom en glassplate. Lysstråler reflekteres fullstendig innvendig. Straks noe, f.eks. en rottepote, er i kontakt med glassoverflaten, reflekteres lys nedover. Det resulterer i et skarpt bilde av et klart poteavtrykk. Hele gangen registreres via et kamera plassert under glassplaten.

I den foreliggende studien ble det analysert parametere knyttet til enkeltpoter:

- *Avtrykksflate* (uttrykt i mm²): Denne parameteren beskriver den totale gulvflaten som kom i kontakt med poten under oppstillingsfasen.

- *Maks. kontaktflate* (uttrykt i mm²): Maksimal kontaktflate beskriver potearealet som var i kontakt i øyeblikket med maksimal pote-/gulvkontakt underoppstilling.
- 5 • *Avtrykksbredde* (uttrykt i mm): Det er et mål på bredden av avtrykksflaten.
- *Avtrykkslengde* (uttrykt i mm): Det er et mål på lengden av avtrykksflaten.
- *Stand* (uttrykt i s): Det er varigheten i sekunder for en potes kontakt med glassplaten.
- 10 • *Sving* (uttrykt i s): Det er varigheten i sekunder uten at en pote har kontakt med glassplaten.
- *Svinghastighet* (uttrykt i m/s): Det er potens hastighet (avstandsenhet/sekund) under sving. Denne parameteren er beregnet ut fra skrittlengde og svingvarighet.
- 15 • *Belastningssyklus (%)*: Det uttrykker stand som en prosentandel av trinnsyklus.
- *Standindeks*: Det er et mål for hastigheten hvorved poten mister kontakt med glassplaten.
- *Maks. kontakt ved* (uttrykt i sekunder): Det er tiden i sekunder siden starten av gangen hvor en pote har maksimal kontakt med glassplaten.
- 20 Det kan betraktes som det punktet hvor bremsefasen går over i fremdriftsfasen under stand.

Vurdering av mekanisk hypersensitivitet (allodyn) hos monoartrittiske rotter.

- 25 Mekanisk allodyn ble testet ved hjelp av von Frey-filamenter. Dyr ble plassert i metakrylatsylindere på en forhøyet flate, med metallnettinggulv som var perforert for å kunne påføre filamentene. Etter en akklimatiseringsperiode på omtrent 15 minutter i sylindrene, ble begge bakpoter stimulert (den skadde og den ikke-skadde poten; sistnevnte tjener som kontroll), startende med
- 30 filamentets laveste kraft (0,4 g) og opp til et 15 g filament. Dyrets reaksjon på smerte ble manifestert ved tilbaketrekking av poten som en konsekvens av den smertefulle stimulusen forårsaket av et filament. Trykkterskelen (kraft i gram) som fremkalte tilbaketrekkingen av poten, ble registrert. Den analgetiske

effekten av testforbindelsen fremkommer som en (delvis) gjenopprettelse av terskelen henimot normalen.

Resultater:

5 Artritt forårsaket av injeksjon av karrageenan (CAR) i et ankelledd forårsaket en endring i flere parametere som beskriver måten rotter går på, og indikerer en motvilje mot å anvende den injiserte poten. CAR-induserte ganglagsendringer ble inhibert av celekoksib, tramadol og kokrystall av (*rac*)-tramadol-HCl – celekoksib (1:1) (fig. 9).

10

Resultatene viste at administrering av kokrystall av (*rac*)-tramadol-HCl – celekoksib (1:1) frembrakte større gunstige effekter (i forhold til den individuelle administreringen av tramadol og celekoksib) i ulike CBMS-assosierte parametere, inkludert: avtrykksflate, avtrykkslengde, maksimal kontaktflate, standindeks, og fasespredning.

15

20

Fig. 9 viser effektene av en kokrystall av (*rac*)-tramadol-HCl – celekoksib (1:1) [høyre kolonne i hver triplett av søyler], av tramadol [sentral/midtre kolonne i hver triplett av søyler] og av celekoksib [venstre kolonne i hver triplett av søyler] gitt intraperitonealt 4,5 timer etter induksjon av karrageenan (n = 8–10 per dose), på motorisk atferd hos monoartrittiske rotter målt gående over CBMS 30 min etter legemiddeladministrering. Som skissert ovenfor ble kokrystallen gitt med doser på 20 mg/kg og (*rac*)-tramadol-HCl eller celekoksib ble gitt alene med dosen som korresponderer med den som er til stede i kokrystallen. Avtrykksflate (uttrykt i mm²) beskriver den totale gulvflaten som er i kontakt med poten under oppstillingsfasen. Maksimal kontaktflate beskriver potearealet som er i kontakt i øyeblikket med maksimal pote-/gulvkontakt under oppstilling. Avtrykkslengde er et mål på lengden av avtrykksflaten. Stand er varigheten i sekunder for en potes kontakt med glassplaten. Standindeks er et mål for hastigheten som poten mister kontakt med glassplaten med. Svinghastighet er potens hastighet (avstandsenhet/sekund) under sving. Denne parameteren er beregnet ut fra skrittlengde og svingvarighet. Maks. kontakt er tiden i sekunder siden starten av gangen hvor en pote har maksimal kontakt med glassplaten. Det kan betraktes som det punktet hvor bremsefasen går over i fremdriftsfasen under stand. Fasespredningsbelte er en parameter som vedrører koordinering av

25

30

35

lemmer med tidsbestemte forhold mellom fotfall for to forskjellige poter. Alle data er presentert som gjennomsnitt $\pm$ SEM. * $p < 0,05$ kokrystall av (*rac*)-tramadol-HCl – celekoksib (1:1) vs tramadol; # $p < 0,05$ kokrystall av (*rac*)-tramadol-HCl – celekoksib (1:1) versus celekoksib.

5 **Konklusjon**

Kokrystall av (*rac*)-tramadol-HCl – celekoksib (1:1) fremviste en superior fordel fremfor de enkeltstående legemidlene som ble testet i ulike smerteinduserte ganglagsendringer i en rottemodell med akutt, monoartrittisk smerte.

P a t e n t k r a v

- 5 1. Kokrystall omfattende tramadol enten som en fri base eller som et fysiologisk akseptabelt salt og minst ett koksib.
- 10 2. Kokrystall ifølge krav 1, hvori koksib er valgt på en slik måte at hvis det sammenlignes med enten tramadol alene, eller med en blanding av tramadol og det korresponderende koksibet som aktivt/aktive middel:
- er kokrystallens løselighet økt, og/eller
 - er kokrystallens doserespons økt, og/eller
 - er kokrystallens effekt økt, og/eller
 - er kokrystallens oppløselighet økt, og/eller
 - 15 • er kokrystallens biotilgjengelighet økt, og/eller
 - er kokrystallens stabilitet økt, og/eller
 - er kokrystallens hygroskopisitet redusert, og/eller
 - er kokrystallens formdiversitet redusert, og/eller
 - er kokrystallens morfologi modulert.
- 20 3. Kokrystallen ifølge hvilke som helst av kravene 1 eller 2, hvori NSAID-et er valgt fra:
- celekoksib,
 - etorikoksib,
 - 25 - lumirakoksib,
 - parekoksib,

- rofekoksib,
- valdekoksib eller
- cimikoksib.

5 4. Kokrystallen ifølge hvilke som helst av kravene 1 til 3, hvori tramadolet er (-)-tramadol eller (+)-tramadol eller er (rac)-tramadol eller et salt derav.

5. Kokrystallen ifølge hvilke som helst av kravene 1 eller 4, hvori koksibet er celekoksib eller salter derav:

10

6. Kokrystall ifølge krav 5, valgt fra:

- en kokrystall omfattende (*rac*)-tramadol, enten som en fri base eller som et fysiologisk akseptabelt salt og celekoksib,
- en kokrystall omfattende (+)-tramadol, enten som en fri base eller som et fysiologisk akseptabelt salt og celekoksib,
- en kokrystall omfattende (-)-tramadol, enten som en fri base eller som et fysiologisk akseptabelt salt og celekoksib, eller fortrinnsvis
- en kokrystall omfattende (rac)-tramadol-HCl og celekoksib.

15

20 7. Kokrystallen ifølge hvilke som helst av kravene 1 til 6, omfattende (rac)-tramadol-HCl og celekoksib.

8. Kokrystall ifølge krav 7, hvori molekylærforholdet mellom (rac)-tramadol-HCl og celekoksib er 1:1.

25

9. Kokrystall ifølge krav 8 omfattende (rac)-tramadol-HCl og celekoksib i et molekylærforhold på 1:1, **k a r a k t e r i s e r t v e d** at det viser et pulverrøntgendiffraksjonsmønster med topper [2θ] på 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;

30

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 og 37,2[°], hvor 2 θ -verdiene er oppnådd med kobberstråling (Cu $\lambda_{K\alpha 1}$ 1,54060 Å).

- 5 10. Kokrystall ifølge krav 8 omfattende (rac)-tramadol-HCl og celekoksib i et molekylærforhold på 1:1, **k a r a k t e r i s e r t v e d** at det viser et Fourier-transformasjon-infrarødmønster med absorpsjonsbånd ved 3481,6 (m), 3133,5 (m), 2923,0 (m), 2667,7 (m), 1596,0 (m), 1472,4 (m), 1458,0 (m), 1335,1 (m), 1288,7 (m), 1271,8 (m), 1168,7 (s), 1237,3 (m), 1168,7 (s),
10 1122,6 (s), 1100,9 (m), 1042,2 (m), 976,8 (m), 844,6 (m), 820,1 (m), 786,5 (m) 625,9 (m) cm⁻¹.

- 15 11. Kokrystall ifølge krav 8 omfattende (rac)-tramadol-HCl og celekoksib i et molekylærforhold på 1:1, **k a r a k t e r i s e r t v e d** at den har en ortorombisk enhetscelle med følgende dimensjoner:

$$a = 11,0323(7) \text{ Å}$$

$$b = 18,1095(12) \text{ Å}$$

$$c = 17,3206(12) \text{ Å}$$

- 20 12. Kokrystall ifølge krav 8 omfattende (rac)-tramadol-HCl og celekoksib i et molekylærforhold på 1:1, **k a r a k t e r i s e r t v e d** at den endotermiske markante toppen som korresponderer med smeltepunktet, starter på 164 °C.

- 25 13. Fremgangsmåte for fremstillingen av en kokrystall ifølge krav 1 som omfatter trinnene med å:

- 30 (a) oppløse eller suspendere koksibet i et løsemiddel; eventuelt varme opp løsningen eller dispersjonen til en temperatur over omgivelsestemperatur og under kokepunktet for løsningen eller dispersjonen,

- (b) oppløse sammen med, eller etter, eller før trinn (a) tramadol, enten som en fri base eller som et salt i et løsemiddel, eventuelt kombinert med

trinn (a) ved å oppløse tramadol som allerede er sammen med koksibet i trinn (a)

(c) eventuelt tilsette løsningen fra (b) til løsningen fra (a) og blande disse;

5 (d) eventuelt tilsette et løsemiddel til løsningen fra (a), (b) eller (c) og blande disse;

(e) avkjøle den blandede løsningen/dispersjonen fra trinn (a), (b), (c) eller (d) til omgivelsestemperatur eller lavere;

(f) eventuelt avdampe deler eller hele løsemiddelet, og

10 (g) bortfiltrere de resulterende kokkrystallene.

14. Farmasøytisk sammensetning **k a r a k t e r i s e r t v e d** at den omfatter en terapeutisk effektiv mengde av kokkrystallen ifølge hvilke som helst av kravene 1 til 12 i et fysiologisk akseptabelt medium.

15

15. Kokkrystall ifølge hvilke som helst av kravene 1 til 12 for anvendelse ved behandling av smerte, fortrinnsvis akutt smerte, kronisk smerte, nevropatisk smerte, nociseptiv smerte, mild og alvorlig til moderat smerte, hyperalgesi, smerte relatert til sentral sensitivisering, allodyn timer eller kreftsmerte, inkludert
20 diabetisk nevropati eller diabetisk perifer nevropati og osteoartritt, fibromyalgi, reumatoid artritt, Bekhterevs sykdom, frossen skulder eller isjias.

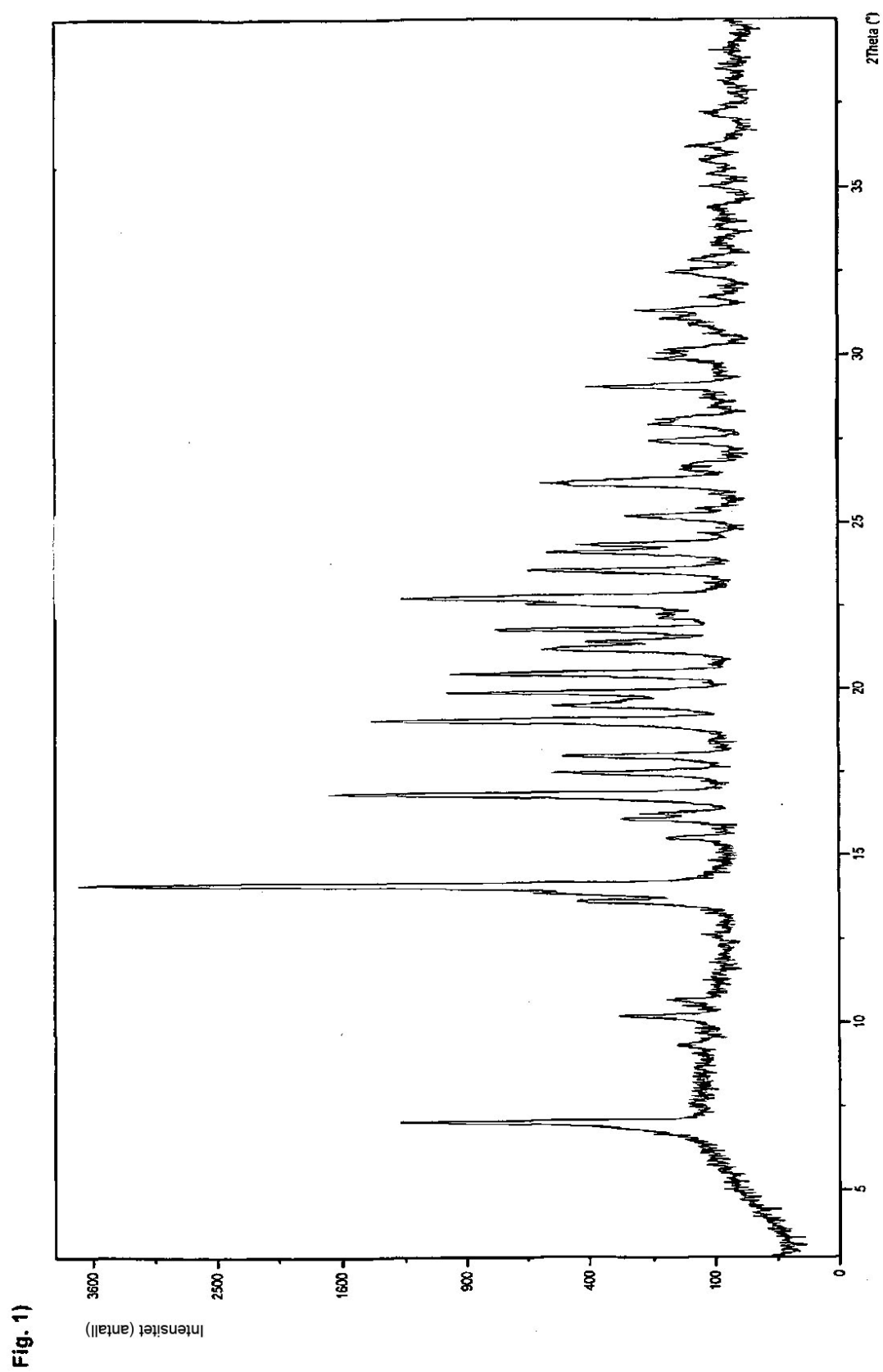


Fig. 2)

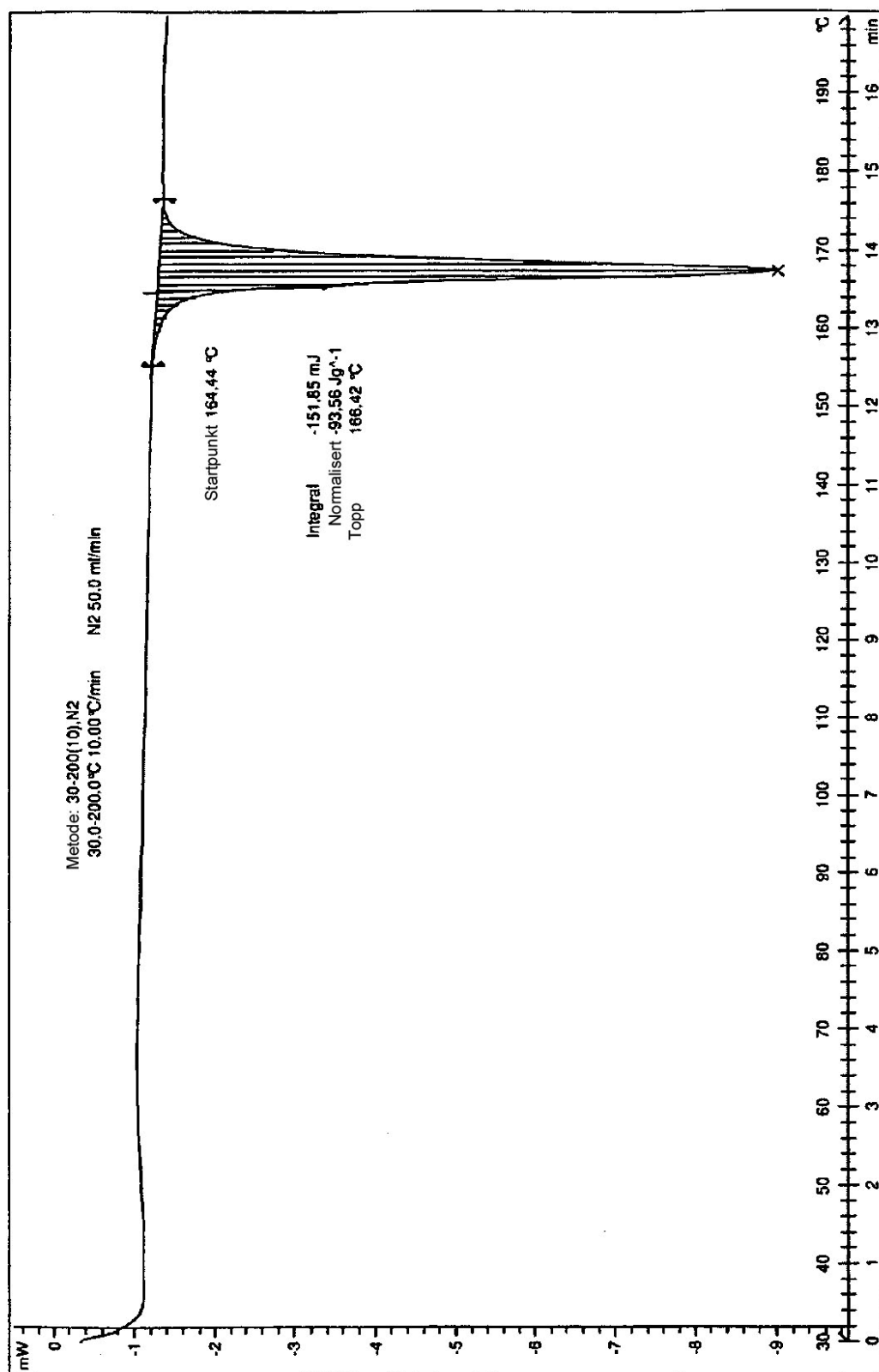
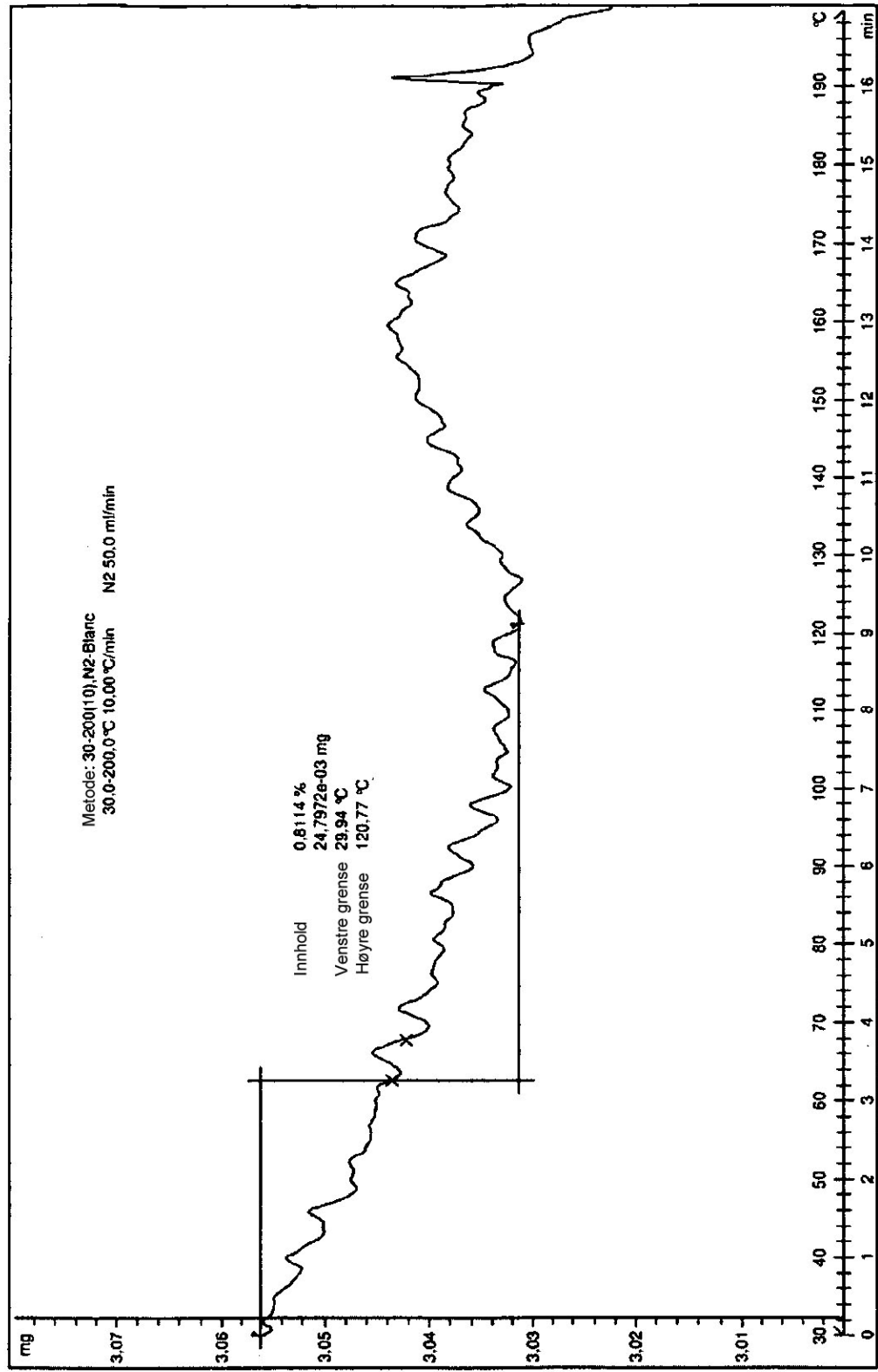


Fig. 3)



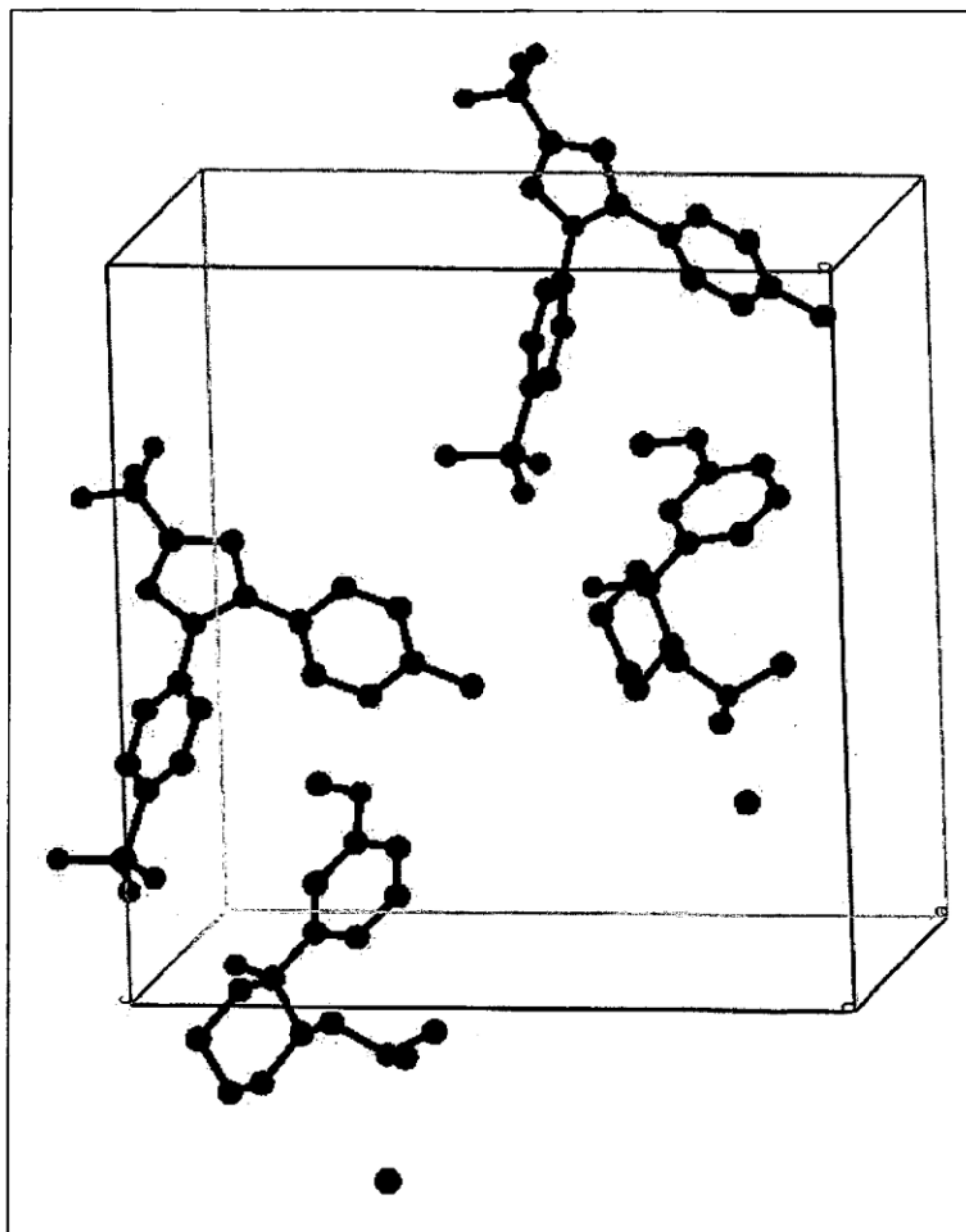


Fig. 4)

Fig. 5):

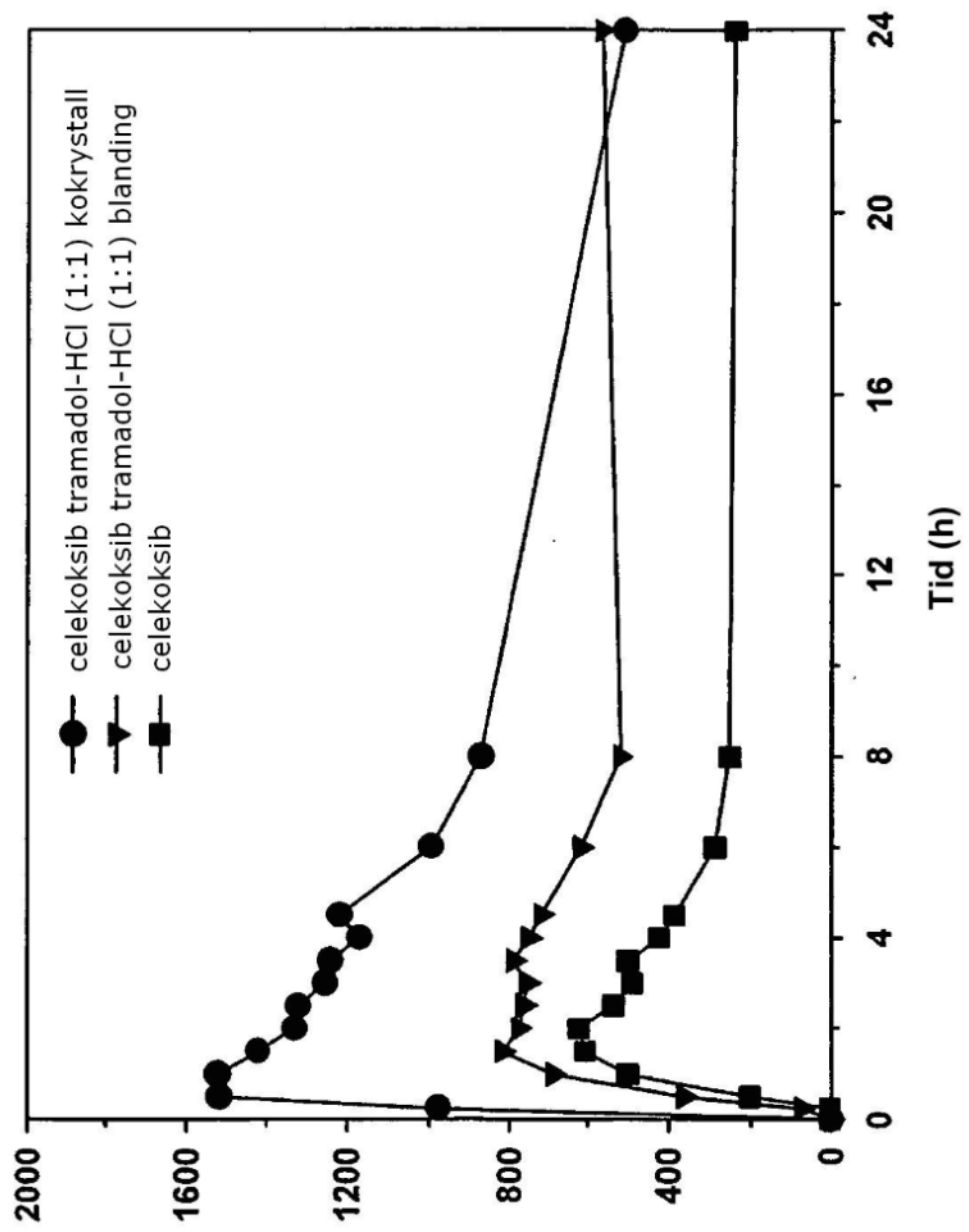


Fig. 6)

Postoperativ smerte: mekanisk allodyni

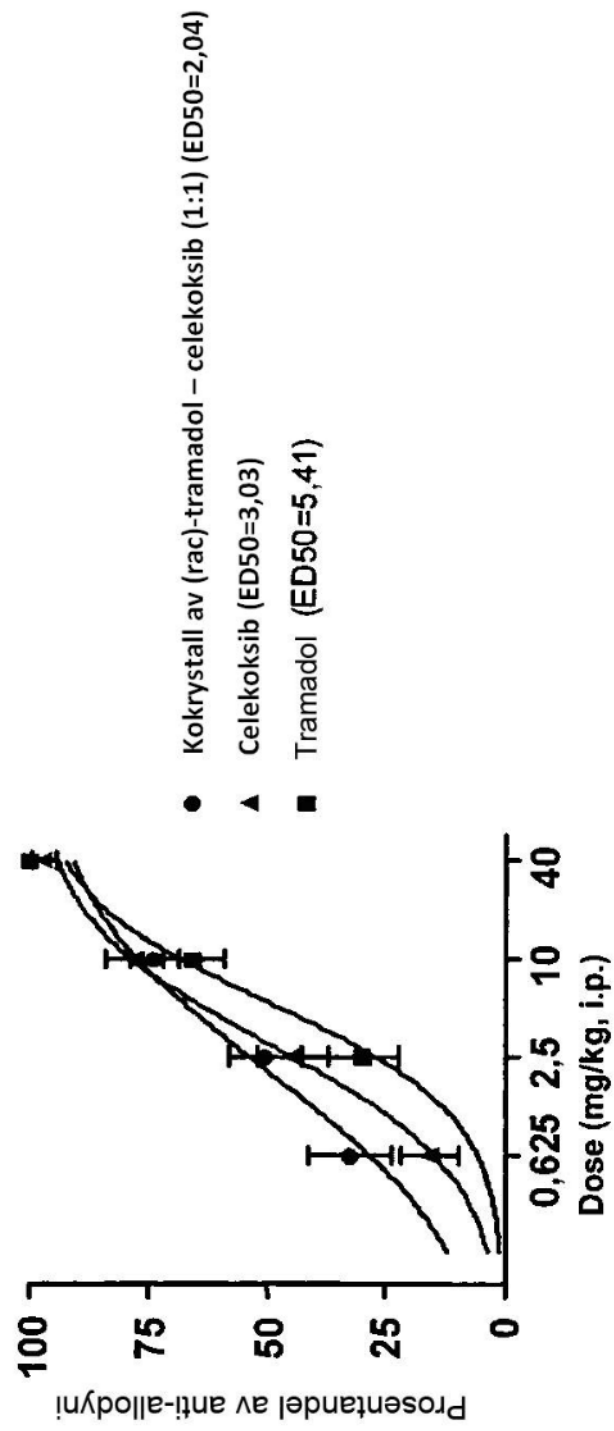


Fig. 7)

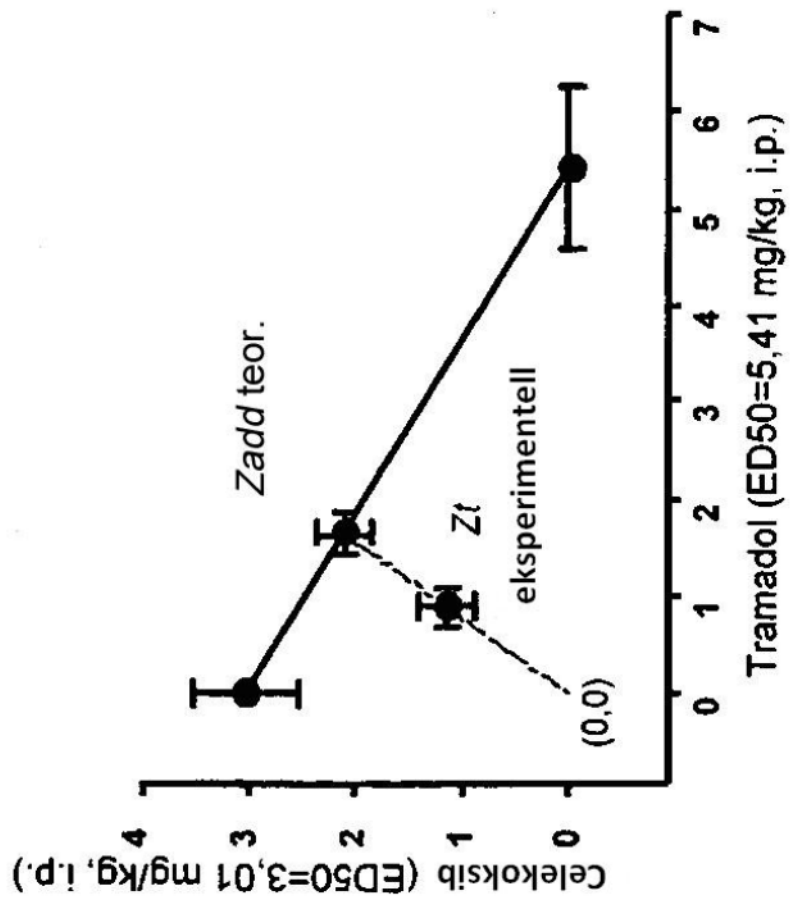


Fig. 8)

