



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **109534** (13) **C2**  
(51) МПК (2015.01)  
**A61K 31/135** (2006.01)  
**A61K 31/415** (2006.01)  
**A61P 29/00**

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

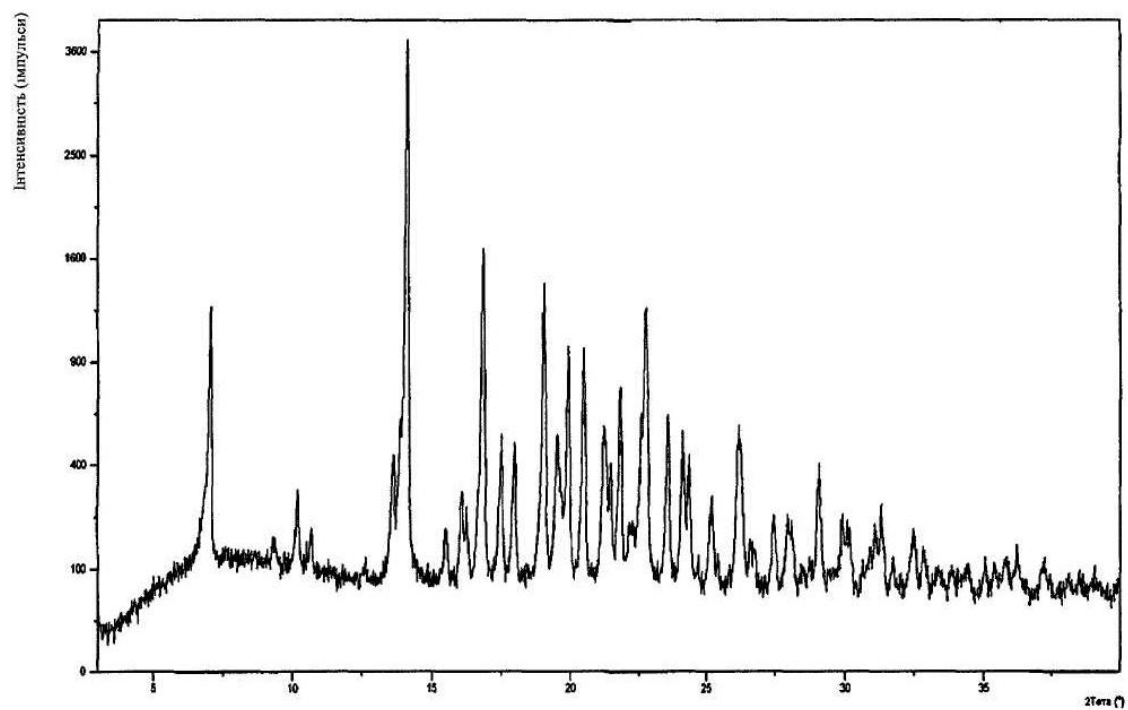
**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД**

<b>(21)</b> Номер заявки: <b>а 2012 05792</b>	<b>(72)</b> Винахідник(и): <b>Плата Саламан Карлос Рамон (ES), Тессон Ніколя (ES)</b>
<b>(22)</b> Дата подання заявки: <b>19.04.2010</b>	<b>(73)</b> Власник(и): <b>ЛАБОРАТОРЬОС ДЕЛЬ ДР. ЕСТЕВЕ, С.А., Av. Mare de Deu de Montserrat, 221, E-08041 Barcelona, Spain (ES)</b>
<b>(24)</b> Дата, з якої є чинними права на винахід: <b>10.09.2015</b>	<b>(74)</b> Представник: <b>Мошинська Ніна Миколаївна, реєстр. №115</b>
<b>(31)</b> Номер попередньої заявки відповідно до Парижської конвенції: <b>PCT/EP2009/007451</b>	<b>(56)</b> Перелік документів, взятих до уваги експертизою: EP 0 546 676 A, 16.06.1993 WO 2008/085674 A1, 17.07.2008 SHAN N ET AL: "The role of cocrystals in pharmaceutical science" DRUG DISCOVERY TODAY, ELSEVIER, RAHWAY, NJ, US, vol. 13, no. 9-10, 1 May 2008 (2008-05-01) , pages 440-446 TRASK A V: "An overview of pharmaceutical cocrystals as intellectual property" MOLECULAR PHARMACEUTICS, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, US, vol. 4, no. 3, 1 January 2007 (2007-01-01) , pages 301-309 REMENAR JULIUS F ET AL: "Celecoxib : Nicotinamide dissociation: Using excipients to capture the cocrystal's potential" MOLECULAR PHARMACEUTICS, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, US LNKD- DOI:10.1021/MP0700108, vol. 4, no. 3, 1 May 2007 (2007-05-01), pages 386-400
<b>(32)</b> Дата подання попередньої заявки відповідно до Парижської конвенції: <b>16.10.2009</b>	
<b>(33)</b> Код держави-учасниці Парижської конвенції, до якої подано попередню заявку: <b>EP</b>	
<b>(41)</b> Публікація відомостей про заявку: <b>11.06.2012, Бюл.№ 11</b>	
<b>(46)</b> Публікація відомостей про видачу патенту: <b>10.09.2015, Бюл.№ 17</b>	
<b>(86)</b> Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ <b>PCT/EP2010/002385, 19.04.2010</b>	

**(54) СПІВКРИСТАЛИ ТРАМАДОЛУ І КОКСИБІВ****(57) Реферат:**

Даний винахід стосується співкристалів трамадолу і сполук, які утворюють співкристали, вибраних з NSAID/коксибів, способів їх отримання і видів їх застосування як лікарських засобів або в фармацевтичних препаративних формах, конкретніше, для лікування болю. У переважному варіанті здійснення співкристал являє собою (рац)-трамадол•HCl-целекоксиб (1:1).

**UA 109534 C2**



Фиг. 1

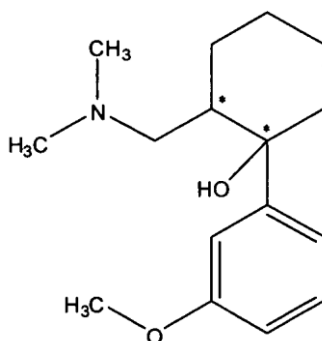
Даний винахід стосується співкристалів трамадолу і NSAID (нестероїдних протизапальних лікарських засобів), подібних до коксибів, способів їх отримання і видів їх застосування як лікарських засобів або в фармацевтичних препаративних форм, конкретніше, для лікування болю.

Біль являє собою комплексну реакцію, яка функціонально класифікувалася на сенсорні, вегетативні, рухомі і афективні компоненти. Сенсорний аспект включає інформацію про локалізацію і інтенсивність стимулу, в той час як адаптивний компонент може розглядатися як активація ендогенної модуляції болю і рухоме планування для реакцій уникнення. Представляється, що афективний компонент включає оцінку неприємного больового відчуття і загрози стимулу, а також негативних емоцій, що запускаються пам'яттю і контекстом больового подразника.

Загалом, больові стани можуть бути розділені на хронічні і гострі. Хронічний біль включає нейропатичний біль і хронічний запальний біль, наприклад, при артриті, або біль невідомого походження, як при фіброміалгії. Гострий біль звичайно викликається пошкодженням нервової тканини, наприклад, пошкодженням тканини внаслідок хірургічного втручання або запалення, або пов'язаний з мігренню.

Існує багато лікарських засобів, які, як відомо, застосовуються при лікуванні або усуненні болю. При болі часто як анальгетиків використовуються опіоїди. Похідні морфіну показані для лікування від помірної до гострої болю у людей. Анальгетичний ефект виходить за допомогою їх дії на морфінові рецептори, переважно,  $\mu$ -рецептори. Серед цих похідних морфіну можуть бути вказані морфін, кодеїн, петидин, декстропропоксифенметадон, ленефопан і інші.

Один з препаратів з класу морфінових похідних, який показав дуже хороші результати при пероральному введенні і який широко представлений на ринку, являє собою трамадол, що також є у вигляді фізіологічно прийнятної солі, зокрема, у вигляді хлоргідрату. Трамадол, хімічною назвою якого є 2-(диметиламинометил)-1-(3-метоксифеніл)циклогексанол, має наступну формулу:



#### Трамадол

Дана структура виявляє наявність двох різних хіральних центрів, і, таким чином, вона може існувати в різних діастереоізомерах, серед яких трамадол являє собою цис-діастереоізомер: (1R, 2R), або (1S, 2S), які обидва також відомі як (+)-трамадол і (-)-трамадол, і які обидва різними шляхами сприяють його активності.

З рівня техніки представляється, що дана сполука не є ні повністю подібною до опіоїдів, ні не відмінною від опіоїдів. Деякі дослідження продемонстрували, що трамадол являє собою опіоїдний агоніст, тоді як клінічний досвід вказує на те, що він не викликає багатьох типових побічних ефектів опіоїдних агоністів, наприклад, придушення дихання, закрепи або звикання.

Опіоїди, внаслідок їх недоліків, не завжди можуть вводитися повторно або в більш високих дозах як анальгетики для лікування болю. Побічні ефекти опіоїдів відомі в даній галузі, включаючи, наприклад, публікацію "J. Jaffe in Goodman and Gilman's, The Pharmacological Basis of Therapeutics", 8<sup>th</sup> edition; Gilman et al.; Pergamon Press, New York, 1990, Chapter 22, p. 522-573.

Тому, було запропоновано комбінувати опіоїди з іншими лікарськими засобами, які не є опіоїдними анальгетичними засобами, для зниження кількості опіоїдів, необхідної для отримання еквівалентного ступеня анальгезії. Повідомлялося, що серед цих комбінацій, особливий інтерес представляє асоціація трамадолу з нестероїдними протизапальними лікарськими засобами (NSAID) (EP-0546676).

Таким чином, метою даного винаходу було забезпечення нового засобу поліпшення властивостей трамадолу, зокрема, відносно лікування болю, шляхом надання нових лікарських форм трамадолу.

Особливо бажані удосконалення/переваги нової лікарської форми включали б:

- поліпшення фізико-хімічних властивостей нової лікарської форми для сприяння складанню препаративних форм, виготовленню або для посилення всмоктування і/або біодоступності:

таким чином, забезпечуючи

- підвищену активність, в порівнянні з основою або гідрохлоридом трамадолу; або

- надання форми трамадолу з ще одним активним засобом, що самостійно надає сприятливий фармакологічний ефект, таким чином, забезпечуючи можливість отримання високоефективного співвідношення дози/маси кінцевого активного діючого начала, або навіть

- забезпечення можливості застосування більш низької терапевтичної дози і трамадолу, і ще одного активного засобу, NSAID-коксиб, або обох;

- наявність синергічного ефекту за допомогою комбінації трамадолу і ще одного активного засобу, NSAID-коксибу, в одній і тій же новій лікарській формі; або крім того,

- видалення або зменшення гіркого смаку трамадолу;

- забезпечення легкого отримання, легкого виготовлення, або

- забезпечення більшої гнучкості при отриманні складу або сприяння отриманню його препаративної форми,

- наявність високої розчинності, таким чином, забезпечення більш високих швидкостей розчинення, зокрема, при розчиненні у водному фізіологічному середовищі, або

- підвищення стійкості співкристалу, в порівнянні з фізичною сумішшю трамадолу/активного засобу (NSAID-коксибу) в такому ж співвідношенні;

- забезпечення можливості використання нових шляхів введення;

а також

- при необхідності, забезпечення можливості комбінування трамадолу з хімічно звичайно несумісним активним засобом в одній і тій же лікарській формі або навіть в безпосередньому контакті без необхідності відділення трамадолу;

або, нарешті

- мінімізацію/зниження побічних ефектів, зокрема, тяжких побічних ефектів, пов'язаних з трамадолом.

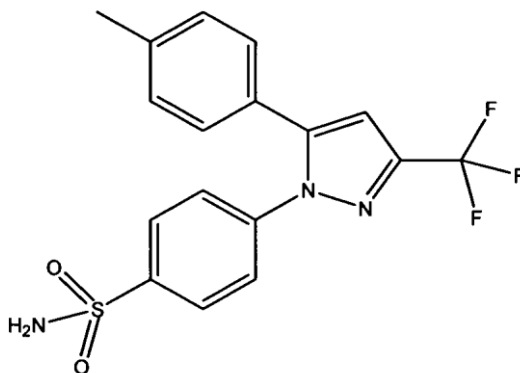
Інші бажані удосконалення/переваги нової лікарської форми включали б активність при захворюваннях або симптомах, що являють собою або пов'язані з болем і його підтипами, зокрема, тих, при яких сучасне лікування неефективне, таких як ішіас або плечелопатковий періартрит, або біль, пов'язаний з центральною сенсibiliзацією (центральный больовий синдром).

Найбільш бажано, нові лікарські форми повинні комбінувати більше ніж одну, а краще більшість, з цих переваг.

Дана мета була досягнута наданням нових співкристалів трамадолу. Було виявлено, що трамадол був здатний утворювати співкристали з NSAID, подібних коксибу, зокрема, з целекоксибом. Дані співкристали виявляють поліпшені властивості в порівнянні з одним трамадолом, а також високу анальгетичну активність. Отримані таким чином співкристали мають специфічну стехіометрію. У відповідних обставинах, ще однією перевагою даних нових твердих лікарських форм є можливе досягнення деякої модуляції фармакологічних ефектів. Хоч загалом протягом ряду років признавалося, що API (Активні Фармацевтичні Інгредієнти), подібні до трамадолу, утворюють кристалічні поліморфи, сольвати, гідрати і аморфні форми, мало відомо про те, які API утворюють співкристали. Співкристали являють собою специфічний тип кристалічної форми, які надають новий шлях модуляції форми API і, таким чином, модуляції властивостей API. Співкристали містять API і щонайменше один інший компонент, які кристалізуються разом. Вибір іншого компонента допомагає визначити, чи утворюється співкристал, і які властивості буде мати співкристал. Точно так само як поліморф, сольват, гідрат або аморфна форма API може модулювати стійкість, розчинність і гігроскопічність, співкристал може модулювати ті ж властивості.

Таким чином, основною метою даного винаходу є співкристал, що містить трамадол або у вигляді вільної основи, або у вигляді фізіологічно прийнятної солі, і щонайменше один NSAID/коксиб.

Коксиби є NSAID, що представляють великий інтерес, для утворення співкристалу з трамадолом. Вони являють собою селективні інгібітори COX-2. Найбільш важливим з них є целекоксиб, який є в продажу. Його хімічною назвою є 4-[5-(4-метилфеніл)-3-(трифторметил)-піразол-1-іл]бензолсульфонамід. Він має емпіричну формулу  $C_{17}H_{14}F_3N_3O_2S$ .



#### Целекоксиб

NSAID, подібні до коксибів, мають анагетичну активність при ряді больових синдромів. Основою їх активності є інгібування циклооксигенази (COX), одним з двох видів активності простагландин-ендопероксид синтази (PGHS). Вона є ключовим ферментом в шляху метаболізму простагландинів.

Використовуваний в даному описі термін "лікарська форма (трамадолу)" визначається як будь-яка форма (сіль, аморфний кристал, розчин, дисперсія, суміш і т. д.), яку може приймати трамадол, і яка може бути включена до складу фармацевтичної препаративної форми, що використовується як лікарський засіб для лікування захворювання або симптому, зокрема, болю.

Використовуваний в даному описі термін "співкристал" визначається як кристалічний матеріал, що містить дві або більше сполук при температурі навколишнього середовища (від 20 до 25 °C, переважно, 20 °C), з яких щонайменше дві утримуються разом слабкою взаємодією, де щонайменше одна зі сполук являє собою речовину, яка утворює співкристал. Слабка взаємодія визначається як взаємодія, яка не є ні іонною, ні ковалентною, і включає, наприклад: водневі зв'язки, сили ванн дер Ваальса і π-π взаємодії. Сольвати трамадолу, які додатково не містять сполуку, яка утворює співкристал, не являють собою співкристали за даним винаходом. Однак співкристали можуть включати одну або більше молекул сольватів в кристалічних ґратах. Саме в інтересах ясності, тут потрібно підкреслити відмінність між кристалічною сіллю і співкристалом. API, пов'язаний з іншою сполукою, яка утворює сіль за допомогою іонної взаємодії, може вважатися однією "сполукою" відповідно до винаходу, але вона сама не може вважатися двома сполуками.

У науковій літературі в цей час проводиться деяка дискусія по належному застосуванню слова "співкристал" (див., наприклад, Desiraju, Cryst. Eng. Comm., 2003, 5(82), 466-467 і Dunitz, Cryst. Eng. Comm., 2003, 5(91), 506). У нещодавно опублікованій статті Zawarotko (Zwarotko, Crystal Growth & Design, Vol. 7, No. 1, 2007, 4-9) дане визначення співкристалу, яке співпадає з визначенням, приведеним вище, і, таким чином, є визначенням "співкристалу" відповідно до даного винаходу. Відповідно до цієї статті, "співкристал являє собою багатокомпонентний кристал, в якому всі компоненти є твердими в умовах навколишнього середовища, коли вони представлені в їх чистій формі. Дані компоненти складаються з молекули-мішені або іона і молекули (молекул), що утворює молекулярний співкристал; при знаходженні в співкристалі, вони співіснують на молекулярному рівні всередині одного кристала".

Використовуваний в даному описі термін "молекула, що утворює співкристал" визначається як молекула, що є активним агентом, вибраним з NSAID/коксибів, і з якої трамадол здатний утворювати співкристали.

"Активні засоби" являють собою API, які виявляють фармацевтичний ефект і, таким чином, можуть бути ідентифіковані як такі, що є фармацевтично активними. У більш вузькому значенні, дане визначення охоплює всі API, що є в продажу або що проходять клінічне випробування як засоби для лікування захворювань. "Активні засоби з анагетивною активністю" являють собою API (активні фармацевтичні інгредієнти), які виявляють ефективність на добре відомих експериментальних моделях болю у тварин і, таким чином, можуть бути ідентифіковані як такі, що є анагетиками. У більш вузькому значенні, дане визначення охоплює всі API, що є в продажу або що проходять клінічне випробування як засоби для мічення, включаючи індикацію, що підпадає під визначення болю, включаючи також мігрень. Дані індикатори можуть включати гострий біль, хронічний біль, нейропатичний біль, гіпералгію, алодинію або раковий біль, включаючи діабетичну нейропатію або діабетичну периферичну нейропатію, остеоартрит або фіброміалгію, і всі їх субформи. Приклади "активних засобів з анагетивною активністю"

включають NSAID, подібний до целекоксибу або трамадолу і до його N-десметилового метаболіту.

"Біль" визначається Міжнародною Асоціацією по Дослідженню Болю (IASP) як "неприємне сенсорне і емоційне відчуття, пов'язане з дійсним або можливим пошкодженням тканини, або описане з точки зору такого пошкодження" (IASP, Classification of chronic pain (Класифікація хронічного болю), 2<sup>nd</sup> Edition, IASP Press (2002), 210). Навіть хоч біль завжди суб'єктивний, його причини або синдроми можуть бути класифіковані. Одна класифікація для позначення підтипів болю могла б розділити загальний больовий синдром на підтипи гострого і хронічного болю або - відповідно до інтенсивності болю - на слабкий, помірний і сильний біль. У інших визначеннях загальний больовий синдром також ділиться на "ноцицептивний" (викликаний активацією ноцицепторів), "нейропатичний" (викликаний пошкодженням або порушенням функції нервової системи) і біль, пов'язаний з центральною сенсibiliзацією (синдром центрального болю).

Відповідно до IASP, "алодинія" визначається як "біль внаслідок стимулу, який звичайно не провокує біль" (IASP, Classification of chronic pain, 2nd Edition, IASP Press (2002), 210). Навіть хоч симптоми алодинії найбільш ймовірно асоційовані як симптоми нейропатичного болю, це необов'язково відбувається насправді, так що є симптоми алодинії, не пов'язані з нейропатичним болем, в той же час викликаючи в деяких ділянках алодинію ширше, ніж нейропатичний біль.

IASP, крім того, виводить наступні відмінності між "алодинією", "гіпералгезією" і "гіперпатією" (IASP, Classification of chronic pain, 2<sup>nd</sup> Edition, IASP Press (2002), 212):

Алодинія	Знижений поріг	Стимул і тип реакції розрізняються
Гіпералгезія	Збільшена реакція	Стимул і швидкість реакції однакові
Гіперпатія	Підвищений поріг: збільшена реакція	Стимул і швидкість реакції можуть бути однаковими або різними

Відповідно до IASP, "нейропатія" визначається як "первинне ураження або дисфункція нервової системи" (IASP, Classification of chronic pain, 2<sup>nd</sup> Edition, IASP Press (2002), 211). Нейропатичний біль може мати центральне або периферичне походження.

"Ішіас" або "сідничний неврит" визначається в даному описі як набір симптомів, що включають біль, які відбуваються в результаті подразнення сідничного нерва або його корінців.

"Плечелопатковий періартрит" або "адгезивний капсуліт" визначається в даному описі як симптом, при якому сполучна тканина, яка оточує плечовий суглоб або саму капсулу плечового суглоба, викликає хронічний біль, і при цьому суглоб стає запаленим і тугоухливим.

"Анкілозуючий спондиліт" або "хвороба Бехтерева" являє собою хронічний, запальний артрит і аутоімунне захворювання. Він головним чином вражає суглоби хребта і крижово-клубове зчленування таза, викликаючи зрештою консолідацію хребців.

"Біль, пов'язаний з центральною сенсibiliзацією"/"центральный больовий синдром" визначається в даній заявці як неврологічний стан, викликаний пошкодженням або дисфункцією центральної нервової системи (ЦНС), яка включає мозок, мозковий стовбур і спинний мозок. Даний синдром, нарівні з іншими причинами, може бути викликаний інсультом, розсіяним склерозом, пухлинами, епілепсією, травмою мозку або спинного мозку або хворобою Паркінсона.

"Ноцицептивний біль" визначається як тип болю, викликаного активацією ноцицепторів. Він може бути розділений на соматичний і вісцеральний біль. "Вісцеральний біль" являє собою біль, що загалом виходить з органів, тоді як "глибокий соматичний біль" виходить зі зв'язок, сухожиль, кісток, кровоносних судин, фасцій і м'язів.

У одному варіанті здійснення співкристалу відповідно до винаходу, NSAID/коксиб(и) вибирають таким чином, щоб при порівнянні або з одним трамадолом, або із сумішшю трамадолу і відповідного активного засобу (засобів)/коксибу:

- збільшилася розчинність співкристалу; і/або
- збільшилася реакція на дозу співкристалу; і/або
- збільшилася ефективність співкристалу; і/або
- збільшилося розчинення співкристалу; і/або
- збільшилася біодоступність співкристалу; і/або
- збільшилася стійкість співкристалу; і/або
- зменшилася гіроскопічність співкристалу; і/або
- зменшилася різноманітність форми співкристалу; і/або
- модулювалася морфологія співкристалу.

"Суміш трамадолу і відповідного активного засобу (засобів)" визначається як суміш активного засобу, що розглядається, або засобів (NSAID/коксибу) з трамадолом, яка являє собою лише фізичну суміш без яких-небудь з'єднуючих сил між сполуками і, таким чином, не включає ні солі, ні іншого співкристалу.

5 У ще одному варіанті здійснення NSAID, що являє собою коксиб, вибраний з целекоксибу, еторикоксибу, луміракоксибу, парекоксибу, рофекоксибу, вальдекоксибу і цимікоксибу.

У ще одному варіанті здійснення співкристалу відповідно до винаходу, NSAID, що являє собою коксиб, вибраний з:

- Целекоксибу,
- 10 - Еторикоксибу,
- Луміракоксибу,
- Парекоксибу,
- Рофекоксибу,
- Вальдекоксибу або
- 15 - Цимікоксибу.

Інший особливо переважний аспект винаходу стосується співкристалу відповідно до винаходу, де NSAID, що являє собою коксиб, являє собою целекоксиб або його солі.

Інший варіант здійснення стосується співкристалу відповідно до винаходу, де трамадол являє собою (-)-трамадол або (+)-трамадол або його сіль.

20 Інший варіант здійснення стосується співкристалу відповідно до винаходу, де трамадол являє собою (рац)-трамадол або його сіль.

Особливо переважна фармацевтична сполука, що містить трамадол і целекоксиб, переважна фармацевтична сполука, що містить (рац)-трамадол•HCl і целекоксиб.

25 Як більш детально ілюструється нижче, трамадол, і зокрема, рацемат, утворює співкристали з целекоксибом. Загалом, отримані співкристали мають специфічну стехіометрію, яка залежить від структури кожного утворюючого співкристал NSAID. У даному специфічному разі співкристалу між (рац)-трамадолом і целекоксибом, що є молекулою, яка утворює співкристал, молекулярне співвідношення між трамадолом і целекоксибом становить 1 до 1.

30 Термін "сіль" потрібно розуміти як позначаючий будь-яку форму трамадолу або NSAID/коксибу відповідно до винаходу, в якому це передбачає іонну форму або те, що вона заряджена і з'єднана з протиіоном (катионом або аніоном) або знаходиться в розчині. Під цим потрібно також розуміти комплекси трамадолу або NSAID/коксибу з іншими молекулами і іонами, зокрема, комплекси, які утворені через іонні взаємодії. Це також включає фізіологічно прийнятну сіль.

35 Термін "сольват" відповідно до даного винаходу потрібно розуміти як позначаючий будь-яку форму трамадолу або NSAID/коксибу, в якій сполука прикріпилася до нього за допомогою не ковалентного зв'язування іншої молекули (найбільш ймовірно, полярного розчинника), зокрема, включаючи гідрати і спиртові сольвати, наприклад, сольват з метанолом.

40 У ще одному переважному варіанті здійснення винаходу, співкристал відповідно до винаходу вибраний з:

- співкристалу, що містить (рац)-трамадол або у вигляді вільної основи, або у вигляді фізіологічно прийнятної солі і целекоксиб;
- співкристалу, що містить (+)-трамадол або у вигляді вільної основи, або у вигляді фізіологічно прийнятної солі і целекоксиб;
- 45 - співкристалу, що містить (-)-трамадол або у вигляді вільної основи або у вигляді фізіологічно прийнятної солі і целекоксиб; або переважно
- співкристалу, що містить (рац)-трамадол•HCl (гідрохлорид трамадолу) і целекоксиб.

50 У особливо переважному варіанті здійснення співкристалів відповідно до винаходу, співкристал утворений з (рац)-трамадолу або у вигляді вільної основи, або у вигляді фізіологічно прийнятної солі і целекоксибу, переважно з (рац)-трамадолу•HCl і целекоксибу.

У особливо переважному варіанті здійснення цих вибраних співкристалів, співвідношення між (рац)-трамадолом•HCl і целекоксибом становить 1:1.

55 У переважному варіанті здійснення співкристалу з молекулярним співвідношенням між (рац)-трамадолом•HCl і целекоксибом 1:1, відповідно до винаходу, співкристал виявляє тип порошкової рентгенівської дифракції з піками [2 $\theta$ ] на 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 і 37,2 [°].

Величини 2 $\theta$  були отримані з використанням опромінення міді (Cu $_{K\alpha 1}$  1,54060 Å).

У переважному варіанті здійснення співкристалу з молекулярним співвідношенням між (рац)-трамадолом•HCl і целекосибом 1:1 відповідно до винаходу, співкристал виявляє тип трансформації Фур'є інфрачервоних спектрів з смугами поглинання при 3481,6 (м), 3133,5 (м), 2923,0 (м), 2667,7 (м), 1596,0 (м), 1472,4 (м), 1458,0 (м), 1335,1 (м), 1288,7 (м), 1271,8 (м), 1168,7 (м), 1237,3 (м), 1168,7 (с), 1122,6 (с), 1100,9 (м), 1042,2 (м), 976,8 (м), 844,6 (м), 820,1 (м), 786,5 (м) 625,9 (м)  $\text{cm}^{-1}$ .

У переважному варіанті здійснення співкристалу з молекулярним співвідношенням між (рац)-трамадолом•HCl і целекосибом 1:1 відповідно до винаходу, співкристал має орторомбоподібну елементарну комірку з наступними розмірами:

a=11,0323(7) Å

b=18,1095(12) Å

c=17,3206(12) Å

У переважному варіанті здійснення співкристалу з молекулярним співвідношенням між (рац)-трамадолом•HCl і целекосибом 1:1, відповідно до винаходу, ендотермічний гострий пік співкристалу, який відповідає точці плавлення, має початок при 164 °C.

Інший варіант здійснення даного винаходу стосується способу отримання співкристалу відповідно до винаходу, як описано вище, що включає стадії:

(а) розчинення або суспендування NSAID, подібного до коксибу, в розчиннику; необов'язково нагрівання розчину або дисперсії до температури вищої, ніж температура навколишнього середовища і нижчої, ніж точка кипіння розчину або дисперсії;

(b) розчинення в розчиннику разом з трамадолом або у вигляді вільної основи, або солі або після, або перед стадією (а);

(с) додавання розчину, отриманого на стадії (b), до розчину, отриманого на стадії (а), і змішування їх;

(d) охолодження до температури навколишнього середовища суміші розчину/дисперсії, отриманої на стадії (с);

(е) можливого випарювання частини або всього розчинника; і

(f) відділення фільтрацією отриманих співкристалів.

Інший варіант здійснення даного винаходу стосується способу отримання співкристалу відповідно до винаходу, як описано вище, що включає стадії:

(а) розчинення або суспендування NSAID, подібного до коксибу, в розчиннику; необов'язково нагрівання розчину або дисперсії до температури вищої, ніж температура навколишнього середовища і нижчої, ніж точка кипіння розчину або дисперсії;

(b) розчинення в розчиннику разом з трамадолом або у вигляді вільної основи, або солі або після, або перед стадією (а), необов'язково в комбінації зі стадією (а), розчиненням трамадолу вже разом з NSAID, подібним коксибу, на стадії (а);

(с) необов'язково додавання розчину, отриманого на стадії (b), до розчину, отриманого на стадії (а), і змішування їх;

(d) необов'язково додавання розчинника до розчину, отриманого на стадії (а), (b) або (с), і змішування їх;

(е) охолодження до температури навколишнього середовища або нижчої за неї суміші розчину/дисперсії, отриманої на стадії (а), (b), (с) або (d);

(f) можливого випарювання частини або всього розчинника; і

(g) відділення фільтрацією отриманих співкристалів.

"Температура навколишнього середовища" визначається в даному описі як температура від 20 до 25°, що переважно складає 20 °C.

Розчинники, які можуть використовуватися в даних способах, включають воду або органічні розчинники, переважно розчинники, вибрані з ацетону, ізобутилацетату, ацетонітрилу, етилацетату, 2-бутанолу, диметилкарбонату, хлорбензолу, бутилефіру, діізопропілефіру, диметилформаміду, етанолу, води, гексану (також циклогексану), ізопропанолу, метилетилкетону (також метилізобутилкетону), метанолу, простого метил-трет-бутилового ефіру, 3-пентанону, толуолу і 1,1,1-трихлоретану, найбільш переважно, включаючи спирти, подібні до етанолу. Переважно, але не обов'язково, щоб розчинники на стадіях (а) і (с) були ідентичними.

Молекулярне співвідношення між трамадолом і NSAID, подібний до коксибу, знаходиться в діапазоні від 4:1 до 1:4, переважно від 3:1 до 1:3, і більш переважно від 1:1 до 1:2.

Переважно, розчин трамадолу на стадії (b) має концентрацію від 3 М до 0,01 М.

Частини співкристалу відповідно до винаходу являють собою добре відомі лікарські засоби з анагетичними властивостями, що іноді застосовуються протягом тривалого часу у всьому світі.



Внаслідок цього, ще однією метою даного винаходу є лікарський засіб, що містить співкристал відповідно до винаходу.

Таким чином, винахід також стосується лікарського засобу, що містить щонайменше один співкристал відповідно до винаходу, як описано вище, і необов'язково один або більше фармацевтично прийнятних ексципієнтів.

Винахід також стосується фармацевтичної композиції, яка містить терапевтично ефективну кількість співкристалу відповідно до винаходу в фізіологічно прийнятному середовищі.

Асоціація двох активних діючих начал в одному і тому ж кристалі виявляє декілька переваг. Будучи зв'язаними, вони часто поведуться як одна хімічна структурна одиниця, таким чином сприяючи лікуванню, складанню препаративних форм, дозуванню і т. д. В доповнення до цього, при тому, що і трамадол, і NSAID, подібний до коксибу, є активними анальгетиками, вказані співкристали дуже корисні при лікуванні болю, зокрема, також не втрачаючи якої-небудь активності/маси при додаванні фармакологічно некорисних протиіонів, як в солях без API. Крім того, два активних діючих начала доповнюють один одного при лікуванні, зокрема, болю, але можливо також і різних інших захворювань або симптомів. Таким чином, співкристали відповідно до винаходу комбінують велике число переваг відносно попереднього рівня техніки.

Інша перевага полягає в тому, що, як представляється, асоціація двох активних діючих начал в один незвичайний вигляд забезпечує можливість забезпечення кращої фармакокінетики/фармакодинаміки (PKPD), включаючи також краще проникнення через гематоенцефалічний бар'єр, що сприяє лікуванню болю.

Загалом, в більшості варіантів здійснення, в яких застосовуються співкристали трамадолу (наприклад, для лікування болю і т. д.), дані співкристали були б включені в зручну фармацевтичну препаративну форму або лікарський засіб. Відповідно, бажаною перевагою співкристалу трамадолу був би вияв поліпшених фармацевтичних властивостей і ознак, особливо в порівнянні з вільною основою або трамадолом гідрохлоридом. Таким чином, співкристал трамадолу відповідно до винаходу повинен бажано виявляти щонайменше одну, переважно декілька, з наступних ознак:

- мати дуже маленький розмір частинок, наприклад, від 300 мкм або менше; або
- бути і/або залишатися по суті позбавленим агломератів; або
- бути менш або не дуже гігроскопічним; або
- сприяти складанню препаративних форм контрольованого вивільнення або негайного вивільнення; або
- мати високу хімічну стійкість; або
- при введенні пацієнту
- зменшувати варіабельність вмісту в крові між індивідами і у одного індивіда; або
- виявляти високу швидкість всмоктування (наприклад, збільшувати вміст в плазмі або AUC (площа під кривою концентрації в крові); або
- виявляти високу максимальну концентрацію в плазмі (тобто,  $C_{max}$ ); або
- виявляти укорочений час до піка концентрації лікарського засобу в плазмі ( $t_{max}$ ); або
- виявляти зміни періоду напіввиведення сполуки ( $t_{1/2}$ ), залежно від того, в який бік дана зміна переважно спрямована.

Лікарський засіб або фармацевтичні композиції відповідно до даного винаходу можуть бути представлені в будь-якій формі, прийнятній для застосування у людей і/або тварин, переважно у людей, включаючи маленьких дітей, дітей більш старшого віку і дорослих, і можуть бути отримані стандартними процедурами, відомими фахівцям в даній галузі. Лікарський засіб за даним винаходом може, наприклад, вводитися парентерально, включаючи внутрішньом'язову, внутрішньоочеревинну або внутрішньовенну ін'єкцію, черезслизове або сублінгвальне застосування; або перорально, включаючи введення у вигляді таблеток, пілюль, гранул, капсул, пастилок, водних або масляних розчинів, суспензій, емульсій, аерозолів або у вигляді порошкової форми з відновленим вологовмістом рідким середовищем.

Звичайно, лікарські засоби відповідно до даного винаходу можуть містити 1-60 % мас. одного або більше співкристалів, визначених в даному описі, і 40-99 % мас. однієї або більше допоміжних речовин (добавок/ексципієнтів).

Композиції за даним винаходом можуть також вводитися місцево або за допомогою супозиторіїв.

Добове дозування для людей і тварин може варіюватися залежно від чинників, які основані на відповідних видах або інших факторах, таких як вік, стать, маса тіла або ступінь захворювання і т. д. Добове дозування для людей переважно знаходиться в діапазоні від 5 до 500 міліграм трамадолу, що підлягають введенню протягом одного або декількох прийомів на день.

Ще один аспект винаходу стосується застосування співкристалу відповідно до винаходу, як описано вище, для лікування болю, переважно гострого болю, хронічного болю, нейропатичного болю, гіпералгезії, алодинії або ракового болю, включаючи діабетичну нейропатію або

5 остеоартрит або фіброміалгію. Таким чином, винахід також стосується застосування співкристалу відповідно до винаходу, як описано вище, при отриманні лікарського засобу для лікування болю, переважно гострого болю, хронічного болю, нейропатичного болю, гіпералгезії, алодинії або ракового болю, включаючи діабетичну нейропатію або остеоартрит або

10 фіброміалгію. Ще один аспект винаходу стосується застосування співкристалу відповідно до винаходу, як описано вище, для лікування болю, переважно гострого болю, хронічного болю, нейропатичного болю, болю від сильного до помірного, гіпералгезії, алодинії або ракового болю, включаючи діабетичну нейропатію або остеоартрит, фіброміалгію; ревматоїдного артриту, анкілозуючого спондиліту, плечелопаткового періартриту або ішіасу. Таким чином, винахід також стосується застосування співкристалу відповідно до винаходу, як описано вище, при отриманні лікарського засобу для лікування болю, переважно гострого болю, хронічного болю,

15 нейропатичного болю, болю від сильного до помірного, гіпералгезії, алодинії або ракового болю, включаючи діабетичну нейропатію або остеоартрит, фіброміалгію; ревматоїдного артриту, анкілозуючого спондиліту, плечелопаткового періартриту або ішіасу. Ще один аспект винаходу стосується співкристалу відповідно до винаходу, як описано вище, для (застосування при) лікуванні болю, переважно гострого болю, хронічного болю, нейропатичного болю, гіпералгезії, алодинії або ракового болю, включаючи діабетичну нейропатію або остеоартрит або

20 фіброміалгію. Ще один аспект винаходу стосується співкристалу відповідно до винаходу, як описано вище, для (застосування при) лікування болю, переважно гострого болю, хронічного болю, нейропатичного болю, болю від сильного до помірного, гіпералгезії, алодинії або ракового болю, включаючи діабетичну нейропатію або остеоартрит, фіброміалгію; ревматоїдного артриту, анкілозуючого спондиліту, плечелопаткового періартриту або ішіасу. Переважно, ці види застосування забезпечуються в формі лікарського засобу або фармацевтичній композиції відповідно до винаходу, як описано вище.

Ще один аспект винаходу стосується співкристалу відповідно до винаходу, як описано вище, для (застосування при) лікування болю або переважно гострого болю, хронічного болю

30 (гострого і хронічного болю), нейропатичного болю, ноцицептивного болю (вісцерального і/або соматичного болю), незначного і від сильного до помірного болю, гіпералгезії, болю, пов'язаного з центральною сенсibiliзацією, алодинії або ракового болю, включаючи діабетичну нейропатію або діабетичну периферичну нейропатію і остеоартрит, фіброміалгію; ревматоїдного артриту, анкілозуючого спондиліту, плечелопаткового періартриту або ішіасу. Ще один аспект винаходу стосується застосування співкристалу відповідно до винаходу, як описано вище, для лікування болю, переважно гострого болю або переважно гострого болю, хронічного болю (гострого і

35 хронічного болю), нейропатичного болю, ноцицептивного болю (вісцерального і/або соматичного болю), незначного і від сильного до помірного болю, гіпералгезії, болю, пов'язаного з центральною сенсibiliзацією, алодинії або ракового болю, включаючи діабетичну нейропатію або діабетичну периферичну нейропатію і остеоартрит, фіброміалгію; ревматоїдного артриту, анкілозуючого спондиліту, плечелопаткового періартриту або ішіасу. Таким чином, винахід також стосується застосування співкристалу відповідно до винаходу, як описано вище, при отриманні лікарського засобу для лікування болю, переважно гострого болю, хронічного болю

40 (гострого і хронічного болю), нейропатичного болю, ноцицептивного болю (вісцерального і/або соматичного болю), незначного і від сильного до помірного болю, гіпералгезії, болю, пов'язаного з центральною сенсibiliзацією, алодинії або ракового болю, включаючи діабетичну нейропатію або діабетичну периферичну нейропатію і остеоартрит, фіброміалгію; ревматоїдного артриту, анкілозуючого спондиліту, плечелопаткового періартриту або ішіасу. Переважно, дані види застосування забезпечуються в формі лікарського засобу або фармацевтичній композиції

45 відповідно до винаходу, як описано вище.

Види застосування співкристалу відповідно до винаходу (описаного вище) або відповідний спосіб лікування (описаний нижче) переважно пов'язані з болем, включаючи ноцицептивний біль (який включає соматичний і вісцеральний біль). Дані переважні варіанти здійснення винаходу можуть бути також пов'язані з нейропатичним болем і/або з болем, пов'язаним з центральною

50 сенсibiliзацією (так званим "центральною больовим синдромом").

Види застосування співкристалу відповідно до винаходу (описаного вище) або відповідний спосіб лікування (описаний нижче) можуть бути переважно також пов'язані з гострим і хронічним болем.

Види застосування співкристалу відповідно до винаходу (описаного вище) або відповідний спосіб лікування (описаний нижче) можуть бути переважно також пов'язані з болем від незначного до помірного і до сильного болю.

Іншою метою даного винаходу є спосіб лікування болю, переважно гострого болю, хронічного болю, нейропатичного болю, гіпералгезії, алодинії або ракового болю, включаючи діабетичну нейропатію або остеоартрит або фіброміалгію, шляхом надання потребуючому цього пацієнту достатньої кількості співкристалу відповідно до винаходу, як описано вище. Іншою метою даного винаходу є спосіб лікування болю, переважно гострого болю, хронічного болю (гострого і хронічного болю), нейропатичного болю, ноцицептивного болю (вісцерального і/або соматичного болю), незначного і від сильного до помірного болю, гіпералгезії, болю, пов'язаного з центральною сенсibiliзацією, алодинії або ракового болю, включаючи діабетичну нейропатію або діабетичну периферичну нейропатію, і остеоартрит, фіброміалгію; ревматоїдного артриту, анкілозуючого спондиліту, плечелопаткового періартриту або ішіасу, шляхом надання потребуючому цього пацієнту достатньої кількості співкристалу відповідно до винаходу, як описано вище. Переважно, співкристал відповідно до винаходу надається в фізіологічно відповідній формі, як, наприклад, в формі лікарського засобу або фармацевтичної композиції відповідно до винаходу, як описано вище.

Даний винахід ілюструється нижче за допомогою наступних креслень і прикладів. Дані ілюстрації представлені виключно як приклад і не обмежують винахід.

Короткий опис креслень

Фіг. 1:

Тип порошкової рентгенівської дифракції співкристалу (рац)-трамадолу•HCl-целекоксибу (1:1).

Фіг. 2:

Аналіз DSC (диференціальною скануючою калориметрією) співкристалу (рац)-трамадолу•HCl-целекоксибу (1:1).

Фіг. 3:

TG (термогравіметричний) аналіз співкристалу (рац)-трамадолу•HCl-целекоксибу (1:1).

Фіг. 4:

Структура елементарної комірки співкристалу (рац)-трамадолу•HCl-целекоксибу (1:1), отримана аналізом SCXRD (дифракція розсіяного рентгенівського випромінювання), що показує дві молекули целекоксибу і дві молекули трамадолу.

Фіг. 5:

Показує біодоступність співкристалу (рац)-трамадолу•HCl-целекоксибу (1:1) у собак, в порівнянні з одним целекоксибом і з комбінацією обох API (суміші трамадолу і целекоксибу).

Фіг. 6:

Порівняння ефектів співкристалу (рац)-трамадолу•HCl-целекоксибу (1:1), трамадолу і целекоксибу на усунення алодинії, викликаній розрізом в задній лапі щура, після введення однієї дози (8-10 на групу). Всі дані представлені у вигляді середніх величин  $\pm$  SEM.

Фіг. 7:

Ізоболограма, що показує антиалодинічну взаємодію целекоксибу ( $ED_{50}=3,01$  мг/кг) і трамадолу ( $ED_{50}=5,28$  мг/кг) на механічну алодинію на моделі пов'язаного з розрізом післяопераційного болю у щурів. Коса лінія між x- і y віссю являє собою теоретичну додаткову лінію. Точка в середині даної лінії являє собою теоретичну додаткову точку, розраховану по окремої  $ED_{50}$ . Червона: експериментальна точка (співкристал (рац)-трамадолу•HCl-целекоксибу (1:1))  $ED_{50}$ , співвідношення молекулярної маси 1:1,27) знаходиться набагато нижче теоретичної  $ED_{50}$  (синя), що вказує на статистично вагому ( $P<0,05$ ) синергічну взаємодію.

Фіг. 8:

Порівняння ефектів співкристалу (рац)-трамадолу•HCl-целекоксибу (1:1), трамадолу і целекоксибу на усунення термічної гіпералгезії, викликаній розрізом в задній лапі щура, після введення однієї дози (8-10 на групу). Всі дані представлені у вигляді середніх величин  $\pm$  SEM.

Фіг. 9:

Ефекти співкристалу (рац)-трамадолу•HCl-целекоксибу (1:1) [правий стовпчик в кожному потрібному стовпці], трамадолу [центральный/середній стовпчик в кожному потрібному стовпці] і целекоксибу [лівий стовпчик в кожному потрібному стовпці], введених внутрішньоочеревинно через 4,5 год. після індукції карагінаном ( $n=8-10$  на дозову групу), на рухому поведінку щурів з моноартритом, виміряну ходьбою по CBMS через 30 хв після введення лікарських засобів.

ПРИКЛАДИ

Приклад 1: співкристал (рац)-трамадолу•HCl-целекоксибу (1:1)

Спосіб отримання співкристалу (рац)-трамадолу•HCl-целекоксибу (1:1):

Приклад 1а: (отримання розмелюванням зі сприянням розчинника)

У 5-мілілітровий реактор з нержавіючої сталі з кульовим млином з двома стальними кулями розміром 7 мм завантажували (рац)-трамадол гідрохлорид (48 мг, 0,16 ммоль), целекоксиб (61 мг, 0,16 ммоль, 1 екв.) і 1 краплю метилізобутилкетону. Вміст реактора перемішували при 30 Гц протягом 45 хвилин. Сліди розчинника видаляли у вакуумі, отримуючи співкристал (рац)-трамадолу•HCl-целекоксибу (1:1), у вигляді білої твердої речовини (кількісний вихід 109 мг).

Приклад 1b: (великомасштабне отримання за допомогою кристалізації)

У тригорлову колбу ємністю 1 л, обладнану механічною мішалкою, лійкою для додавання і охолоджувачем, що містить трамадол•HCl (26,54 г, 88,5 ммоль) і целекоксиб (33,74 г, 88,5 ммоль, 1 екв.), додавали 122 мл етанолу. Отриману суспензію кип'ятили в посудині зі зворотним холодильником (до повного розчинення). До розчину повільно додавали циклогексан (203 мл), продовжуючи кип'ятіння (час додавання 20 хв), і потім розчин повільно охолоджували до кімнатної температури при перемішуванні. У розчин вносили затравку при 55 °С формою, отриманою в прикладі 1а, і починалася кристалізація. Суміш охолоджували протягом 2 год. при 0 °С.

Білу тверду речовину відділяли фільтрацією через металокерамічну лійку n°3 і промивали сумішшю розчинника при 0-5 °С (1 об., 60 мл, (0,6:1) EtOH/циклогексан). Після сушіння протягом 2 днів при кімнатній температурі у вакуумі, співкристал (рац)-трамадолу•HCl-целекоксибу (1:1) отримували у вигляді білої твердої речовини (54,6 г, вихід 91 %).

#### ХАРАКТЕРИСТИКА СПІВКРИСТАЛУ:

Співкристал (рац)-трамадолу•HCl-целекоксибу (1:1), отриманий відповідно до прикладу 1, повністю характеризували <sup>1</sup>H-ЯМР, FTIR (трансформацією Фур'є інфрачервоного спектра), порошковою рентгенівською дифракцією, DSC і TG (див. Фіг. 1-3).

Тип порошкової рентгенівської дифракції (PXRD) співкристалу (рац)-трамадолу•HCl-целекоксибу (1:1): (див. Фіг. 1):

Аналіз PXRD виконували з використанням дифрактометра Philips X'Pert випромінюванням Cu K<sub>α</sub> в геометрії Бреґґа-Брентано. Система обладнана моно-двовимірним, багатосмуговим детектором в реальному масштабі часу. Параметри вимірювання були наступними: діапазон 2θ складав від 3° до 40° при швидкості сканування 8,8° на хвилину (див. Фіг. 1). Піки, виражені в кутах 2θ і величини d детально описані в таблиці 1:

Таблиця 1

Перелік вибраних піків, отриманих порошковою рентгенівською дифракцією співкристалу (рац)-трамадолу•HCl-целекоксибу (1:1)

Кут 2θ <sup>1</sup>	Величина d (Å)	Відносна інтенсивність %	Кут 2θ <sup>1</sup>	Величина d (Å)	Відносна інтенсивність %
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

Перелік вибраних піків, отриманих порошковою рентгенівською дифракцією співкристалу (рац)-трамадолу•HCl-целекоксибу (1:1)

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			

<sup>1</sup>Величини 2 $\theta$  отримували з використанням випромінювання міді (Cu<sub>K $\alpha$</sub>  1,54060Å)

<sup>1</sup>H- ЯМР спектр співкристалу (рац)-трамадолу•HCl і целекоксибу (1:1):

Аналізи протонного ядерного магнітного резонансу реєстрували в метанолі-d<sub>4</sub> на спектрометрі Varian Mercury 400, обладнаному широкосмуговим зондом АТВ 1H/19F/X 5 мм. Спектри отримували, розчиняючи 5-19 мг зразки в 0,6 мл збагаченого дейтерієм розчинника.

<sup>1</sup>H-ЯМР спектр (в d<sub>4</sub>-метанолі при 400 МГц)  $\delta$  показує піки при 7,97-7,90 (м, 2H); 7,53-7,46 (м, 2H); 7,30 (т, J=8,0 Гц, 1H); 7,22-7,14 (м, 4H); 7,12-7,09 (м, 1H); 7,07 (д, J=7,8 Гц, 1H); 6,90 (с, 1H); 6,83 (дд, J=2,7 Гц, J=8,2 Гц, 1H); 3,80 (с, 3H); 2,98 (дд, J=9,0 Гц, J=13,3 Гц, 1H); 2,75-2,60 (м, 8H); 2,35 (с, 3H); 2,28-2,18 (м, 1H); 2,00-1,46 (м, 8H) м.д.

FT-IR спектр співкристалу (рац)-трамадолу•HCl і целекоксибу (1:1):

Спектри FTIR реєстрували, використовуючи апарат Thermo Nicolet Nexus 870 FT-IR, обладнаний системою роздільника пучка KBr, He-Ne лазером 35 мВт як джерелом збудження і детектором DTGS KBr. Спектри отримували в 32 сканах при розділенні 4 см<sup>-1</sup>.

Зразок (гранула KBr) виявляє трансформацію Фур'є інфрачервоного спектра зі смугами поглинання на 3481,6 (м), 3133,5 (м), 2923,0 (м), 2667,7 (м), 1596,0 (м), 1472,4 (м), 1458,0 (м), 1335,1 (м), 1288,7 (м), 1271,8 (м), 1168,7 (с), 1237,3 (м), 1168,7 (с), 1122,6 (с), 1100,9 (м), 1042,2 (м), 976,8 (м), 844,6 (м), 820,1 (м), 786,5 (м) 625,9 (м) см<sup>-1</sup>.

Аналіз DSC співкристалу (рац)-трамадолу•HCl і целекоксибу (1:1) (див. Фіг. 2):

Аналізи DSC реєстрували апаратом Mettler DSC822<sup>e</sup>. Зразок 1,6230 мг відважували в алюмінієвий тигель ємністю 40 мкл з кришкою з дуже маленьким отвором і нагрівали в атмосфері азоту (50 мл/хв), зі швидкістю 10 °C/хв від 30 до 200 °C.

Новий тип кристала за даним винаходом відрізняється тим, що ендотермічний гострий пік, відповідний точці плавлення, має початок при 164,44 °C (ентальпія злиття -93,56 Дж/г), виміряний аналізом DSC (10 °C/хв) (див. Фіг. 9).

TG аналіз співкристалу (рац)-трамадолу•HCl і целекоксибу (1:1) (див. Фіг. 3):

Термогравіметричні аналізи реєстрували в термогравіметричному аналізаторі Mettler TGA/SDTA851<sup>e</sup>. Зразок 3,0560 мг відважували в галуновий тигель ємністю 70 мкл з кришкою з маленьким отвором і нагрівали зі швидкістю 10 °C/хв від 30 до 200 °C в атмосфері азоту (50 мл/хв).

TG аналіз кристалічної форми відповідно до винаходу показує незначну втрату маси від 30 до 200 °C.

Аналіз XRD одиночного кристала співкристалу (рац)-трамадолу•HCl і целекоксибу (1:1) (див. Фіг. 4):

Структуру кристала визначали за даними рентгенівської дифракції одиночного кристала. Використану безбарвну призму (0,33×0,16×0,11 мм) отримували в результаті кристалізації розчину з внесеною затравкою в гептані і IPA в еквімолярних кількостях (рац)-трамадолу гідрохлориду і целекоксибу.

Аналіз виконували при кімнатній температурі, використовуючи дифрактометр Bruker Smart Apex з монохроматованим графітом випромінюванням K $\alpha$  Mo, обладнаний детектором CCD (детектором із зарядовим зв'язком). Дані отримували з використанням  $\phi\chi\omega$  (в межах площини) і  $\omega$  (під кутом падіння) сканів (використовувана програма: SMART 5.6). Не спостерігали значного спаду величин стандартної інтенсивності. Застосовували редукцію даних (корекцію Лоренца і поляризаційну корекцію) і корекцію поглинання (використана програма: SAINT 5.0).

Структуру визначали прямими способами і проводили уточнення методом оцінки мінімального квадратичного відхилення  $F_o^2$  від всіх вимірних величин інтенсивності (використана програма: SHELXTL-NT 6.1). Всі не водневі атоми були уточнені параметрами анізотропічного зміщення. Дані по кристалу і уточнення структури співкристалу (рац)-трамадолу-целекоксибу (1:1) представлені нижче в таблиці 2.

Найбільш релевантні структурні дані аналізу  
SCXRD співкристалу (рац)-трамадолу-целексибу (1:1)

Система кристала	Орторомбічна
Просторова група	Pna2 <sub>1</sub>
a(Å)	11,0323(7)
b(Å)	18,1095(12)
c(Å)	17,3206(12)
Об'єм (Å <sup>3</sup> )	3460,5(4)
Z	4
D розрах. (Mg/m <sup>3</sup> )	1,308
Число відображень	8336
Відображення з I > 2σ(I)	5240
Відображення I > 2σ(I)	0,0584

Структура кристала зображена на Фіг. 4 (показана тільки половина вмісту елементарної комірки, атоми водню були опущені для ясності; використана програма: Mercury 2.2, C.F. Macrae, I.J. Bruno, J.A. Chisholm, P.R. Edgington, van de Streek and P.A. Wood, J. Appl. Cryst, 41, 2008, 466-470).

Імітація XRPD дифрактограми за даними одного кристала дає діаграму, майже ідентичну експериментальній діаграмі, представленої вище.

Приклад 1с: Визначення біодоступності співкристалу (рац)-трамадолу•HCl-целексибу (1:1) (у собак)

Метою було вимірювання впливу плазми на (рац)-трамадол•HCl і целекоксиб у собак за допомогою визначення AUC співкристалу (рац)-трамадолу•HCl-целексибу (1:1) за даним винаходом і порівняння її з кожним активним діючим началом співкристалу і фіксованою комбінацією двох активних діючих начал.

Біодоступність співкристалу (рац)-трамадолу•HCl-целексибу порівнювали з показниками біодоступності, отриманими після введення (рац)-трамадолу•HCl плюс целекоксибу, комбінованого або роздільного, собакам-біглям (3 самцям і 3 самицям) пероральним шляхом. Продукти з еквівалентним розміром частинок вводили перорально у вигляді капсул на рівні дози 10 мг/кг співкристалу (у вигляді основи) і на еквівалентному рівні дози порівнюваних препаратів (4,1 мг трамадолу/кг, 5,9 мг целексибу/кг). Кров брали у собак в наступні точки часу: перед введенням, і через 15 і 30 хв; 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 4,5, 5, 6, 8 і 24 год. після введення. Плазму відділяли центрифугуванням, очищали SPE (екстракцією з твердої фази), і рівні в плазмі визначали LC-MS-MS (рідинною хроматографією-мас спектрометрією). Фармакокінетичні параметри розраховували з використанням некомпартментального фармакокінетичного аналізу.

Результати показали збільшення впливу целексибу, коли вводився співкристал (рац)-трамадолу•HCl-целексибу, в порівнянні з одним целекоксибом і комбінацією обох API (суміші трамадолу і целексибу) (див. Фіг. 5).

Приклад 1d: Впливи на механічну алодинію і термічну гіпералгію на моделі післяопераційного болю у щурів

Метою даного дослідження була оцінка аналгетичної ефективності і активності співкристалу (рац)-трамадолу•HCl-целексибу (1:1), трамадолу і целексибу на щурячій моделі післяопераційного болю після розрізу лапи. Після підшовного розрізу у щурів виявлялося зниження порогів реакції на температуру (термічна гіперчутливість) і градуйоване подразнення щетинками фон Фрея (механічна гіперчутливість) (Brennan et al., Pain 1996, 64, 493).

Для оцінки надійності ефективності і активності тестованих сполук використовували два різних поведінкових аналізи: тактильну алодинію з використанням парадигми підйому і опускання при подразненні щетинками фон Фрея і термічну гіпералгію з використанням аналізу підшовного тесту (Hargreaves et al., Pain 1988, 32, 77).

Експериментальна структура:

Тварини

Самців щурів Wistar (120-160 г, Harlan, Italy) утримували в кондиціонованому приміщенні протягом щонайменше 5 днів перед тестуванням. Доступ до корму і води не обмежували до часу тестування.

Введення препаратів тваринам

Всім щурам внутрішньоочеревинно вводили співкристал (рац)-трамадолу•HCl-целекоксибу (1:1) або кожний засіб окремо, розчинені в суспензії 0,5 % гідроксипропілметилцелюлози в дистильованій воді. Об'єм, що вводиться, становив 10 мл/кг. Антигіпералгезичну або антиалодінічну реакцію тварини в подальшому оцінювали через 60 хв після введення препарату.

#### Операція

Щурів наркотизували 3 % ізофлураном для ветеринарного застосування, використовуючи випарник Ohmeda і камеру для анестезії. Анестезію підтримували протягом хірургічної операції за допомогою трубки, яка спрямовує пари ізофлурану в ніс тварини. Після наркотизації щурів їх укладали в положенні лежачи на спині, і їх праві задні лапи очищали спиртом. Потім скальпелем № 23 виконували подовжній розріз довжиною 1 см через шкіру і фасцію підошовну поверхні лапи, починаючи в 0,5 см від проксимального краю п'ятки і продовжуючи у бік пальців стопи. Тому, були пошкоджені і поверхневі (шкіра), і глибокі (м'язи) тканини і нерви. Нарешті, шкіру лапи зашивали шовною ниткою з плетеного шовку (3.0), і рану очищали повідомом.

Оцінка аналгетичної активності при післяопераційному болю у щурів

Препарати випробовували через 4 години після операції (підошовного розрізу); через 60 хвилин після введення продукту, оцінювали два поведінкових підсумкових показники: термічну гіперчутливість або гіпералгезію і механічну гіперчутливість або алодинію.

Оцінка термічної гіперчутливості (гіпералгезії) при післяопераційному болю у щурів

Гіперчутливість або гіпералгезію оцінювали вимірюванням реакції на термічний подразник з використанням апарату Харгрівса (підошовний тест Ugo Basile), який селективно підіймає температуру окремої лапи (Dirig, et al., J Neurosci Methods, 1997, 76, 183). Тварин вміщували в метакрилатні клітини вказаного апарату, що мають прозору підлогу. Період акліматизації всередині кліток становив приблизно 10 хвилин. Термічний подразник надходив від лампи, що рухається під прозорою підлогою, і подавався на обидві лапи з мінімальним інтервалом 1 хв перед обома подразненнями, щоб уникнути поведінку навчання. Щур міг вільно обсмикнути лапу при відчутті дискомфорту (болю), викликаного теплом, яке виходить від лампи; потім її вимикали, і час латентності до реакції відсмикування лапи реєстрували в секундах. Щоб уникнути травмування лапи тварини, лампа автоматично вимикалася через 32 секунди. Гіпералгезія визначається як знижена латентність реакції, в порівнянні з латентністю у тварини, що отримувала носій, і аналгетичний ефект тестованої сполуки спостерігається у вигляді (часткового) відновлення латентності в напрямку нормального значення (Dirig, et al., J. Pharmacol Expt Therap. 1998, 285, 1031).

Оцінка механічної гіперчутливості (алодинії) при післяопераційному болю у щурів

Механічну алодинію тестували з використанням щетинок фон Фрея. Тварин вміщували в метакрилатні циліндри і на підняту поверхню з металевою сітчастою підлогою, перфорованою для прикладання щетинок. Після періоду акліматизації приблизно 30 хвилин всередині циліндрів, подразнювали обидві задні лапи (пошкоджену і не пошкоджену лапу, причому остання служила як контроль), починаючи зі щетинки, що надає найслабший вплив (0,4 г) і досягаючи прикладання щетини з силою впливу 15 г. Реакція тварини на біль виявлялася відсмикуванням лапи внаслідок хворобливого подразника, викликаного щетинкою. Реєстрували поріг тиску (сили в грамах), що спричиняє відсмикування лапи. Аналгетичний ефект тестованої сполуки спостерігається у вигляді (часткового) відновлення порога в напрямку нормального рівня.

#### Аналіз синергічного ефекту

Синергічна взаємодія між трамадолом і целекоксибом визначали аналізом ізоболограми, як описано R. J. Tallarida, et al., Life Sci., 1989, 45, 947. Дана процедура включає визначення загальної кількості в суміші, яка необхідна для отримання специфічного синергічного антигіпералгезичного ефекту на рівні 50 % дози (тобто, ED<sub>50</sub> або Zmix) і відповідної загальної кількості, яка очікувалася б в умовах простої адитивності (ED<sub>50</sub> add або Zadd). Коли встановлюється, що Zmix < Zadd для певного фіксованого співвідношення, то ця композиція надає синергічний антигіпералгезивний ефект. Величини і ED<sub>50</sub> mix, і ED<sub>50</sub> add являють собою випадкові величини. ED<sub>50</sub> mix визначається по кривій залежності реакції від дози для певного фіксованого співвідношення компонентів; ED<sub>50</sub> add розраховується по величинах ED<sub>50</sub> для окремих лікарських засобів. Потім Zmix порівнюється з Zadd з використанням t-критерію Стюдента.

#### Результати:

У даному дослідженні отримували залежність реакції від дози співкристалу (рац)-трамадолу•HCl-целекоксибу (1:1), трамадолу і целекоксибу (внутрішньоочеревинний шлях).

Механічну алодинію і термічну гіперчутливість використовували як поведінковий підсумок. Всі лікарські засоби викликали повну ефективність, коли проводилася оцінка механічної алодинії.

Результати, отримані по впливу на механічну алодинію для співкристалу (рац)-трамадолу•HCl-целекоксибу (1:1), трамадолу і целекоксибу, вираженому у вигляді ED<sub>50</sub>, показані в таблиці 3 і на Фіг. 6, тоді як на Фіг. 7 показана ізоболограма антиалодинічної взаємодії целекоксибу (ED<sub>50</sub>=3,01 мг/кг) і трамадолу (ED<sub>50</sub>=5,28 мг/кг) на механічну алодинію на даній моделі післяопераційного болю. На Фіг. 8 показані результати, отримані при вивченні впливу співкристалу (рац)-трамадолу•HCl-целекоксибу (1:1), трамадолу і целекоксибу, вираженого у вигляді ED<sub>50</sub>, при викликаній розміром термічної гіпералгезії в задній лапі щурів. Співкристал (рац)-трамадолу•HCl-целекоксибу (1:1) був більш активний, ніж трамадол і целекоксиб.

Таблиця 3

ED<sub>50</sub> (мг/кг) кожного тестованого лікарського засобу, отримана після корекції на механічну алодинію і термічну гіпералгезію на моделі післяопераційного болю після розрізу лапи у щурів

		ED <sub>50</sub>		
		Целекоксиб	Трамадол	Співкристал
Поведінковий підсумок	Механічна алодинія	3,03	5,41	2,04
	Термічна гіпералгезія	2,35*	8,3	2,26

\* E<sub>max</sub>=47,53 %

Ізоболограма Фіг. 7 показує антиалодинічну взаємодію целекоксибу (ED<sub>50</sub>=3,01 мг/кг) і трамадолу (ED<sub>50</sub>=5,28 мг/кг) в ефекті на механічну алодинію на моделі післяопераційного болю при розрізі лапи у щурів. Коса лінія між осями x- і y являє собою теоретичну адитивну лінію. Точка в середині даної лінії являє собою теоретичну адитивну точку, розраховану по окремих ED<sub>50</sub>. Сіра: експериментальна точка (ED<sub>50</sub> співкристалу (рац)-трамадолу•HCl-целекоксибу (1:1), співвідношення молекулярної маси 1:1,27) лежить набагато нижче теоретичної ED<sub>50</sub> (чорна), вказуючи на статистично вагому (P<0,05) синергічну взаємодію.

Як показано на Фіг. 8, трамадол і співкристал (рац)-трамадолу•HCl-целекоксибу (1:1) аналогічно виявили повну ефективність, коли використовували термічну гіпералгезію, хоча целекоксиб викликав лише часткову реакцію (E<sub>max</sub>: 45 %). Співкристал (рац)-трамадолу•HCl-целекоксибу (1:1) був явно активніший, ніж трамадол (ED<sub>50</sub> трамадолу: 8,3 мг/кг в порівнянні з ED<sub>50</sub> співкристалу (рац)-трамадолу•HCl-целекоксибу (1:1): 2,26 мг/кг) по даному параметру, свідчаючи про наявність явного синергічного ефекту. Аналіз ізоболограми для даного поведінкового підсумку не підходив в зв'язку з граничним ефектом целекоксибу (45 %).

#### Висновок

Співкристал (рац)-трамадолу•HCl-целекоксибу (1:1), введений внутрішньоочеревинно, діє синергічно для інгібування як механічної алодинії, так і термічної гіпералгезії на моделі післяопераційного болю при розрізі лапи щурів.

Приклад 1е: Впливи на механічну алодинію і викликаний рухом біль на моделі гострого моноартриту у щурів

У даному дослідженні впливи співкристалу (рац)-трамадолу•HCl-целекоксибу (1:1), трамадолу і целекоксибу на механічну алодинію і викликаний рухом біль оцінювали на моделі гострого моноартриту у щурів. Викликаний рухом біль оцінювали комп'ютеризованою системою поведінкового моніторингу (CBMS). Використання даного способу оцінки викликаним болем адаптації ходи разом з методологією фон Фрея для оцінки викликаного болю дає кращу і більш надійну картину болю, який відчувається твариною.

У щурячій карагінановій моделі використовується пов'язаний із запаленням біль після ін'єкції в колінний суглоб (моноартритична модель). Метою даного дослідження була оцінка аналгетичної ефективності і активності трамадолу, целекоксибу і співкристалу (рац)-трамадолу•HCl-целекоксибу (1:1) в зменшенні пов'язаної з болем поведінки у щурів з моноартритом, викликаній ін'єкцією 300 мкг карагінану в правий колінний суглоб. CBMS використовували для оцінки ходи, пов'язаної зі змінами через 5 годин після ін'єкції карагінану і через 30 хв. після введення лікарських засобів. Дефіцит ходи спостерігався в різних параметрах CBMS, згрупованих в: статику (площа сліду лапи, довжина сліду лапи, ширина сліду лапи), динаміку (стояння, розгойдування) і координацію (фазова дисперсія). Механічну алодинію



вимірювали щетинками фон Фрея через 15 хвилин після аналізу ходи CBMS. У даному дослідженні, ефекти співкристалу (рац)-трамадолу•HCl-целекоксибу (1:1), трамадолу і целекоксибу оцінювали в зв'язку з їх звичайним призначенням з приводу болю від помірного до сильного, пов'язаного з пошкодженням або запаленням в клініці.

5 Структура експерименту:

Тварини

Самців щурів Wistar (225-250 г, Charles River Laboratories) утримували в кондиціонованому приміщенні. До часу тестування корм і вода забезпечувалися тваринам без обмеження.

Введення препаратів тваринам

10 Всім щурам внутрішньоочеревинно вводили співкристал (рац)-трамадолу•HCl-целекоксибу (1:1) або кожний засіб трамадол гідрохлорид і целекоксиб окремо, розчинені в суспензії 0,5 % гідроксипропілметилцелюлози в дистильованій воді. Об'єм, що вводиться, становив 2 мл/кг. Реакцію тварини на лікарський засіб потім оцінювали через 30 і 45 хв після введення лікарського засобу (відповідно для CBMS і тесту фон Фрея).

15 Моноартрит колінного суглоба, викликаного внутрішньосуглобовою ін'єкцією карагінану

Запалення суглоба викликали карагінаном (Sigma Chemical, St. Louis, MO), ін'єктованим черезшкірно з використанням голки калібру 30 через піднадколінну зв'язку в порожнину правого колінного суглоба (300 мкг, 40 мкл) при короткочасній анестезії тварини ізофлураном (3 %) (IsoFlo®, Abbott-Estevé, Barcelona, Spain).

20 Оцінка викликаного болем адаптації ходи способом CBMS

Докладний аналіз ходи виконували на рухомих щурах з використанням способу CBMS. Коротко, світло від флуоресцентної трубки посиляється через скляну пластину. Світлові промені повністю відбиваються всередину. Як тільки що-небудь, наприклад, лапа щура, знаходиться в контакт з склянкою поверхнею, то світло відбивається донизу. Це приводить до контрастного зображення чіткого сліду лапи. Весь хід дослідження реєструється за допомогою камери, розміщеної під склянкою пластиною.

У даному дослідженні, аналізували наступні параметри, пов'язані з одиночними лапами:

- Площа сліду лапи (виражена в мм<sup>2</sup>): Даний параметр описує загальну площу підлоги, з якою контактує лапа під час фази розташування лап.

30 - Максимальна площа контакту (виражена в мм<sup>2</sup>): Максимальна площа контакту описує площу лапи, що контактувала в момент максимального контакту з площею підлоги, під час розташування лапи.

- Ширина сліду лапи (виражена в мм): Вона являє собою показник ширини площі сліду лапи.

- Довжина сліду лапи (виражена в мм): Це показник довжини площі сліду лапи.

35 - Стояння (виражене в сек): Являє собою тривалість в секундах контакту лапи зі склянкою пластиною.

- Розгойдування (виражене в сек): Являє собою тривалість в секундах відсутності контакту лапи зі склянкою пластиною.

40 - Швидкість розгойдування (виражена в м/сек): Представляє швидкість (одиниця відстані/секунди) руху лапи під час розгойдування. Даний параметр розраховується по довжині кроків і тривалості розгойдування.

- Робочий цикл (%): Він виражає стояння у вигляді процентної частки крокового циклу.

- Індекс положення: Являє собою показник швидкості, з якою лапа втрачає контакт зі склянкою пластиною.

45 - Максимальний контакт при (виражений в секундах): Являє собою час в секундах з моменту початку циклу, в який лапа забезпечує максимальний контакт зі склянкою пластиною. Його можна розглядати як точку, в якій фаза гальмування перетворюється в фазу просування під час стояння.

Оцінка механічної гіперчутливості (алодинії) у щурів з моноартритом

50 Механічну алодинію тестували з використанням щетинок фон Фрея: Тварин вміщували в метакрилатні циліндри на підняту поверхню з металевою сітчастою підлогою, перфорованою для прикладання щетинок. Після періоду акліматизації приблизно 15 хвилин всередині циліндрів, роздратовували обидві задні лапи (пошкоджену і не пошкоджену лапу, причому остання служила як контроль), починаючи зі щетинки, що надає найслабший вплив (0,4 г) і досягаючи прикладання щетини з силою впливу 15 г. Реакція тварини на біль виявлялася відсмикуванням лапи внаслідок хворобливого подразника, викликаного щетинкою. Реєстрували поріг тиску (сили в грамах), що спричиняє відсмикування лапи. Аналгетичний ефект тестованої сполуки спостерігається у вигляді (часткового) відновлення порога в напрямку нормального рівня.

60 Результати:

Артрит, викликаний ін'єкцією карагінану (CAR) в гомілковостопний суглоб спричиняв зміну декількох параметрів, які описують тип ходьби щурів, що вказує на небажання користуватися лапою, підданою ін'єкції. Зміни ходи після ін'єкції CAR інгібувались целекоксибом, трамадолом і співкристалом (рац)-трамадолу•HCl-целекоксибу (1:1) (Фіг. 9).

Отримані результати показали, що введення співкристалу (рац)-трамадолу•HCl-целекоксибу (1:1) викликало більш виражені сприятливі ефекти (відносно окремого введення трамадолу і целекоксибу) на різні пов'язані з CBMS параметри, включаючи: площа сліду лапи, довжина сліду лапи, максимальна площа контакту, індекс положення і фазова дисперсія.

На Фіг. 9 показані ефекти співкристалу (рац)-трамадолу•HCl-целекоксибу (1:1) [правий стовпчик в кожному потрібному стовпці], трамадолу [центральный/середній стовпчик в кожному потрібному стовпці] і целекоксибу [лівий стовпчик в кожному потрібному стовпці], введених внутрішньоочеревинно через 4,5 год. після індукції карагінаном (n=8-10 на дозову групу), на рухому поведінку щурів з моноартритом, виміряну ходьбою по CBMS через 30 хв після введення лікарських засобів. Як відмічено вище, співкристал вводили в дозі 20 мг/кг, і (рац)-трамадол•HCl або целекоксиб вводили окремо в дозі, відповідній тій, в якій він присутній в співкристалі. Площа сліду лапи (виражена в мм<sup>2</sup>) описує загальну площу підлоги, з якою контактує лапа під час фази розташування лапи. Максимальна площа контакту описує площу лапи, що контактує в момент максимального контакту лапи з підлогою, під час розташування лапи на підлозі. Довжина сліду лапи являє собою показник довжини площі сліду лапи. Стояння являє собою тривалість в секундах контакту лапи зі скляною пластиною. Індекс положення являє собою показник швидкості, з якою лапа втрачає контакт зі скляною пластиною. Швидкість розгойдування являє собою швидкість (одиниця відстані/секунди) руху лапи під час розгойдування. Даний параметр розраховується по довжині кроків і тривалості розгойдування. Максимальний контакт при являє собою час в секундах з моменту початку циклу, в який лапа забезпечує максимальний контакт зі скляною пластиною. Його можна розглядати як точку, в якій фаза гальмування перетворюється в фазу просування під час розташування. Пояс фазової дисперсії являє собою параметр координації рухів між кінцівками при використанні часових співвідношень між кроками двох різних лап. Всі дані представлені у вигляді середніх величин  $\pm$  SEM. \*  $p < 0,05$  співкристалу (рац)-трамадолу•HCl-целекоксибу (1:1) в порівнянні з трамадолом; #  $p < 0,05$  співкристалу (рац)-трамадолу•HCl-целекоксибу (1:1) в порівнянні з целекоксибом.

#### Висновок

Співкристал (рац)-трамадолу•HCl-целекоксибу (1:1) забезпечував сприятливий ефект, що перевершує ефект окремих тестованих лікарських засобів при різних викликаних болем змінах ходи на щурячій моделі болю при гострому моноартриті.

#### ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Співкристал, що містить трамадол або у вигляді вільної основи, або у вигляді фізіологічно прийнятної солі, і щонайменше один коксіб.
2. Співкристал за п. 1, де коксіб вибирають таким чином, що при порівнянні або з одним трамадолом, або із сумішшю трамадолу і відповідного коксибу як активного засобу (засобів):
  - збільшується розчинність співкристала; i/або
  - збільшується реакція на дозу співкристала; i/або
  - збільшується ефективність співкристала; i/або
  - збільшується розчинення співкристала; i/або
  - збільшується біодоступність співкристала; i/або
  - збільшується стійкість співкристала; i/або
  - зменшується гігроскопічність співкристала; i/або
  - зменшується різноманітність форми співкристала; i/або
  - модулюється морфологія співкристала.
3. Співкристал за будь-яким з пп. 1 або 2, де NSAID вибраний з:
  - целекоксибу,
  - еторикоксибу,
  - луміракоксибу,
  - парекоксибу,
  - рофекоксибу,
  - вальдекоксибу або
  - цимікоксибу.
4. Співкристал за будь-яким з пп. 1-3, де трамадол являє собою (-)-трамадол або (+)-трамадол або його сіль.

5. Співкристал за будь-яким з пп. 1-4, де коксіб являє собою целекоксіб або його сіль.

6. Співкристал за п. 5, вибраний з:

- співкристала, що містить (рац)-трамадол або у вигляді вільної основи, або у вигляді фізіологічно прийнятної солі, і целекоксіб;

5 - співкристала, що містить (+)-трамадол або у вигляді вільної основи, або у вигляді фізіологічно прийнятної солі, і целекоксіб;

- співкристала, що містить (-)-трамадол або у вигляді вільної основи, або у вигляді фізіологічно прийнятної солі, і целекоксіб; або переважно

- співкристала, що містить (рац)-трамадол•HCl і целекоксіб.

10 7. Співкристал за будь-яким з пп. 1-6, що містить (рац)-трамадол•HCl і целекоксіб.

8. Співкристал за п. 7, де співвідношення між (рац)-трамадолом•HCl і целекоксібом становить 1:1.

9. Співкристал за п. 8, що містить (рац)-трамадол•HCl і целекоксіб в молекулярному співвідношенні 1:1, який **відрізняється** тим, що показує тип порошкової рентгенівської дифракції з піками [2 $\theta$ ] на 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 і 37,2 [°], де величини 2 $\theta$  отримані з використанням опромінення міді (Cu $_{K\alpha 1}$ , 54060 Å).

15 10. Співкристал за п. 8, що містить (рац)-трамадол•HCl і целекоксіб в молекулярному співвідношенні 1:1, який **відрізняється** тим, що показує тип трансформації Фур'є інфрачервоних спектрів з смугами поглинання при 3481,6 (м), 3133,5 (м), 2923,0 (м), 2667,7 (м), 1596,0 (м), 1472,4 (м), 1458,0 (м), 1335,1 (м), 1288,7 (м), 1271,8 (м), 1168,7 (с), 1237,3 (м), 1168,7 (с), 1122,6 (с), 1100,9 (м), 1042,2 (м), 976,8 (м), 844,6 (м), 820,1 (м), 786,5 (м) 625,9 (м) см<sup>-1</sup>.

20 11. Співкристал за п. 8, що містить (рац)-трамадол•HCl і целекоксіб в молекулярному співвідношенні 1:1, який **відрізняється** тим, що має орторомбоподібну елементарну комірку з наступними розмірами:

a=11,0323(7) Å,

b=18,1095(12) Å,

c=17,3206(12) Å.

30 12. Співкристал за п. 8, що містить (рац)-трамадол•HCl і целекоксіб в молекулярному співвідношенні 1:1, який **відрізняється** тим, що ендотермічний гострий пік, що відповідає точці плавлення, має початок при 164 °C.

13. Спосіб отримання співкристала за п. 1, що включає стадії:

35 (а) розчинення або суспендування коксibu в розчиннику; необов'язково нагрівання розчину або дисперсії до температури, вищої, ніж температура навколишнього середовища, і нижчої, ніж точка кипіння розчину або дисперсії;

(b) розчинення разом або після, або перед стадією (а) трамадолу або у вигляді вільної основи, або у вигляді солі в розчиннику, необов'язково в комбінації зі стадією (а), розчиненням трамадолу вже разом з коксibом на стадії (а);

40 (с) необов'язково додавання розчину, отриманого на стадії (b), до розчину, отриманого на стадії (а), і змішування їх;

(d) необов'язково додавання розчинника до розчину стадії (а), (b) або (с) і змішування їх;

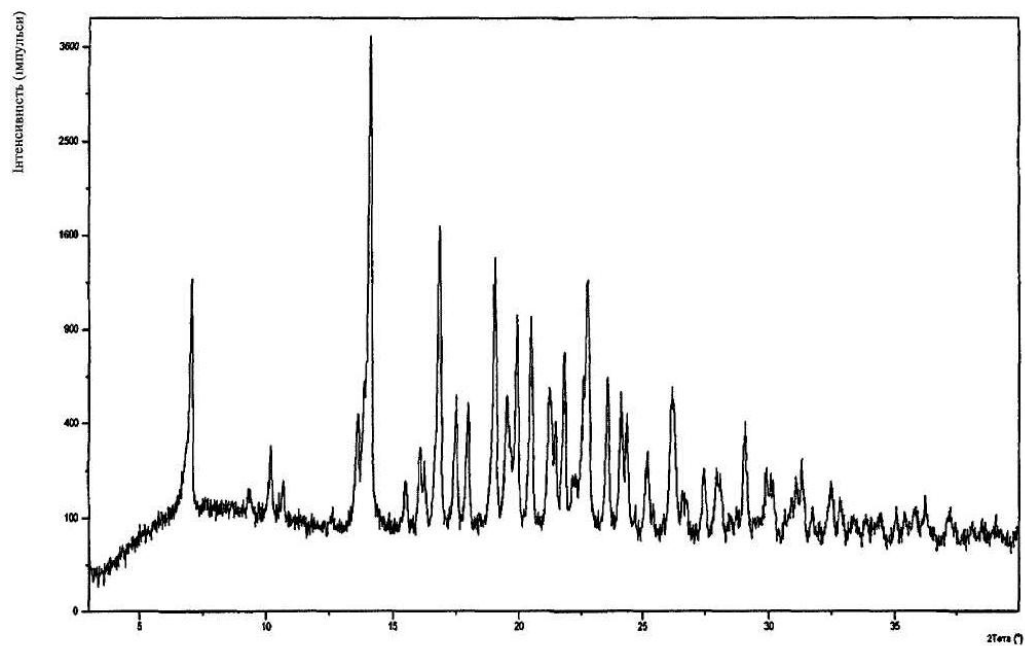
(е) охолодження суміші розчину/дисперсії, отриманої на стадії (а), (b), (с) або (d), до температури навколишнього середовища або нижчої;

45 (f) необов'язково випарювання частини або всього розчинника; і

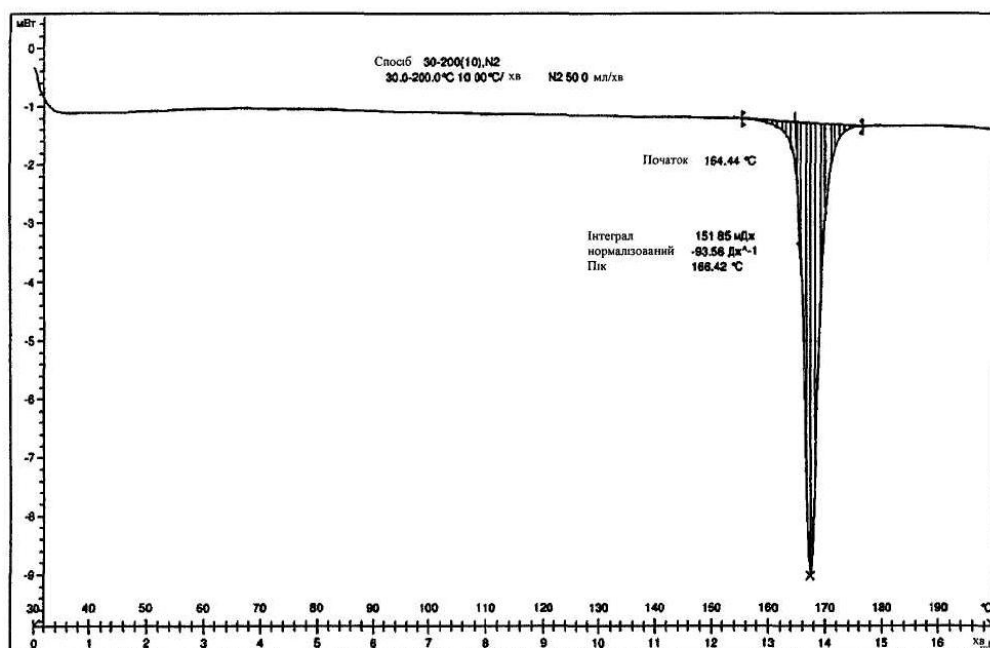
(g) відділення фільтрацією отриманих співкристалів.

14. Фармацевтична композиція, що містить терапевтично ефективну кількість співкристала за будь-яким з пп. 1-12 в фізіологічно прийнятному середовищі.

50 15. Співкристал за будь-яким з пп. 1-12 для лікування болю, переважно гострого болю, хронічного болю, нейропатичного болю, ноцицетивного болю, незначного і від сильного до помірного болю, гіпералгезії, болю, пов'язаного з центральною сенсibiliзацією, алодинії або ракового болю, включаючи діабетичну нейропатію або діабетичну периферичну нейропатію і остеоартрит, фіброміалгію; ревматоїдного артрити, анкілозуючого спондиліту, плечолопаткового періартрити або ішіасу.



Фіг. 1



Фіг. 2

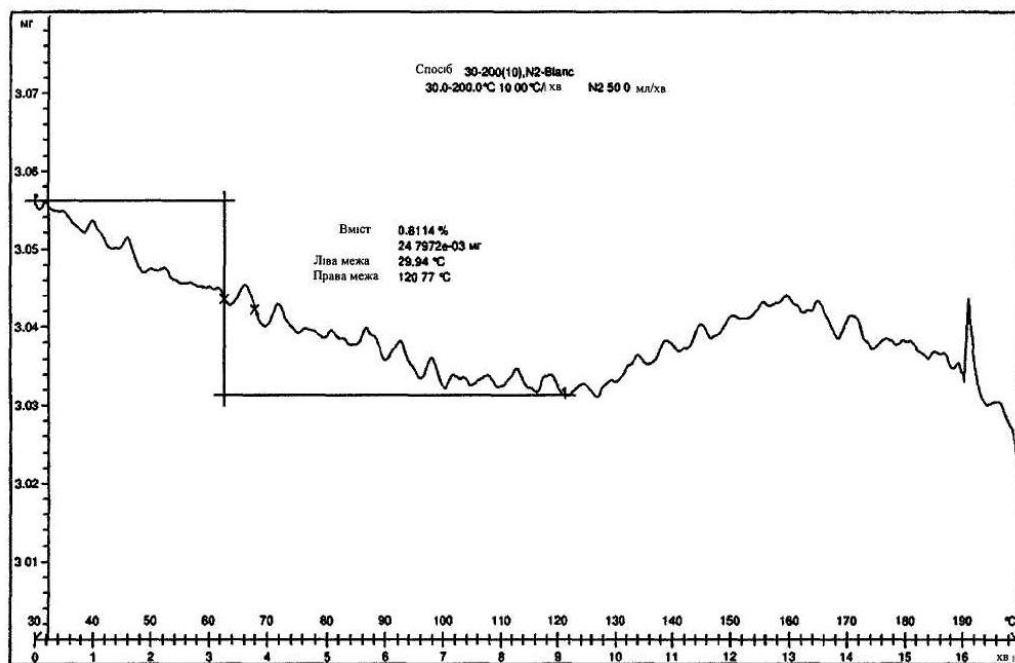


Fig. 3

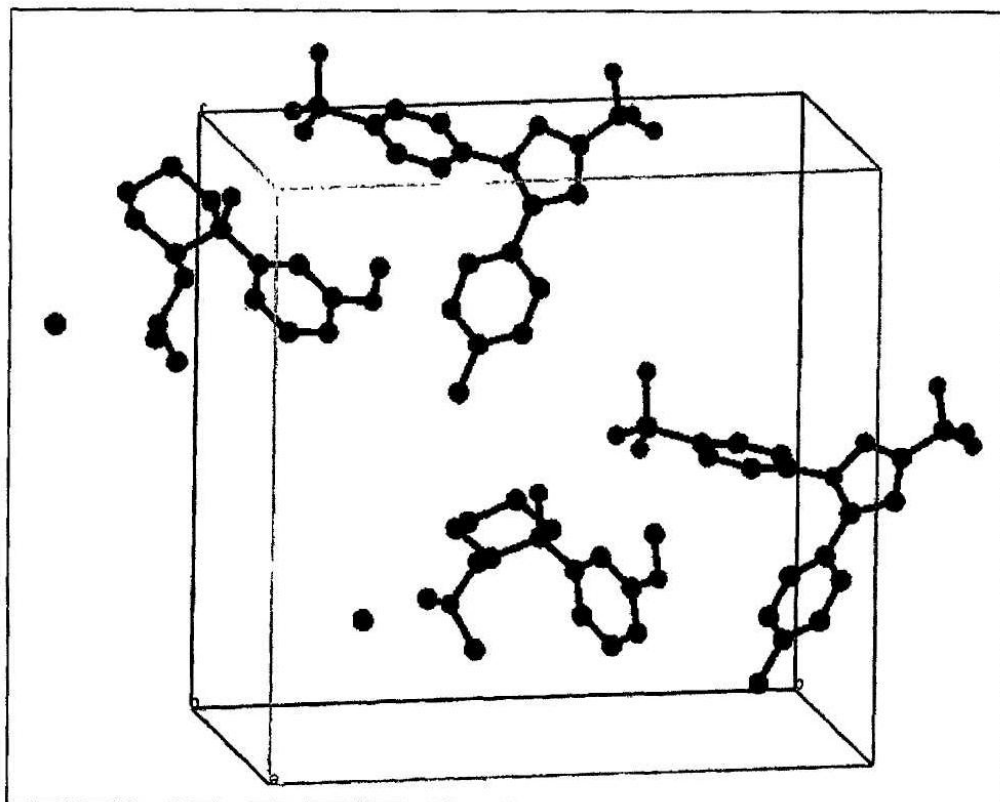
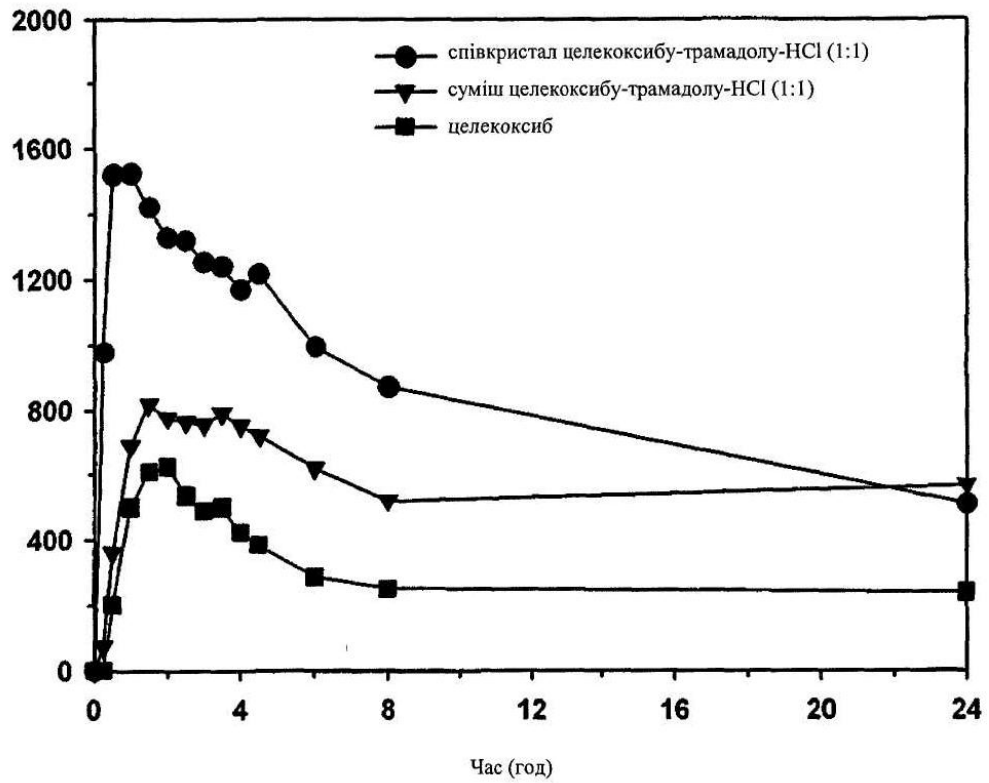
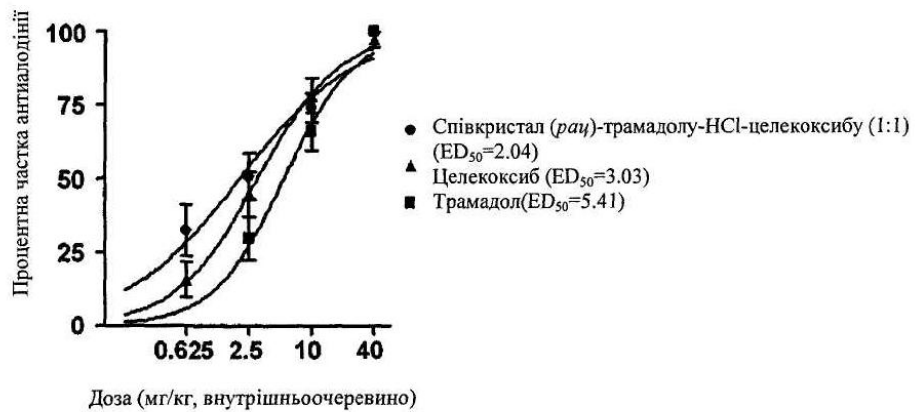


Fig. 4

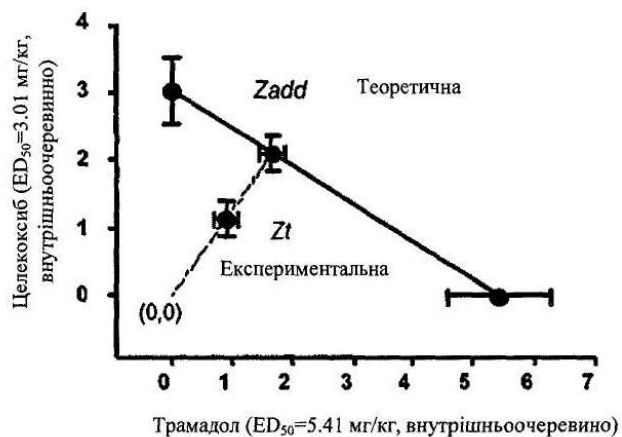


Фіг. 5

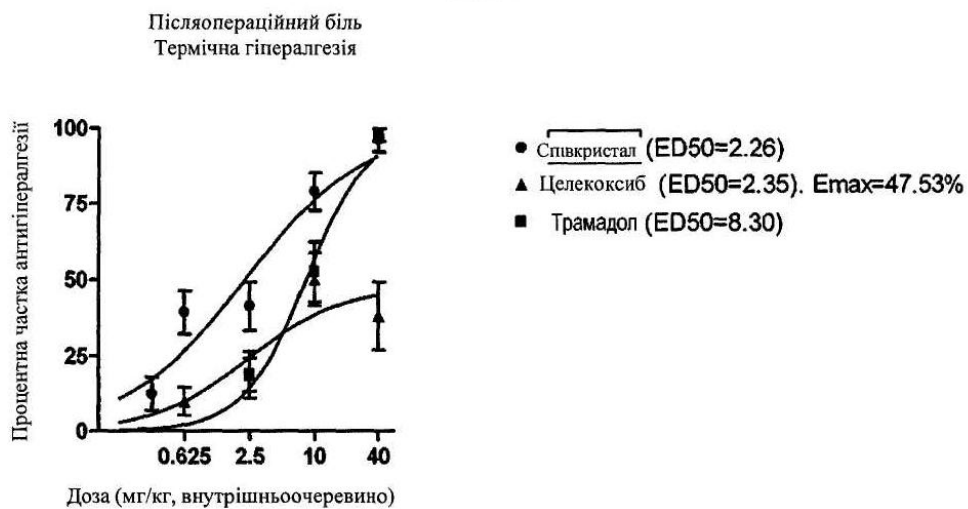
Післяопераційний біль: Механічна алодинія



Фіг. 6

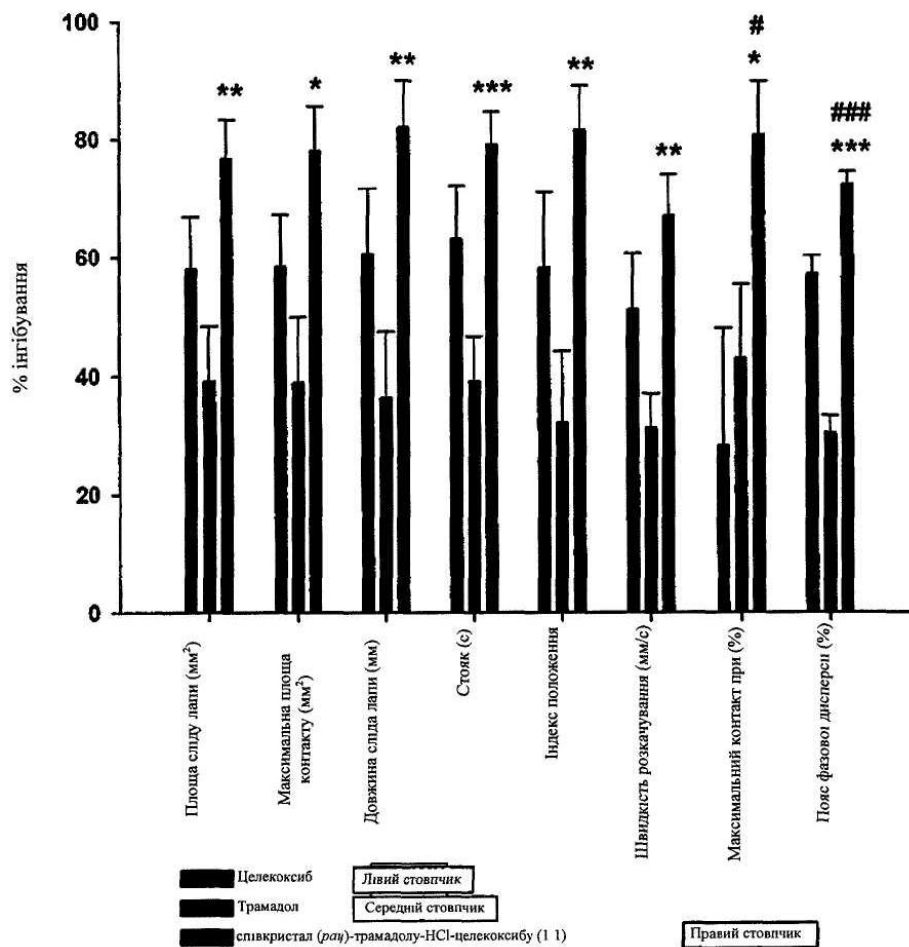


Фіг. 7



Фіг. 8





Фіг. 9

Комп'ютерна верстка О. Рябко

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Василя Липківського, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601