

USO DE CO-CRISTALES DE TRAMADOL Y CELECOXIB PARA EL
TRATAMIENTO DEL DOLOR MIENTRAS SE REDUCE LA
RESPONSABILIDAD POR ABUSO DE TRAMADOL

5 La presente invención se refiere al uso de co-cristales de tramadol y celecoxib para el tratamiento del dolor, para prevenir el riesgo de adicción al tramadol, para el tratamiento del dolor y al mismo tiempo reducir la propensión al abuso del tramadol, para el tratamiento del dolor también reduciendo una incidencia de adicción al tramadol, para el tratamiento del dolor previniendo una adicción al tramadol, para el tratamiento del dolor en un paciente con adicción al tramadol o el riesgo de sufrirlo, para el tratamiento del dolor e inhibir, retrasar, reducir o revertir una adicción al tramadol o para el tratamiento del dolor y la reducción de la incidencia de una adicción al tramadol.

15

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

 El dolor es una respuesta compleja que se ha categorizado funcionalmente en componentes sensoriales, autónomos, motores y afectivos. El aspecto sensorial incluye información sobre la ubicación y la intensidad del estímulo, mientras que el componente adaptativo puede considerarse la activación de la modulación del dolor endógeno y la planificación motora para las respuestas de escape. El componente

afectivo parece incluir la evaluación del dolor desagradable y la amenaza del estímulo, así como las emociones negativas desencadenadas por la memoria y el contexto del estímulo doloroso.

En general, las condiciones de dolor se pueden dividir en crónicas y agudas. El dolor crónico incluye dolor neuropático y dolor inflamatorio crónico, por ejemplo artritis, o dolor de origen desconocido, tal como fibromialgia. El dolor agudo generalmente sigue a una lesión del tejido no neural, por ejemplo, daño tisular por cirugía o inflamación, o migraña.

Recientemente se han descubierto co-cristales de tramadol y celecoxib que se usan para el tratamiento del dolor. Ejemplos de tales co-cristales se publican bajo PCT en WO2011/044962 y son muy efectivos en el tratamiento del dolor, especialmente en el tratamiento del dolor agudo y crónico de medio a severo.

Tramadol es un analgésico sintético de acción central con 2 mecanismos de acción sinérgicos distintos. Es un agonista opioide débil con selectividad por el receptor μ y un inhibidor débil de la recaptación de noradrenalina (norepinefrina) y serotonina (5-hidroxitriptamina; 5-HT). Se afirma que su potencia analgésica es aproximadamente una décima parte de la de la morfina. Tramadol se usa para tratar el dolor agudo y crónico de intensidad moderada a (moderadamente) severa. El tramadol se considera un analgésico relativamente seguro y se usa ampliamente.

Las principales reacciones adversas al tratamiento con tramadol son náuseas, mareos y vómitos, especialmente al inicio del tratamiento. A dosis terapéuticas, tramadol no causa depresión respiratoria clínicamente relevante. Sin embargo, tramadol está

5 contraindicado en pacientes con función respiratoria disminuida. En general, el tramadol se considera un fármaco con un bajo potencial de dependencia en comparación con la morfina. No obstante, se ha demostrado que se produce dependencia del tramadol cuando se usa durante períodos prolongados (más de varias semanas o meses). La

10 dependencia al tramadol puede ocurrir cuando se usa dentro del rango de dosis recomendado, pero especialmente cuando se usa en dosis supraterapéuticas. A dosis supraterapéuticas y raramente a dosis terapéuticas, pueden producirse intoxicaciones. Los síntomas de la intoxicación por tramadol son similares a los de otros analgésicos

15 opioides, pero pueden incluir componentes serotoninérgicos y noradrenérgicos. Los síntomas incluyen depresión y coma del sistema nervioso central (SNC), taquicardia, colapso cardiovascular, convulsiones y depresión respiratoria hasta paro respiratorio. Las intoxicaciones mortales son raras y parecen estar asociadas con grandes

20 sobredosis de tramadol.

De acuerdo con la DEA (Administración de Control de Drogas de los Estados Unidos), las drogas, las sustancias y ciertos productos químicos usados para fabricar drogas se clasifican en cinco (5)

categorías o programas distintos de acuerdo con el uso médico aceptable de la droga y el potencial de abuso o dependencia de la droga. La tasa de abuso es un factor determinante en la programación de la droga; por ejemplo, las drogas de la Lista I tienen un alto potencial de abuso y el potencial de crear una dependencia psicológica y/o física severa. A medida que cambia el programa de las drogas - Lista II, Lista III, etc., también lo hace el potencial de abuso - las drogas de la Lista V representan el menor potencial de abuso. Una lista de medicamentos y su horario se encuentran en Programación de la Ley de Sustancias Controladas (CSA) o Programación de la CSA por orden alfabético. Estas listas describen la sustancia química básica o parental y no necesariamente describen las sales, isómeros y sales de isómeros, ésteres, éteres y derivados que también pueden clasificarse como sustancias controladas. Estas listas pretenden ser referencias generales y no son listas completas de todas las sustancias controladas.

Tramadol está incluido en la Lista IV de medicamentos con un bajo potencial de abuso y bajo riesgo de dependencia.

En una definición oficial de la FDA, los productos farmacéuticos con potencial de abuso generalmente contienen sustancias medicamentosas que tienen actividad en el sistema nervioso central (SNC) y producen euforia (u otros cambios en el estado de ánimo), alucinaciones y efectos consistentes con depresores o estimulantes del SNC. Por lo tanto, si una sustancia farmacéutica es activa en el SNC, el

nuevo producto farmacéutico que contiene esa sustancia farmacéutica puede necesitar someterse a una evaluación exhaustiva de su potencial de abuso y puede estar sujeto a control, por ejemplo, en los EE. UU. bajo la Ley de Sustancias Controladas (CSA) (consulte en general 21 U.S.C.811). El abuso de drogas se define como el uso intencional y no terapéutico de un medicamento o sustancia, incluso una vez, para lograr un efecto psicológico o fisiológico deseado. Por lo tanto, el potencial de abuso se refiere a la probabilidad de que ocurra abuso con un medicamento o sustancia en particular con actividad del SNC. El abuso de drogas es un problema grave de salud pública que afecta de alguna manera a casi todas las comunidades y familias. Cada año, el abuso de drogas causa millones de enfermedades o lesiones graves entre los estadounidenses. Las drogas de abuso incluyen metanfetamina, esteroides anabólicos, drogas de club, cocaína, heroína, inhalantes, marihuana, medicamentos recetados, incluidos los opioides. El uso indebido de drogas también influye en muchos problemas sociales importantes, tal como la conducción drogada, la violencia y el estrés. Existen diferentes tipos de tratamientos para el abuso de drogas, uno de ellos es reducir el potencial de abuso de una droga modificando sus propiedades farmacocinéticas.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define la adicción a sustancias como el uso repetido de una sustancia, a pesar de conocer y experimentar efectos nocivos. La adicción a sustancias es una

enfermedad crónica y recurrente caracterizada por una pérdida de control sobre el consumo de drogas, búsqueda compulsiva de drogas y ansia por una sustancia, uso que persiste a pesar de las consecuencias negativas y dependencia física y/o psicológica de la sustancia. El abuso de sustancias y la adicción son problemas de salud pública.

Por otro lado, los fármacos opioides como el tramadol son indispensables en el manejo clínico de los síndromes dolorosos.

Por lo tanto, existe una necesidad constante y urgente de encontrar actividades farmacológicas alternativas o mejoradas en el tratamiento del dolor, que sean efectivas y exhiban un potencial de abuso reducido de la droga. Naturalmente, esto también se aplica al tramadol, que se usa ampliamente como analgésico relativamente seguro.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

15

Al investigar el potencial del E-58425 en el tratamiento del dolor, el solicitante ha destacado que se presta a disminuir la propensión al abuso del tramadol mediante la modificación de sus propiedades farmacocinéticas.

20

Por lo tanto, la presente invención está relacionada con la disminución de la propensión al abuso de tramadol mediante la administración de un co-cristal de tramadol HCl y celecoxib. Por lo tanto, la solicitud se refiere en un aspecto principal a un co-cristal de

(rac)-tramadol·HCl y celecoxib, o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, para tratar el dolor mientras se reduce la propensión al abuso del tramadol.

Sorprendentemente, se ha descubierto que los co-cristales de tramadol y celecoxib, tal como el co-cristal E-58425, tratan el dolor al tiempo que reducen la propensión al abuso en comparación con el tramadol solo o con la combinación de tramadol y celecoxib en función de los cambios en su perfil farmacocinético.

10 **DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION**

El atractivo de los opioides para el abuso generalmente se evalúa usando medidas validadas de los efectos farmacodinámicos subjetivos (PD) (por ejemplo, gusto por el fármaco, nivel alto del fármaco), así como características farmacocinéticas seleccionadas de los opioides, tal como la concentración plasmática máxima (C_{max}) y el tiempo para alcanzar la C_{max} , expresado como T_{max} (Harris et al., Pain Medicine; 18: 1278-1291 (2017) y Kopecky et al.; The Journal of Clinical Pharmacology, 57 (4) 500-512 (2017)). En términos de PK, la literatura establece que para los opioides existe una alta correlación de la relación C_{max}/T_{max} denominada cociente de abuso (AQ) y efectos de la PD, con un AQ más alto que denota un mayor potencial de abuso.

Tomado en ese contexto, Harris et al. evaluaron el potencial de abuso oral y la farmacocinética (PK) de la hidrocodona intacta, masticada o triturada hasta obtener partículas finas en comparación con la solución de hidrocodona o el placebo. Los resultados del análisis de
5 FC indican que la tasa de absorción de hidrocodona, ilustrada por el cálculo $C_{\max}/T_{\max}$, disminuyó en paralelo con las medidas de PD del potencial de abuso. Estas diferencias pueden estar asociadas con un menor potencial de abuso porque se sugiere que la tasa de aumento en la concentración de opioides en plasma ($C_{\max}/T_{\max}$) se correlaciona
10 positivamente con la probabilidad de abuso.

En Kopecky et al., se describe que el cociente de abuso es una medida de la tasa promedio de aumento de la concentración plasmática entre la dosis y la $T_{\max}$; se cree que la puntuación está relacionada con el potencial de abuso de un producto.

15 Harriet de Wit et al. (Psychopharmacology; 107: 352-358 (1992)) menciona que se cree que ciertas propiedades farmacocinéticas de las drogas explican las diferencias entre las drogas en la responsabilidad por abuso. Una de estas propiedades es la rapidez con la que se administra el fármaco al sistema nervioso central. Se cree que las
20 diferentes drogas dentro de la misma clase difieren en la probabilidad de abuso debido a esta característica, y se cree que las diferentes vías de administración están asociadas con una probabilidad diferencial de abuso por razones similares.

La “responsabilidad por abuso” se define como la propensión de una droga a producir un uso compulsivo, a causar adicción o el potencial que una droga tiene para la adicción. El término se usa indistintamente con "potencial de adicción".

5 “Potencial de abuso” o “potencial para abusar” es la probabilidad de que ocurra abuso con un producto farmacéutico o sustancia en particular con actividad del sistema nervioso central.

El “abuso” se define como el uso intencional no terapéutico de una droga, incluso una vez, para lograr un efecto psicológico o
10 fisiológico deseado. Es decir, el uso de un medicamento de una manera que no está prevista ni recomendada. El abuso puede conducir a la adicción.

La “adicción (a las drogas)” se define como el consumo compulsivo de drogas a pesar de las consecuencias dañinas que se
15 caracterizan por la incapacidad de dejar de consumir una droga.

Por lo tanto, parece que la propensión al abuso es mayor para los fármacos con una C_{max} alta y una T_{max} corta. El cociente C_{max}/T_{max} es determinante en el potencial de adicción de una droga: cuanto menor sea el AQ, menor será la propensión al abuso.

20 Se ha encontrado sorprendentemente que el co-cristal E-58425 muestra una mejor (menor) proporción de AQ en comparación con Tramadol solo o con la combinación de tramadol y celecoxib (administrados como productos farmacéuticos disponibles

comercialmente), lo que lleva a la conclusión de que el co-cristal E-58425 trata el dolor al tiempo que reduce la propensión al abuso o la posibilidad de adicción en comparación con el tramadol solo o con la combinación de tramadol y celecoxib.

5 La solicitud se refiere en un primer **Aspecto A)** principal a un co-cristal de (rac)-tramadol·HCl y celecoxib, o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, para tratar el dolor mientras se reduce la propensión al abuso de tramadol.

10 Por lo tanto, la solicitud también se refiere en este **Aspecto A)** principal a un método para tratar el dolor mientras se reduce la propensión al abuso de tramadol, en donde el método comprende administrar al sujeto una dosis terapéuticamente eficaz de un co-cristal de (rac)-tramadol·HCl y celecoxib, o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 "Tratar el dolor mientras se reduce la propensión al abuso del tramadol" en el sentido de esta solicitud se define como tratar a un paciente que sufre de dolor para mejorar el síndrome mediante la administración de una dosis terapéuticamente eficaz del co-cristal y al mismo tiempo el potencial de adicción a tramadol se reduce. En este
20 sentido, se entiende que prevenir significa que el riesgo de desarrollar adicción al usar el co-cristal se reduce en comparación con el riesgo si se usa tramadol solo o en combinación con celecoxib mientras tiene al menos el mismo efecto en el tratamiento del dolor.

En un **Aspecto B)** adicional, la solicitud también se refiere a un co-cristal de (rac)-tramadol·HCl y celecoxib, o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, para tratar el dolor y (mientras) prevenir una adicción al tramadol.

5 Por lo tanto, la solicitud también se refiere en este **Aspecto B)** a un método para tratar el dolor y (mientras) prevenir una adicción al tramadol, en donde el método comprende administrar al sujeto una dosis terapéuticamente eficaz de un co-cristal de (rac)-tramadol·HCl y celecoxib, o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 "Tratar el dolor y prevenir una adicción al tramadol" en el sentido de esta solicitud se define como tratar a un paciente que sufre de dolor para mejorar el síndrome mediante la administración de una dosis terapéuticamente eficaz del co-cristal y, al mismo tiempo, se evita que una se está desarrollando la adicción al tramadol. En este sentido, se
15 entiende que prevenir significa que el riesgo de desarrollar adicción al usar el co-cristal se reduce en comparación con el riesgo si se usa tramadol solo o en combinación con celecoxib mientras que tiene al menos el mismo efecto en el tratamiento del dolor.

 En un **Aspecto C)** adicional, la solicitud también se refiere a
20 un co-cristal de (rac)-tramadol·HCl y celecoxib, o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, para tratar el dolor y/mientras se previene el riesgo de adicción al tramadol.

Por lo tanto, la solicitud también se refiere en este **Aspecto C)** a un método para tratar el dolor y/mientras se previene el riesgo de adicción al tramadol, en donde el método comprende administrar al sujeto una dosis terapéuticamente eficaz de un co-cristal de (rac)-tramadol·HCl y celecoxib, o un derivado farmacéuticamente aceptable de los mismos.

"Tratar el dolor y/mientras se previene (reduce) el riesgo de adicción al tramadol" en el sentido de esta aplicación se define como tratar a un paciente que sufre de dolor para mejorar el síndrome mediante la administración de una dosis terapéuticamente eficaz del co-cristal mientras que al mismo tiempo, se previene (o reduce) el riesgo de que se desarrolle una adicción al tramadol. En este sentido, se entiende que prevenir (o también disminuir) significa que el riesgo de desarrollar adicción al usar el co-cristal se reduce en comparación con el riesgo si se usa tramadol solo o en combinación con celecoxib mientras tiene al menos el mismo efecto en el tratamiento del dolor.

En otro **Aspecto D)**, la solicitud también se refiere a un co-cristal de (rac)-tramadol·HCl y celecoxib, o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, para tratar el dolor en un paciente con adicción al tramadol o con riesgo de sufrirlo.

Por lo tanto, la solicitud también se refiere en este **Aspecto D)** a un método para tratar el dolor en un paciente con adicción al tramadol o el riesgo de sufrirlo, en donde el método comprende administrar al sujeto una dosis terapéuticamente eficaz de un co-cristal

de (rac)-tramadol·HCl y celecoxib, o un derivado farmacéuticamente aceptable de los mismos. Por lo tanto, la solicitud también se refiere en este **Aspecto D)** a un método para tratar el dolor en un paciente con adicción al tramadol, en donde el método comprende administrar al sujeto
5 una dosis terapéuticamente eficaz de un co-cristal de (rac)-tramadol·HCl y celecoxib, o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, o a un método para tratar el dolor en un paciente con riesgo de adicción al tramadol, en donde el método comprende administrar al sujeto una dosis terapéuticamente eficaz de un co-cristal de (rac)-tramadol·HCl y
10 celecoxib, o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo.

“Tratar el dolor en un paciente con adicción al tramadol o el riesgo de sufrirlo” en el sentido de esta solicitud se define como tratar a un paciente que sufre de dolor que es al mismo tiempo adicto al tramadol (o tiene el riesgo de volverse adicto) para mejorar el síndrome mediante
15 la administración de una dosis terapéuticamente eficaz del co-cristal. De acuerdo con la OMS, la adicción a sustancias se define como el uso repetido de una sustancia, a pesar de conocer y experimentar efectos nocivos. Por lo tanto, este efecto e indicación también puede entenderse en el sentido de que el riesgo de desarrollar (o agravar/empeorar) una
20 adicción cuando se usa el co-cristal se reduce en comparación con el riesgo si se usa tramadol solo o en combinación con celecoxib mientras se toma en al menos el mismo efecto en el tratamiento del dolor.

En otro **Aspecto E)**, la solicitud también se refiere a un co-cristal de (rac)-tramadol·HCl y celecoxib, o sus derivados farmacéuticamente aceptables, para tratar el dolor e inhibir, retrasar, reducir o revertir la adicción al tramadol.

5 Por lo tanto, la solicitud también se refiere en este **Aspecto E)** a un método para tratar el dolor e inhibir, retrasar, reducir o revertir la adicción al tramadol, en donde el método comprende administrar al sujeto una dosis terapéuticamente eficaz de un co-cristal de (rac)-tramadol·HCl y celecoxib, o sus derivados farmacéuticamente aceptables.

10 "Tratar el dolor e inhibir, retrasar, reducir o revertir la adicción al tramadol" en el sentido de esta solicitud se define como tratar a un paciente que sufre de dolor para mejorar el síndrome mediante la administración de una dosis terapéuticamente eficaz del co-cristal, mientras que al mismo tiempo vez que se inhibe, retrasa, reduce o
15 revierte una (potencial) adicción (o el riesgo de una potencial adicción se retrasa o reduce). En este sentido, se entiende que inhibir, retrasar, reducir o revertir significa que la adicción al usar el co-cristal mejora en comparación con la adicción si se usa tramadol solo o en combinación con celecoxib mientras tiene al menos el mismo efecto en el tratamiento
20 del dolor (o el riesgo se baja, se reduce o se retrasa).

En otro **Aspecto F)**, la solicitud también se refiere a un co-cristal de (rac)-tramadol·HCl y celecoxib, o sus derivados

farmacéuticamente aceptables, para tratar el dolor y reducir la incidencia de adicción al tramadol.

Por lo tanto, la solicitud también se refiere en este **Aspecto F)** a un método para tratar el dolor y reducir la incidencia de adicción al tramadol, en donde el método comprende administrar al sujeto una dosis terapéuticamente eficaz de un co-cristal de (rac)-tramadol·HCl y celecoxib, o sus derivados farmacéuticamente aceptables.

“Reducir la incidencia de adicción al tramadol” en el sentido de esta solicitud se define como tratar a un paciente que sufre de dolor para mejorar el síndrome mediante la administración de una dosis terapéuticamente eficaz del co-cristal y al mismo tiempo se reduce la incidencia de una adicción al tramadol. En este sentido se entiende que reducir la incidencia significa que el riesgo (o las posibilidades de que ocurra el incidente) de desarrollar adicción al usar el co-cristal se reduce en comparación con el riesgo/incidencia si se usa tramadol solo o en combinación con celecoxib mientras tenga al menos el mismo efecto en el tratamiento del dolor.

En otro **Aspecto G)**, la solicitud también se refiere a un co-cristal de (rac)-tramadol·HCl y celecoxib, o sus derivados farmacéuticamente aceptables, para tratar el dolor y reducir la probabilidad de que el tratamiento provoque una adicción al tramadol.

Por lo tanto, la solicitud también se refiere en este **Aspecto G)** a un método para tratar el dolor y reducir la probabilidad de que el

tratamiento provoque una adicción al tramadol, en donde el método comprende administrar al sujeto una dosis terapéuticamente eficaz de un co-cristal de (rac)-tramadol·HCl y celecoxib, o sus derivados farmacéuticamente aceptables.

5 “Reducir la probabilidad de que el tratamiento provoque una adicción al tramadol” en el sentido de esta solicitud se define como tratar a un paciente que sufra de dolor para mejorar el síndrome mediante la administración de una dosis terapéuticamente eficaz del co-cristal mientras que al mismo tiempo se reduce la probabilidad de que dicho
10 tratamiento esté provocando una adicción al tramadol. En este sentido, se entiende que reducir la probabilidad significa que el riesgo de desarrollar adicción cuando se usa el co-cristal se reduce en comparación con el riesgo si se usa tramadol solo o en combinación con celecoxib mientras tiene al menos el mismo efecto en el tratamiento del dolor.

15 "Co-cristal", tal como se usa en este documento, se define como un material cristalino que comprende dos o más compuestos a temperatura ambiente (20 a 25°C, preferiblemente 20°C), de los cuales al menos dos se mantienen unidos por interacción débil, en donde al menos uno de los compuestos es un formador de co-cristales. La interacción
20 débil se define como una interacción que no es ni iónica ni covalente e incluye, por ejemplo: enlaces de hidrógeno, fuerzas de van der Waals e interacciones π - π . Los solvatos de tramadol que no comprenden además un formador de co-cristales no son co-cristales de acuerdo con la

presente invención. Sin embargo, los co-cristales pueden incluir una o más moléculas de solvato en la red cristalina. En aras de la claridad, debe destacarse aquí la distinción entre sal cristalina y co-cristal. Un API unido a otro compuesto que forma una sal mediante interacción iónica puede considerarse como un "compuesto" de acuerdo con la invención, pero no puede considerarse como dos compuestos en sí mismo.

En la literatura científica existe actualmente cierta discusión sobre el uso apropiado de la palabra co-cristal (ver, por ejemplo, *Desiraju, Cryst. Eng. Comm.*, 2003, 5 (82), 466-467 y *Dunitz, Cryst. Eng. Comm.*, 2003, 5 (91), 506). Un artículo reciente de Zawarotko (Zwarotko, *Crystal Growth & Design*, Vol. 7, No. 1, 2007, 4-9) da una definición de co-cristal que está en línea con la definición dada anteriormente y por lo tanto también es una definición de "co-cristal" de acuerdo con esta invención. De acuerdo con este artículo, *“un co-cristal es un cristal de varios componentes en donde todos los componentes son sólidos en condiciones ambientales cuando están en su forma pura. Estos componentes consisten en una molécula o ion objetivo y un formador o formadores de co-cristales moleculares; cuando en un co-cristal, coexisten a nivel molecular dentro de un solo cristal”*.

En una modalidad preferida de todos los **Aspectos A) a G)**, la solicitud también se refiere a un co-cristal de acuerdo con la invención en donde la relación molecular entre (rac)-tramadol·HCl y celecoxib es de 1:1.

E-58425 es un nuevo co-cristal de tramadol HCl y celecoxib en una proporción molecular de 1:1. Aparece como ejemplo en WO2011/044962 A1. El perfil general de E-58425, con dos principios activos relevantes para el tratamiento del dolor para la administración oral, sugiere un papel único y útil en el manejo del dolor moderado a severo.

El co-cristal E-58425 está formulado para administración oral y contiene como sustancia farmacológica un co-cristal de clorhidrato de tramadol racémico y celecoxib.

En una modalidad preferida de todos los **Aspectos A) a G)** la solicitud también se refiere al uso de (o un método de tratamientos usando) el co-cristal de acuerdo con la invención que comprende (rac)-tramadol·HCl y celecoxib en una proporción molecular de 1:1, en donde el co-cristal muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo con al menos uno de los picos [2 θ] seleccionado de los picos [2 θ] a 7.1, 9.3, 10.2, 10.7, 13.6, 13.9, 14.1, 15.5, 16.1, 16.2, 16.8, 17.5, 18.0, 19.0, 19.5, 19.9, 20.5, 21.2, 21.3, 21.4, 21.8, 22.1, 22.6, 22.7, 23.6, 24.1, 24.4, 25.2, 26.1, 26.6, 26.8, 27.4, 27.9, 28.1, 29.1, 29.9, 30.1, 31.1, 31.3, 31.7, 32.5, 32.8, 34.4, 35.0, 35.8, 36.2 y a 37.2 [°].

Los valores 2 θ se obtienen usando radiación de cobre (CuK α 1 1.54060Å). Los métodos exactos para determinar este patrón de difracción de rayos X en polvo - que corresponde al patrón de difracción

de rayos X en polvo de E-58425 - se pueden encontrar en la parte de Ejemplo y las figuras de WO2011/044962 A1.

En otra modalidad preferida de todos los **Aspectos A) a G)** la solicitud también se refiere al uso de (o un método de tratamientos usando) el co-cristal de acuerdo con la invención que comprende (rac)-tramadol·HCl y celecoxib en una proporción molecular de 1:1, en donde el co-cristal muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo con picos [2 θ] seleccionados de:

- 14.1 y 22.7 [°],
- 10 - 14.1 y 19.0 [°],
- 14.1 y 16.8 [°],
- 16.8 y 22.7 [°],
- 16.8 y 19.0 [°], y
- 19.0 y 22.7 [°].

15 Los valores 2 θ se obtienen usando radiación de cobre (CuK α 1 1.54060Å). Los métodos exactos para determinar este patrón de difracción de rayos X en polvo - que corresponde al patrón de difracción de rayos X en polvo de E-58425 - se pueden encontrar en la parte de Ejemplo y las figuras de WO2011/044962 A1.

20 En otra modalidad preferida de todos los **Aspectos A) a G)** la solicitud también se refiere al uso de (o un método de tratamientos usando) el co-cristal de acuerdo con la invención que comprende (rac)-tramadol·HCl y celecoxib en una proporción molecular de 1:1, en donde

el co-cristal muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo con picos [2 θ] seleccionados de:

- 14.1, 16.8 y 22.7 [°],
- 14.1, 19.0 y 22.7 [°],
- 5 - 14.1, 16.8 y 19.0 [°], y
- 16.8, 19.0 y 22.7 [°].

Los valores 2 θ se obtienen usando radiación de cobre (CuK α 1 1.54060Å). Los métodos exactos para determinar este patrón de difracción de rayos X en polvo - que corresponde al patrón de difracción de rayos X en polvo de E-58425 - se pueden encontrar en la parte de Ejemplo y las figuras de WO2011/044962 A1.

En otra modalidad preferida de todos los **Aspectos A) a G)** la solicitud también se refiere al uso de (o un método de tratamientos usando) el co-cristal de acuerdo con la invención que comprende (rac)-tramadol·HCl y celecoxib en una proporción molecular de 1:1, en donde el co-cristal muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo con picos [2 θ] a 14.1, 16.8, 19.0 y 22.7 [°]. En otra modalidad preferida de esta modalidad, el co-cristal muestra picos adicionales [2 θ] a 7.1, 19.9 y 20.5 [°] y en otra modalidad aún más preferida de esta modalidad preferida, el co-cristal muestra picos adicionales [2 θ] a 13.6, 13.9, 17.5, 18.0, 19.5, 21.2, 21.3, 21.8, 22.6, 23.6, 24.1, 24.4 y 26.1 [°].

Los valores 2 θ se obtienen usando radiación de cobre (CuK α 1 1.54060Å). Los métodos exactos para determinar este patrón de

difracción de rayos X en polvo - que corresponde al patrón de difracción de rayos X en polvo de E-58425 - se pueden encontrar en la parte Ejemplo y las figuras del documento WO2011/044962 A1.

En otra modalidad preferida de todos los **Aspectos A) a G)** la
5 solicitud también se refiere al uso de (o un método de tratamientos usando) el co-cristal de acuerdo con la invención que comprende (rac)-tramadol·HCl y celecoxib en una proporción molecular de 1:1, en donde el co-cristal muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo con
10 picos [2 θ] a 7.1, 9.3, 10.2, 10.7, 13.6, 13.9, 14.1, 15.5, 16.1, 16.2, 16.8, 17.5, 18.0, 19.0, 19.5, 19.9, 20.5, 21.2, 21.3, 21.4, 21.8, 22.1, 22.6, 22.7, 23.6, 24.1, 24.4, 25.2, 26.1, 26.6, 26.8, 27.4, 27.9, 28.1, 29.1, 29.9, 30.1, 31.1, 31.3, 31.7, 32.5, 32.8, 34.4, 35.0, 35.8, 36.2 y 37.2 [°].

Los valores 2 θ se obtienen usando radiación de cobre (CuK α 1 1.54060Å). Los métodos exactos para determinar este patrón de
15 difracción de rayos X en polvo - que corresponde al patrón de difracción de rayos X en polvo de E-58425 - se pueden encontrar en la parte de Ejemplo y las figuras de WO2011/044962 A1.

En otra modalidad preferida de todos los **Aspectos A) a G)** la
solicitud también se refiere al uso de (o un método de tratamientos
20 usando) el co-cristal de acuerdo con la invención que comprende (rac)-tramadol·HCl y celecoxib en una proporción molecular de 1:1, en donde el co-cristal muestra un patrón de infrarrojos por transformada de Fourier con bandas de absorción a 3481.6 (m), 3133.5 (m), 2923.0 (m), 2667.7

(m), 1596.0 (m), 1472.4 (m), 1458.0 (m), 1335.1 (m), 1288.7 (m), 1271.8 (m), 1168.7 (s), 1237.3 (m), 1168.7 (s), 1122.6 (s), 1100.9 (m), 1042.2 (m), 976.8 (m), 844.6 (m), 820.1 (m), 786.5 (m) 625.9 (m) cm⁻¹.

Los métodos exactos para determinar este patrón de
 5 infrarrojos por transformada de Fourier, que corresponde al patrón de infrarrojos por transformada de Fourier de E-58425, se pueden encontrar en la parte de ejemplo y las figuras del documento WO2011/044962 A1.

En otra modalidad preferida de todos los **Aspectos A) a G)** la solicitud también se refiere al uso de (o un método de tratamientos
 10 usando) el co-cristal de acuerdo con la invención que comprende (rac)-tramadol·HCl y celecoxib en una proporción molecular de 1:1, en donde el co-cristal tiene una celda unitaria ortorrómbica con las siguientes dimensiones:

a = 11.0323 (7) Å
 15 b = 18.1095 (12) Å
 c = 17.3206 (12) Å.

Los métodos exactos para determinar la naturaleza y las dimensiones del co-cristal, que corresponde a la naturaleza y las dimensiones de E-58425, se pueden encontrar en la parte de ejemplo y las
 20 figuras del documento WO2011/044962 A1.

En otra modalidad preferida de todos los **Aspectos A) a G)** la solicitud también se refiere al uso de (o un método de tratamientos usando) el co-cristal de acuerdo con la invención que comprende (rac)-

tramadol·HCl y celecoxib en una proporción molecular de 1:1, en donde, para el co-cristal, el pico agudo endotérmico correspondiente al punto de fusión tiene un inicio a 164°C.

Los métodos exactos para determinar el inicio del pico agudo endotérmico correspondiente al punto de fusión del co-cristal, que corresponde al inicio del pico agudo endotérmico correspondiente al punto de fusión de E-58425, se pueden encontrar en la parte Ejemplo y las figuras del documento WO2011/044962 A1.

En otra modalidad preferida de todos los **Aspectos A) a G)**, la solicitud también se refiere al uso de (o un método de tratamientos usando) el co-cristal de acuerdo con la invención para el tratamiento del dolor agudo, dolor crónico, dolor neuropático, dolor nociceptivo, dolor leve y severo a moderado, hiperalgesia, dolor relacionado con la sensibilización central, alodinia o dolor por cáncer, incluyendo neuropatía diabética o neuropatía diabética periférica y osteoartritis, fibromialgia; artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, hombro congelado o ciática.

En otra modalidad preferida de todos los **Aspectos A) a G)**, la solicitud también se refiere al uso de (o un método de tratamiento que usa) el co-cristal de acuerdo con la invención para el tratamiento del dolor agudo y crónico moderado a severo, agudo moderado a dolor severo, dolor agudo moderado, dolor agudo severo, dolor crónico moderado a severo, dolor crónico moderado o dolor crónico severo.

La Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP) define el "dolor" como "una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada con un daño tisular real o potencial, o descrita en términos de dicho daño (IASP, Clasificación del dolor crónico, 2ª edición, IASP Press (2002), 210). Aunque el dolor es siempre subjetivo, se pueden clasificar sus causas o síndromes. Una clasificación para denominar subtipos de dolor sería dividir el síndrome de dolor general en los subtipos de dolor agudo y crónico o, de acuerdo con la intensidad del dolor, en dolor leve, moderado y severo. En otras definiciones, el

10 síndrome de dolor general también se divide en "nociceptivo" (causado por la activación de nociceptores), "neuropático" (causado por daño o mal funcionamiento del sistema nervioso) y dolor relacionado con la sensibilización central (síndrome de dolor central).

De acuerdo con la IASP, la "alodinia" se define como "un

15 dolor debido a un estímulo que normalmente no provoca dolor" (IASP, Clasificación del dolor crónico, 2ª edición, IASP Press (2002), 210). Aunque los síntomas de la alodinia se asocian con mayor probabilidad como síntomas de dolor neuropático, este no es necesariamente el caso, por lo que hay síntomas de alodinia que no están relacionados con el

20 dolor neuropático, aunque hacen que la alodinia en algunas áreas sea más amplia que el dolor neuropático.

La IASP establece además la siguiente diferencia entre "alodinia", "hiperalgesia" e "hiperpatía" (IASP, Clasificación del dolor crónico, 2ª edición, IASP Press (2002), 212):

Alodinia	Umbral reducido	El modo de estímulo y de respuesta difieren
Hiperalgesia	Mayor respuesta	El estímulo y la tasa de respuesta son los mismos
Hiperpatia	Umbral elevado; Mayor respuesta	El estímulo y la tasa de respuesta pueden ser iguales o diferentes

De acuerdo con la IASP, la “neuropatía” se define como “una
 5 lesión o disfunción primaria del sistema nervioso” (IASP, Clasificación del dolor crónico, 2ª edición, IASP Press (2002), 211). El dolor neuropático puede tener un origen central o periférico.

"Ciática" o "neuritis ciática" se define en este documento como un conjunto de síntomas que incluyen dolor que se deriva de la
 10 irritación del nervio ciático o sus raíces.

"Hombro congelado" o "capsulitis adhesiva" se define en el presente documento como un síntoma en donde el tejido conectivo que

rodea la articulación del hombro o la propia cápsula del hombro provoca dolor crónico, se inflama y se vuelve rígido.

La “espondilitis anquilosante” o “Morbus Bechterew” es una artritis inflamatoria crónica y una enfermedad autoinmune. Afecta
5 principalmente a las articulaciones de la columna vertebral y al sacroilium de la pelvis, provocando una eventual fusión de la columna.

El “dolor relacionado con la sensibilización central”/“síndrome de dolor central” se define en esta solicitud como una afección neurológica causada por daño o disfunción del sistema nervioso
10 central (SNC), que incluye el cerebro, el tronco encefálico y la médula espinal. Este síndrome puede estar causado, entre otros, por apoplejía, esclerosis múltiple, tumores, epilepsia, traumatismo cerebral o de la médula espinal o enfermedad de Parkinson.

El “dolor nociceptivo” se define como un tipo de dolor
15 causado por la activación de los nociceptores. Se puede dividir en dolor somático y visceral. El “dolor visceral” es el dolor que se origina generalmente en los órganos, mientras que el “dolor somático (profundo)” se origina en los ligamentos, tendones, huesos, vasos sanguíneos, fascias y músculos.

20 En otra modalidad preferida de todos los **Aspectos A) a G)**, la solicitud también se refiere al uso de (o un método de tratamientos usando) el co-cristal de acuerdo con la invención, en donde el co-cristal está comprendido en una composición farmacéutica que también

comprende al menos un polímero potenciador de la solubilidad; en donde el polímero potenciador de la solubilidad se selecciona de copolímero de injerto de polivinil caprolactama-acetato de polivinilo-polietilenglicol o de copovidona, povidona, ciclodextrina, polietilenglicol y lauroil
5 macrogol-32 glicéridos EP, preferiblemente en donde el polímero potenciador de la solubilidad se selecciona de copolímero de injerto de polivinil caprolactama-acetato de vinilo-polietilenglicol u otros polímeros hidrófilos seleccionados de copovidona o povidona, lo más preferiblemente en donde el polímero potenciador de la solubilidad es
10 copovidona.

Se pueden encontrar más detalles de las formulaciones/composiciones farmacéuticas, también haciendo referencia a E-58425, en el documento WO2011/151080 A1.

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

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

20 **Figura 1:**

Perfil lineal de las concentraciones plasmáticas medias de tramadol y O-desmetiltramadol después de la administración oral a

hombres y mujeres sanos de Co-cristal E-58425 (Tratamiento-1), Ultram[®] (Tratamiento-2) y Ultram[®] + Celebrex[®] (Tratamiento -4).

Figura 2:

Cociente de abuso (AQ) para tramadol y su metabolito M1, obtenido a partir de Co-cristal E-58425 (Tratamiento-1) Ultram[®] (Tratamiento-2) y Ultram[®] + Celebrex[®] (Tratamiento-4) calculado a partir de los datos obtenidos en un Estudio cruzado de 4 vías. Para los opioides, existe una alta correlación de la relación $C_{\max}/T_{\max}$ con los efectos farmacodinámicos, con una $C_{\max}/T_{\max}$ más alta (absorción más rápida y/o más alta) que denota un mayor potencial de abuso.

Para Co-cristal E-58425, los AQs obtenidos para tramadol en el estudio cruzado de 4 vías fueron menores que los obtenidos para Ultram[®] y para Ultram[®] y Celebrex[®] tomados concomitantemente y estas diferencias fueron estadísticamente significativas, lo que sugiere un menor abuso potencial para Co-cristal. No se observaron diferencias estadísticamente significativas para Ultram[®] tomado solo o en combinación con Celebrex[®].

Definiciones de parámetros farmacocinéticos

$C_{\max}$ Concentración plasmática máxima observada

$T_{\max}$ Tiempo de concentración plasmática máxima observada

AQ Cociente de abuso

HPLC Cromatografía líquida de alta resolución

	MS/MS Espectrometría de masas de triple cuadrupolo
	IS1/ISTD1 Estándar interno (tramadol-D6)
	IS2/ISTD2 Estándar interno (O-desmetiltramadol-D6)
	K2-EDTA Ácido di-potásico etilendiaminotetraacético
5	LOQ Límite inferior de cuantificación
	M1: O-desmetiltramadol
	S.D. Desviación Estándar
	SE Error estándar
	CV Variación del coeficiente
10	mg Miligramos
	mL Mililitros
	ng Nanogramos

EJEMPLOS

15 El estudio fue un diseño cruzado, de un solo centro, aleatorizado, de dosis única, de etiqueta abierta, de 4 períodos, 4 secuencias, en sujetos masculinos y femeninos sanos. Los siguientes tratamientos se administraron en ayunas:

Tratamiento-1: 2 tabletas de Co-cristal E-58425 de 100 mg,
20 administradas solas

Tratamiento-2: 2 tabletas de 50 mg de Tramadol HCl (Ultram®), administradas solas

Tratamiento-3: 1 cápsula de 100 mg de celecoxib (Celebrex®), administrada sola (datos no mostrados)

Tratamiento-4: 2 tabletas de 50 mg de tramadol (Ultram®) y 1 cápsula de 100 mg de celecoxib (Celebrex®), tomadas
5 concomitantemente.

Los productos se administraron a 36 sujetos. El reposo farmacológico entre los períodos para cada sujeto fue de 7 días calendario.

10

Tabla 1. Secuencias de estudio

	Periodo 1	Periodo 2	Periodo 3	Periodo 4
Secuencia 1 (n= 9)	Tratamiento-1	Tratamiento-2	Tratamiento-4	Tratamiento-3
Secuencia 2 (n= 9)	Tratamiento-2	Tratamiento-3	Tratamiento-1	Tratamiento-4
Secuencia 3 (n= 9)	Tratamiento-3	Tratamiento-4	Tratamiento-2	Tratamiento-1
Secuencia 4 (n= 9)	Tratamiento-4	Tratamiento-1	Tratamiento-3	Tratamiento-2

Manipulación de muestras

Se obtuvieron muestras de sangre separadas para el análisis de tramadol/metabolito M1 y para el análisis de celecoxib (datos no mostrados). Se recolectaron muestras de sangre para la cuantificación de tramadol y metabolito M1 (Tratamiento-1, Tratamiento-2 y Tratamiento-4) antes de la administración del fármaco y a 0.5, 0.75, 1, 1.25, 1.5, 1.75, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 6, 8, 12, 24, 36 y 48 horas después de la administración del fármaco en Vacutainers K₂-EDTA.

Tan pronto como fue posible después de la extracción de sangre, las muestras se centrifugaron a una temperatura nominal de 4°C y aproximadamente a 1500 g durante 10 minutos. El plasma obtenido se separó en tubos de cultivo de polipropileno por duplicado. Cada tubo fue etiquetado para identificar el fármaco a ensayar y con un número de código que no revelaba la identidad de la formulación. Las muestras se congelaron en posición vertical y se conservaron en los congeladores de la clínica a una temperatura nominal de -20°C hasta que se enviaron en hielo seco a la instalación bioanalítica para su análisis.

Método de medición

Las muestras experimentales de plasma humano se analizaron para tramadol y metabolito M1 (O-desmetiltramadol) y también para celecoxib (datos no mostrados) usando dos métodos bioanalíticos validados diferentes por HPLC con detección MS/MS.

El pretratamiento de la muestra implicó la extracción líquido-líquido de tramadol y O-desmetiltramadol de 0.100 mL de plasma humano; se usaron tramadol-D6 y O-desmetiltramadol-D6 como patrones internos (IS1 e IS2 respectivamente). Los compuestos se identificaron y
5 cuantificaron mediante HPLC Hilic con detección MS/MS en un rango de concentración teórica de 2.00 ng/mL a 800.00 ng/mL para tramadol y de 0.500 ng/mL a 200.00 ng/mL para O-desmetiltramadol. Las concentraciones se calcularon usando relaciones de área de pico y la linealidad de la curva de calibración se determinó usando un análisis de
10 regresión de mínimos cuadrados ponderado ($1/x^2$) lineal ($y=mx+b$) para tramadol y para O-desmetiltramadol.

Análisis farmacocinético

Los parámetros farmacocinéticos se estimaron a partir del
15 perfil de concentración plasmática - tiempo individual para cada sujeto. Los principales parámetros de absorción y disposición se obtuvieron usando un enfoque no compartimental con un supuesto de fase terminal log-lineal. La concentración plasmática máxima observada (C_{max}) y el tiempo de concentración plasmática máxima observada (T_{max}) se
20 obtuvieron directamente de los datos experimentales. Se usó la regla trapezoidal para estimar el área bajo la curva (AUC; datos no mostrados) y la fase terminal se estimó maximizando el coeficiente de determinación estimado a partir del modelo de regresión log-lineal ($T_{1/2}$; datos no

mostrados). El cociente de abuso se obtuvo usando la siguiente expresión $AQ = C_{\max}/T_{\max}$.

RESULTADOS

5 **Tabla 2.1: Valores individuales y medios de AQ obtenidos para tramadol y O-desmetiltramadol después de la administración oral de 2 tabletas de 100 mg de co-cristal E-58425 (Tratamiento 1) a sujetos sanos**

10	Sujeto	Periodo	Tramadol			O-desmetiltramadol		
			$C_{\max}$ (ng/mL)	$T_{\max}$ (h)	AQ (ng/(mL·h))	$C_{\max}$ (ng/mL)	$T_{\max}$ (h)	AQ (ng/(mL·h))
	1	2	179.23	4.00	44.81	34.93	6.00	5.82
	2	1	226.56	8.00	28.32	87.98	8.00	11.00
	3	3	224.21	3.00	74.74	53.69	3.00	17.90
	4	4	306.70	2.62	117.06	47.51	3.50	13.57
	5	4	175.24	3.50	50.07	41.10	4.00	10.28
	6	3	105.36	4.00	26.34	71.18	4.00	17.80
	7	1	143.59	4.00	35.90	36.17	4.00	9.04
	8	2	250.44	2.50	100.18	89.32	3.50	25.52
15	9	4	207.46	4.00	51.87	37.53	4.00	9.38
	10	2	136.31	6.00	22.72	55.51	6.00	9.25
	11	1	180.00	3.50	51.43	44.29	4.00	11.07
	12	3	194.45	1.75	111.11	50.68	8.00	6.34
	13	4	245.13	2.50	98.05	59.24	2.50	23.70
	14	3	247.60	3.50	70.74	43.30	6.00	7.22
	15	1	318.15	3.53	90.13	71.03	3.53	20.12
	16	2	205.79	3.00	68.60	67.64	3.50	19.33
	18	1	254.85	3.50	72.81	76.39	3.00	25.46
	19	3	200.88	2.50	80.35	49.74	6.00	8.29
20	20	4	136.40	3.50	38.97	25.88	3.50	7.39
	21	1	263.95	3.00	87.98	61.08	4.00	15.27
	22	3	256.94	3.00	85.65	39.87	6.00	6.65
	23	4	202.08	3.00	67.36	31.18	6.00	5.20
	24	2	214.14	2.50	85.66	43.41	3.00	14.47
	25	4	103.91	1.25	83.13	65.22	3.50	18.64

5

26	3	364.28	3.50	104.08	72.02	4.00	18.00
27	2	217.71	4.00	54.43	57.73	6.00	9.62
28	1	162.44	2.50	64.98	45.65	4.00	11.41
29	4	257.07	3.00	85.69	55.55	4.00	13.89
30	2	319.22	3.00	106.41	64.67	6.00	10.78
31	3	166.56	2.50	66.62	39.97	3.00	13.32
33	1	156.84	3.00	52.28	55.41	4.00	13.85
35	2	174.33	3.00	58.11	62.53	3.50	17.87
36	3	272.96	3.00	90.99	61.11	3.50	17.46
n		33	33	33	33	33	33
Media		214.3	3.3	70.5	54.5	4.4	13.5
Mediana		207.5	3.0	70.7	55.4	4.0	13.3
SD		62.1	1.2	25.5	15.6	1.4	5.7
CV (%)		29.0	35.4	36.1	28.5	32.3	42.0
SE				4.4			1.0

10 Los sujetos 17, 32 y 34 retiraron su consentimiento o fueron retirados del estudio.

15 **Tabla 2.2: Valores individuales y medios de AQ obtenidos para tramadol y O-desmetiltramadol después de la administración oral de 2 tabletas de 50 mg de tramadol HCl (Ultram®), (Tratamiento 2) a sujetos sanos**

20

Sujeto	Periodo	Tramadol			O-desmetiltramadol		
		C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	AQ (ng/(mL·h))	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	AQ (ng/(mL·h))
1	4	275.54	1.50	183.69	47.24	3.50	13.50
2	2	285.98	2.50	114.39	93.79	3.00	31.26
3	1	293.07	2.50	117.23	64.62	3.50	18.46
4	3	394.38	1.75	225.36	61.56	2.50	24.62
5	3	273.35	2.00	136.68	60.45	2.00	30.23
6	1	190.51	1.25	152.41	112.97	2.00	56.48
7	2	204.59	3.00	68.20	54.11	3.00	18.04
8	4	298.18	1.75	170.39	123.27	2.50	49.31
9	3	331.21	2.00	165.61	60.50	3.00	20.17

5	10	4	255.66	1.50	170.44	96.67	1.25	77.33
	12	1	273.07	2.00	136.54	69.13	2.50	27.65
	13	3	277.09	2.50	110.84	86.80	2.50	34.72
	14	1	291.76	2.50	116.70	64.24	2.50	25.70
	15	2	372.95	1.25	298.36	78.52	2.53	31.03
10	16	4	333.42	1.50	222.28	57.13	3.50	16.32
	18	2	394.06	2.00	197.03	125.85	2.00	62.92
	19	1	300.16	2.00	150.08	85.82	2.00	42.91
	20	3	190.23	1.50	126.82	36.27	1.50	24.18
	21	2	415.76	2.50	166.30	78.39	2.50	31.35
	22	1	334.16	1.50	222.77	64.25	2.00	32.12
	23	3	319.62	2.50	127.85	53.55	3.50	15.30
	24	4	321.71	1.25	257.37	72.99	2.50	29.19
	25	3	174.58	1.75	99.76	115.95	1.50	77.30
	26	1	378.07	2.50	151.23	102.42	3.00	34.14
15	27	4	292.50	2.00	146.25	68.97	6.00	11.50
	28	2	229.64	2.00	114.82	58.07	2.00	29.04
	29	3	395.06	2.00	197.53	81.57	3.00	27.19
	30	4	465.87	1.50	310.58	100.31	1.50	66.88
	31	1	218.09	1.50	145.39	62.89	1.50	41.92
	33	2	324.94	0.75	433.25	96.33	1.25	77.06
	35	4	285.83	1.75	163.33	102.18	2.00	51.09
	36	1	377.10	2.50	150.84	74.45	2.50	29.78
	n		32	32	32	32	32	32
	Media		305.3	1.9	173.4	78.5	2.5	36.2
	Mediana		295.6	2.0	151.8	73.7	2.5	30.6
	SD		70.6	0.5	72.3	22.9	0.9	19.1
	CV (%)		23.1	26.6	41.7	29.2	36.9	52.6
	SE				12.8			3.4

Los sujetos 11, 17, 32 y 34 retiraron su consentimiento o fueron retirados del estudio.

Tabla 2.3: Valores individuales y medios de AQ obtenidos para tramadol y O-desmetiltramadol después de la administración oral de 2 tabletas de 50 mg de tramadol HCl (Ultram®) y 1 cápsula de 100 mg de celecoxib (Celebrex®), (Tratamiento 4) a sujetos sanos

Sujeto	Periodo	Tramadol			O-desmetiltramadol		
		C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	AQ (ng/(mL·h))	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	AQ (ng/(mL·h))
1	1	267.76	1.25	214.21	52.60	3.00	17.53
2	3	331.19	2.00	165.60	90.06	3.50	25.73
3	4	276.09	2.50	110.44	75.05	3.00	25.02
4	2	373.85	2.00	186.93	62.55	2.50	25.02
5	2	296.43	2.00	148.22	68.77	2.00	34.38
6	4	193.76	2.00	96.88	112.69	2.00	56.35
7	3	250.01	2.00	125.01	57.33	2.50	22.93
8	1	350.74	1.50	233.83	125.29	1.50	83.52
9	2	287.00	1.50	191.33	70.88	2.00	35.44
10	1	221.30	2.50	88.52	89.66	1.25	71.72
11	3	266.67	2.00	133.34	71.36	2.00	35.68
13	2	329.98	1.50	219.99	71.82	1.50	47.88
14	4	356.89	1.50	237.93	47.68	2.00	23.84
15	3	362.70	1.75	207.26	76.98	2.50	30.79
16	1	277.99	2.00	139.00	84.30	2.50	33.72
18	3	378.74	1.50	252.49	135.81	2.00	67.90
19	4	340.45	1.00	340.45	74.15	2.50	29.66
20	2	183.99	1.50	122.66	36.56	1.75	20.89
21	3	371.22	3.00	123.74	69.61	4.00	17.40
22	4	392.02	1.50	261.35	54.10	2.50	21.64
23	2	346.39	2.00	173.20	53.63	3.00	17.88
24	1	304.72	2.00	152.36	79.84	2.50	31.93
25	2	194.35	1.25	155.48	112.05	1.50	74.70
26	4	465.57	2.00	232.79	96.57	2.50	38.63
27	1	323.08	1.50	215.39	74.52	3.00	24.84
28	3	347.87	1.28	271.77	65.66	8.00	8.21
29	2	320.68	2.50	128.27	72.37	2.50	28.95
30	1	438.45	1.25	350.76	103.69	1.75	59.25
31	4	211.89	3.00	70.63	58.13	3.00	19.38
33	3	313.18	1.00	313.18	86.13	1.75	49.22
35	1	325.70	1.75	186.11	106.36	1.75	60.78
36	4	294.15	6.00	49.03	66.99	6.00	11.17

n	32	32	32	32	32	32
Media	312.3	1.9	184.3	78.2	2.6	36.0
Mediana	321.9	1.9	179.7	73.3	2.5	30.2
SD	67.7	0.9	75.0	22.9	1.3	19.7
CV (%)	21.7	46.3	40.7	29.3	50.8	54.6
SE			13.3			3.5

5 Los sujetos 12, 17, 32 y 34 retiraron su consentimiento o fueron retirados del estudio.

10 **Tabla 3: Sumario de AQ obtenido para tramadol y O-desmetiltramadol (M1) después de la administración oral de tabletas de co-cristal E-58425, 2 tabletas de 50 mg de tramadol HCl (Ultram®) y 2 tabletas de 50 mg de tramadol HCl (Ultram®) y 1 cápsula de celecoxib de 100 mg (Celebrex®) para sujetos sanos**

AQ	Co-cristal E-58425		Ultram^R		Ultram^R+ Celebrex^R	
	Media	SE	Media	SE	Media	SE
Tramadol	70.5	4.4	173.4	12.8	184.3	13.3
M1	13.5	1.0	36.2	3.4	36.0	3.5

15

MODALIDADES:

E1) Un co-cristal de (rac)-tramadol·HCl y celecoxib, o uno de sus derivados farmacéuticamente aceptables, para tratar el dolor al tiempo que reduce la posibilidad de abuso de (el) tramadol.

20

E2) El co-cristal para uso de acuerdo con la modalidad E1), en donde la relación molecular entre (rac)-tramadol·HCl y celecoxib es de 1:1.

E3) El co-cristal para uso de acuerdo con cualquiera de las modalidades E1) o E2) que comprende (rac)-tramadol·HCl y celecoxib en una relación molecular de 1:1, caracterizado porque el co-cristal presenta un patrón de difracción de rayos X en polvo con al menos uno de los
5 picos $[2\theta]$ seleccionado de 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 y 37.2 $[\circ]$, en donde los valores 2θ se obtienen usando radiación de cobre
10 (CuK α 1 1.54060Å).

E4) El co-cristal para uso de acuerdo con cualquiera de las modalidades E2) o E3), caracterizado porque el co-cristal muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo con picos $[2\theta]$ en:

- 14.1 y 22.7 $[\circ]$,
- 15 - 14.1 y 19.0 $[\circ]$,
- 14.1 y 16.8 $[\circ]$,
- 16.8 y 22.7 $[\circ]$,
- 16.8 y 19.0 $[\circ]$, o
- 19.0 y 22.7 $[\circ]$,

20 en donde los valores 2θ se obtienen usando radiación de cobre (CuK α 1 1.54060Å).

E5) El co-cristal para uso de acuerdo con cualquiera de las modalidades E2) a E4), caracterizado porque el co-cristal muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo con picos $[2\theta]$ en:

- 14.1, 16.8 y 22.7 $[\circ]$,
- 5 - 14.1, 19.0 y 22.7 $[\circ]$,
- 14.1, 16.8 y 19.0 $[\circ]$, o
- 16.8, 19.0 y 22.7 $[\circ]$,

en donde los valores 2θ se obtienen usando radiación de cobre ($\text{CuK}\alpha 1$ 1.54060Å).

10 E6) El co-cristal para uso de acuerdo con cualquiera de las modalidades E2) a E5), caracterizado porque el co-cristal muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo con picos $[2\theta]$ a 14.1, 16.8, 19.0 y 22.7 $[\circ]$, en donde los valores 2θ se obtienen usando radiación de cobre ($\text{CuK}\alpha 1$ 1.54060Å).

15 E7) El co-cristal para uso de acuerdo con la modalidad E6), caracterizado porque el co-cristal muestra picos adicionales $[2\theta]$ a 7.1, 19.9 y 20.5 $[\circ]$.

20 E8) El co-cristal para uso de acuerdo con la modalidad E7), caracterizado porque el co-cristal muestra picos adicionales $[2\theta]$ a 13.6, 13.9, 17.5, 18.0, 19.5, 21.2, 21.3, 21.8, 22.6, 23.6, 24.1, 24.4 y 26.1 $[\circ]$.

E9) El co-cristal para uso de acuerdo con cualquiera de las modalidades E1) a E8) que comprende (rac)-tramadol·HCl y celecoxib en una relación molecular de 1:1, caracterizado porque el co-cristal presenta

un patrón de difracción de rayos X en polvo con picos [2 θ] a 7.1, 9.3, 10.2, 10.7, 13.6, 13.9, 14.1, 15.5, 16.1, 16.2, 16.8, 17.5, 18.0, 19.0, 19.5, 19.9, 20.5, 21.2, 21.3, 21.4, 21.8, 22.1, 22.6, 22.7, 23.6, 24.1, 24.4, 25.2, 26.1, 26.6, 26.8, 27.4, 27.9, 28.1, 29.1, 29.9, 30.1, 31.1, 31.3, 31.7, 32.5, 32.8, 34.4, 35.0, 35.8, 36.2 y 37.2 [°], en donde los valores 2 θ se obtienen usando radiación de cobre (CuK α 1 1.54060Å).

E10) El co-cristal para uso de acuerdo con cualquiera de las modalidades E1) a E9) que comprende (rac)-tramadol·HCl y celecoxib en una relación molecular de 1:1, caracterizado porque el co-cristal muestra un patrón de infrarrojos por transformada de Fourier con bandas de absorción a 3481.6 (m), 3133.5 (m), 2923.0 (m), 2667.7 (m), 1596.0 (m), 1472.4 (m), 1458.0 (m), 1335.1 (m), 1288.7 (m), 1271.8 (m), 1168.7 (s), 1237.3 (m), 1168.7 (s), 1122.6 (s), 1100.9 (m), 1042.2 (m), 976.8 (m), 844.6 (m), 820.1 (m), 786.5 (m) 625.9 (m) cm⁻¹.

E11) El co-cristal para uso de acuerdo con cualquiera de las modalidades E1) a E10) que comprende (rac)-tramadol·HCl y celecoxib en una relación molecular de 1:1, caracterizado porque el co-cristal tiene una celda unitaria ortorrómbica con las siguientes dimensiones:

a = 11.0323 (7) Å
b = 18.1095 (12) Å
c = 17.3206 (12) Å.

E12) El co-cristal para uso de acuerdo con cualquiera de las modalidades E1) a E11) que comprende (rac)-tramadol·HCl y celecoxib

en una relación molecular de 1:1, caracterizado porque para el co-cristal el pico endotérmico agudo correspondiente al punto de fusión tiene un inicio a 164°C.

E13) El co-cristal para uso de acuerdo con cualquiera de las
5 modalidades E1) a E12), para el tratamiento del dolor agudo, dolor crónico, dolor neuropático, dolor nociceptivo, dolor leve y severo a moderado, hiperalgesia, dolor relacionado con la sensibilización central, alodinia o dolor por cáncer, incluyendo neuropatía diabética o neuropatía diabética periférica y osteoartritis, fibromialgia; artritis reumatoide,
10 espondilitis anquilosante, hombro congelado o ciática.

E14) El co-cristal para uso de acuerdo con cualquiera de las modalidades E1) a E13), para el tratamiento del dolor agudo y crónico de moderado a severo, dolor agudo de moderado a severo, dolor agudo moderado, dolor agudo severo, dolor crónico moderado a severo, dolor
15 crónico moderado o dolor crónico severo.

E15) El co-cristal para uso de acuerdo con cualquiera de las modalidades E1) a E14) en donde el co-cristal está comprendido en una composición farmacéutica que también comprende al menos un polímero potenciador de la solubilidad; en donde el polímero potenciador de la
20 solubilidad se selecciona de copolímero de injerto de polivinil caprolactama-acetato de polivinilo-polietilenglicol o de copovidona, povidona, ciclodextrina, polietilenglicol y lauroil macrogol-32 glicéridos EP, preferiblemente en donde el polímero potenciador de la solubilidad

se selecciona de copolímero de injerto de polivinil caprolactama-acetato de vinilo-polietilenglicol u otros polímeros hidrófilos seleccionados de copovidona o povidona, lo más preferiblemente en donde el polímero potenciador de la solubilidad es copovidona.

5 E21) Un co-cristal de (rac)-tramadol·HCl y celecoxib, o uno de sus derivados farmacéuticamente aceptables, para tratar el dolor y prevenir una adicción al tramadol.

 E22) El co-cristal para uso de acuerdo con la modalidad E21), en donde la relación molecular entre (rac)-tramadol·HCl y
10 celecoxib es de 1:1.

 E23) El co-cristal para uso de acuerdo con cualquiera de las modalidades E21) o E22) que comprende (rac)-tramadol·HCl y celecoxib en una relación molecular de 1:1, caracterizado porque el co-cristal presenta un patrón de difracción de rayos X en polvo con al menos uno
15 de los picos [2 θ] seleccionado de 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 y 37.2 [°], en donde los valores 2 θ se obtienen usando radiación de cobre
20 (CuK α 1 1.54060Å).

 E24) El co-cristal para uso de acuerdo con cualquiera de las modalidades E22) o E23), caracterizado porque el co-cristal muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo con picos [2 θ] en:

- 14.1 y 22.7 [°],

- 14.1 y 19.0 [°],

- 14.1 y 16.8 [°],

- 16.8 y 22.7 [°],

5 - 16.8 y 19.0 [°], o

- 19.0 y 22.7 [°],

en donde los valores 2θ se obtienen usando radiación de cobre ($\text{CuK}\alpha_1$ 1.54060Å).

E25) El co-cristal para uso de acuerdo con cualquiera de las
10 modalidades E22) a E24), caracterizado porque el co-cristal muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo con picos $[2\theta]$ en:

- 14.1, 16.8 y 22.7 [°],

- 14.1, 19.0 y 22.7 [°],

- 14.1, 16.8 y 19.0 [°], o

15 - 16.8, 19.0 y 22.7 [°],

en donde los valores 2θ se obtienen usando radiación de cobre ($\text{CuK}\alpha_1$ 1.54060Å).

E26) El co-cristal para uso de acuerdo con cualquiera de las modalidades E22) a E25), caracterizado porque el co-cristal muestra un
20 patrón de difracción de rayos X en polvo con picos $[2\theta]$ a 14.1, 16.8, 19.0 y 22.7 [°], en donde los valores 2θ se obtienen usando radiación de cobre ($\text{CuK}\alpha_1$ 1.54060Å).

E27) El co-cristal para uso de acuerdo con la modalidad E26), caracterizado porque el co-cristal muestra picos adicionales [2 θ] a 7.1, 19.9 y 20.5 [°].

5 E28) El co-cristal para uso de acuerdo con la modalidad E27), caracterizado porque el co-cristal muestra picos adicionales [2 θ] a 13.6, 13.9, 17.5, 18.0, 19.5, 21.2, 21.3, 21.8, 22.6, 23.6, 24.1, 24.4 y 26.1 [°].

E29) El co-cristal para uso de acuerdo con cualquiera de las modalidades E21) a E28) que comprende (rac)-tramadol·HCl y celecoxib
10 en una relación molecular de 1:1, caracterizado porque el co-cristal presenta un patrón de difracción de rayos X en polvo con picos [2 θ] a 7.1, 9.3, 10.2, 10.7, 13.6, 13.9, 14.1, 15.5, 16.1, 16.2, 16.8, 17.5, 18.0, 19.0, 19.5, 19.9, 20.5, 21.2, 21.3, 21.4, 21.8, 22.1, 22.6, 22.7, 23.6, 24.1, 24.4, 25.2, 26.1, 26.6, 26.8, 27.4, 27.9, 28.1, 29.1, 29.9, 30.1, 31.1, 31.3,
15 31.7, 32.5, 32.8, 34.4, 35.0, 35.8, 36.2 y 37.2 [°], en donde los valores 2 θ se obtienen usando radiación de cobre (CuK α 1 1.54060Å).

E30) El co-cristal para uso de acuerdo con cualquiera de las modalidades E21) a E29) que comprende (rac)-tramadol·HCl y celecoxib
20 en una relación molecular de 1:1, caracterizado porque el co-cristal presenta un patrón de infrarrojos por transformada de Fourier con bandas de absorción a 3481.6 (m), 3133.5 (m), 2923.0 (m), 2667.7 (m), 1596.0 (m), 1472.4 (m), 1458.0 (m), 1335.1 (m), 1288.7 (m), 1271.8 (m), 1168.7

(s), 1237.3 (m), 1168.7 (s), 1122.6 (s), 1100.9 (m), 1042.2 (m), 976.8 (m), 844.6 (m), 820.1 (m), 786.5 (m) 625.9 (m) cm^{-1} .

E31) El co-cristal para uso de acuerdo con cualquiera de las modalidades E21) a E30) que comprende (rac)-tramadol·HCl y celecoxib
5 en una relación molecular de 1:1, caracterizado porque el co-cristal tiene una celda unitaria ortorrómbica con las siguientes dimensiones:

$$a = 11.0323 (7) \text{ \AA}$$

$$b = 18.1095 (12) \text{ \AA}$$

$$c = 17.3206 (12) \text{ \AA}.$$

10 E32) El co-cristal para uso de acuerdo con cualquiera de las modalidades E21) a E31) que comprende (rac)-tramadol·HCl y celecoxib en una relación molecular de 1:1, caracterizado porque para el co-cristal el pico agudo endotérmico correspondiente al punto de fusión tiene un inicio a 164°C .

15 E33) El co-cristal para uso de acuerdo con cualquiera de las modalidades E21) a E32), para el tratamiento del dolor agudo, dolor crónico, dolor neuropático, dolor nociceptivo, dolor leve y severo a moderado, hiperalgesia, dolor relacionado con la sensibilización central, alodinia o dolor por cáncer, incluyendo neuropatía diabética o neuropatía
20 diabética periférica y osteoartritis, fibromialgia; artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, hombro congelado o ciática.

E34) El co-cristal para uso de acuerdo con cualquiera de las modalidades E21) a E33), para el tratamiento del dolor agudo y crónico

de moderado a severo, dolor agudo de moderado a severo, dolor agudo moderado, dolor agudo severo, dolor crónico moderado a severo, dolor crónico moderado o dolor crónico severo.

E35) El co-cristal para uso de acuerdo con cualquiera de las
5 modalidades E21) a E34) en donde el co-cristal está comprendido en una
composición farmacéutica que también comprende al menos un polímero
potenciador de la solubilidad; en donde el polímero potenciador de la
solubilidad se selecciona de copolímero de injerto de polivinil
caprolactama-acetato de polivinilo-polietilenglicol o de copovidona,
10 povidona, ciclodextrina, polietilenglicol y lauroil macrogol-32 glicéridos
EP, preferiblemente en donde el polímero potenciador de la solubilidad
se selecciona de copolímero de injerto de polivinil caprolactama-acetato
de polivinilo-polietilenglicol u otros polímeros hidrófilos seleccionados
de copovidona o povidona, lo más preferiblemente en donde el polímero
15 potenciador de la solubilidad es copovidona.

E41) Un co-cristal de (rac)-tramadol·HCl y celecoxib, o uno
de sus derivados farmacéuticamente aceptables, para tratar el dolor,
previniendo el riesgo de adicción al tramadol.

E42) El co-cristal para uso de acuerdo con la modalidad
20 E41), en donde la relación molecular entre (rac)-tramadol·HCl y
celecoxib es de 1:1.

E43) El co-cristal para uso de acuerdo con cualquiera de las
modalidades E41) o E42) que comprende (rac)-tramadol·HCl y celecoxib

en una relación molecular de 1:1, caracterizado porque el co-cristal presenta un patrón de difracción de rayos X en polvo con al menos uno de los picos $[2\theta]$ seleccionado de 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 y 37.2 $[\circ]$, en donde los valores 2θ se obtienen usando radiación de cobre ($\text{CuK}\alpha 1$ 1.54060Å).

E44) El co-cristal para uso de acuerdo con cualquiera de las modalidades E42) o E43), caracterizado porque el co-cristal muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo con picos $[2\theta]$ en:

- 14.1 y 22.7 $[\circ]$,
- 14.1 y 19.0 $[\circ]$,
- 14.1 y 16.8 $[\circ]$,
- 16.8 y 22.7 $[\circ]$,
- 16.8 y 19.0 $[\circ]$, o
- 19.0 y 22.7 $[\circ]$,

en donde los valores 2θ se obtienen usando radiación de cobre ($\text{CuK}\alpha 1$ 1.54060Å).

E45) El co-cristal para uso de acuerdo con cualquiera de las modalidades E42) a E44), caracterizado porque el co-cristal presenta un patrón de difracción de rayos X en polvo con picos $[2\theta]$ en donde los

valores 2θ se obtienen mediante radiación de cobre ($\text{CuK}\alpha 1$ 1.54060Å)
en:

- 14.1, 16.8 y 22.7 [°],
- 14.1, 19.0 y 22.7 [°],
- 5 - 14.1, 16.8 y 19.0 [°], o
- 16.8, 19.0 y 22.7 [°],

en donde los valores 2θ se obtienen usando radiación de
cobre ($\text{CuK}\alpha 1$ 1.54060Å).

E46) El co-cristal para uso de acuerdo con cualquiera de las
10 modalidades E42) a E45), caracterizado porque el co-cristal muestra un
patrón de difracción de rayos X en polvo con picos $[2\theta]$ a 14.1, 16.8,
19.0 y 22.7 [°], en donde los valores 2θ se obtienen usando radiación de
cobre ($\text{CuK}\alpha 1$ 1.54060Å).

E47) El co-cristal para uso de acuerdo con la modalidad
15 E46), caracterizado porque el co-cristal muestra picos adicionales $[2\theta]$ a
7.1, 19.9 y 20.5 [°].

E48) El co-cristal para uso de acuerdo con la modalidad
E47), caracterizado porque el co-cristal muestra picos adicionales $[2\theta]$ a
13.6, 13.9, 17.5, 18.0, 19.5, 21.2, 21.3, 21.8, 22.6, 23.6, 24.1, 24.4 y
20 26.1 [°].

E49) El co-cristal para uso de acuerdo con cualquiera de las
modalidades E41) a E48) que comprende (rac)-tramadol·HCl y celecoxib
en una relación molecular de 1:1, caracterizado porque el co-cristal

presenta un patrón de difracción de rayos X en polvo con picos [2 θ] a 7.1, 9.3, 10.2, 10.7, 13.6, 13.9, 14.1, 15.5, 16.1, 16.2, 16.8, 17.5, 18.0, 19.0, 19.5, 19.9, 20.5, 21.2, 21.3, 21.4, 21.8, 22.1, 22.6, 22.7, 23.6, 24.1, 24.4, 25.2, 26.1, 26.6, 26.8, 27.4, 27.9, 28.1, 29.1, 29.9, 30.1, 31.1, 31.3, 31.7, 32.5, 32.8, 34.4, 35.0, 35.8, 36.2 y 37.2 [°], en donde los valores 2 θ se obtienen usando radiación de cobre (CuK α 1 1.54060Å).

E50) El co-cristal para uso de acuerdo con cualquiera de las modalidades E41) a E49) que comprende (rac)-tramadol·HCl y celecoxib en una proporción molecular de 1:1, caracterizado porque el co-cristal presenta un patrón de infrarrojos por transformada de Fourier con bandas de absorción a 3481.6 (m), 3133.5 (m), 2923.0 (m), 2667.7 (m), 1596.0 (m), 1472.4 (m), 1458.0 (m), 1335.1 (m), 1288.7 (m), 1271.8 (m), 1168.7 (s), 1237.3 (m), 1168.7 (s), 1122.6 (s), 1100.9 (m), 1042.2 (m), 976.8 (m), 844.6 (m), 820.1 (m), 786.5 (m) 625.9 (m) cm⁻¹.

E51) El co-cristal para uso de acuerdo con cualquiera de las modalidades E41) a E50) que comprende (rac)-tramadol·HCl y celecoxib en una relación molecular de 1:1, caracterizado porque el co-cristal tiene una celda unitaria ortorrómbica con las siguientes dimensiones:

$$a = 11.0323 (7) \text{ \AA}$$

$$b = 18.1095 (12) \text{ \AA}$$

$$c = 17.3206 (12) \text{ \AA}.$$

E52) El co-cristal para uso de acuerdo con cualquiera de las modalidades E41) a E51) que comprende (rac)-tramadol·HCl y celecoxib

en una relación molecular de 1:1, caracterizado porque para el co-cristal el pico agudo endotérmico correspondiente al punto de fusión tiene un inicio a 164°C.

E53) El co-cristal para uso de acuerdo con cualquiera de las
5 modalidades E41) a E52), para el tratamiento del dolor agudo, dolor crónico, dolor neuropático, dolor nociceptivo, dolor leve y severo a moderado, hiperalgesia, dolor relacionado con la sensibilización central, alodinia o dolor por cáncer, incluyendo neuropatía diabética o neuropatía diabética periférica y osteoartritis, fibromialgia; artritis reumatoide,
10 espondilitis anquilosante, hombro congelado o ciática.

E54) El co-cristal para uso de acuerdo con cualquiera de las modalidades E41) a E53), para el tratamiento del dolor agudo y crónico de moderado a severo, dolor agudo de moderado a severo, dolor agudo moderado, dolor agudo severo, dolor crónico moderado a severo, dolor
15 crónico moderado o dolor crónico severo.

E55) El co-cristal para uso de acuerdo con cualquiera de las modalidades E41) a E54) en donde el co-cristal está comprendido en una composición farmacéutica que también comprende al menos un polímero potenciador de la solubilidad; en donde el polímero potenciador de la
20 solubilidad se selecciona de copolímero de injerto de polivinil caprolactama-acetato de polivinilo-polietilenglicol o de copovidona, povidona, ciclodextrina, polietilenglicol y lauroil macrogol-32 glicéridos EP, preferiblemente en donde el polímero potenciador de la solubilidad

se selecciona de copolímero de injerto de polivinil caprolactama-acetato de polivinilo-polietilenglicol u otros polímeros hidrófilos seleccionados de copovidona o povidona, lo más preferiblemente en donde el polímero potenciador de la solubilidad es copovidona.

5 E61) Un co-cristal de (rac)-tramadol·HCl y celecoxib, o uno de sus derivados farmacéuticamente aceptables, para el tratamiento del dolor en un paciente con adicción al tramadol o con riesgo de sufrirlo.

 E62) El co-cristal para uso de acuerdo con la modalidad E61), en donde la relación molecular entre (rac)-tramadol·HCl y
10 celecoxib es de 1:1.

 E63) El co-cristal para uso de acuerdo con cualquiera de las modalidades E61) o E62) que comprende (rac)-tramadol·HCl y celecoxib en una relación molecular de 1:1, caracterizado porque el co-cristal presenta un patrón de difracción de rayos X en polvo con al menos uno
15 de los picos [2 θ] seleccionado de 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 y 37.2 [°], en donde los valores 2 θ se obtienen usando radiación de cobre
20 (CuK α 1 1.54060Å).

 E64) El co-cristal para uso de acuerdo con cualquiera de las modalidades E62) o E63), caracterizado porque el co-cristal muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo con picos [2 θ] en:

- 14.1 y 22.7 [°],

- 14.1 y 19.0 [°],

- 14.1 y 16.8 [°],

- 16.8 y 22.7 [°],

5 - 16.8 y 19.0 [°], o

- 19.0 y 22.7 [°],

en donde los valores 2θ se obtienen usando radiación de cobre ($\text{CuK}\alpha_1$ 1.54060Å).

E65) El co-cristal para uso de acuerdo con cualquiera de las
10 modalidades E62) a E64), caracterizado porque el co-cristal muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo con picos $[2\theta]$ en:

- 14.1, 16.8 y 22.7 [°],

- 14.1, 19.0 y 22.7 [°],

- 14.1, 16.8 y 19.0 [°], o

15 - 16.8, 19.0 y 22.7 [°],

en donde los valores 2θ se obtienen usando radiación de cobre ($\text{CuK}\alpha_1$ 1.54060Å).

E66) El co-cristal para uso de acuerdo con cualquiera de las modalidades E62) a E65), caracterizado porque el co-cristal muestra un
20 patrón de difracción de rayos X en polvo con picos $[2\theta]$ a 14.1, 16.8, 19.0 y 22.7 [°], en donde los valores 2θ se obtienen usando radiación de cobre ($\text{CuK}\alpha_1$ 1.54060Å).

E67) El co-cristal para uso de acuerdo con la modalidad E66), caracterizado porque el co-cristal muestra picos adicionales $[2\theta]$ a 7.1, 19.9 y 20.5 $^{\circ}$.

5 E68) El co-cristal para uso de acuerdo con la modalidad E67), caracterizado porque el co-cristal muestra picos adicionales $[2\theta]$ a 13.6, 13.9, 17.5, 18.0, 19.5, 21.2, 21.3, 21.8, 22.6, 23.6, 24.1, 24.4 y 26.1 $^{\circ}$.

E69) El co-cristal para uso de acuerdo con cualquiera de las modalidades E61) a E68) que comprende (rac)-tramadol·HCl y celecoxib
10 en una relación molecular de 1:1, caracterizado porque el co-cristal presenta un patrón de difracción de rayos X en polvo con picos $[2\theta]$ a 7.1, 9.3, 10.2, 10.7, 13.6, 13.9, 14.1, 15.5, 16.1, 16.2, 16.8, 17.5, 18.0, 19.0, 19.5, 19.9, 20.5, 21.2, 21.3, 21.4, 21.8, 22.1, 22.6, 22.7, 23.6, 24.1, 24.4, 25.2, 26.1, 26.6, 26.8, 27.4, 27.9, 28.1, 29.1, 29.9, 30.1, 31.1, 31.3,
15 31.7, 32.5, 32.8, 34.4, 35.0, 35.8, 36.2 y 37.2 $^{\circ}$, en donde los valores 2θ se obtienen mediante radiación de cobre ($\text{CuK}\alpha 1$ 1.54060Å).

E70) El co-cristal para uso de acuerdo con cualquiera de las modalidades E61) a E69) que comprende (rac)-tramadol·HCl y celecoxib
20 muestra un patrón de infrarrojos por transformada de Fourier con bandas de absorción a 3481.6 (m), 3133.5 (m), 2923.0 (m), 2667.7 (m), 1596.0 (m), 1472.4 (m), 1458.0 (m), 1335.1 (m), 1288.7 (m), 1271.8 (m), 1168.7

(s), 1237.3 (m), 1168.7 (s), 1122.6 (s), 1100.9 (m), 1042.2 (m), 976.8 (m), 844.6 (m), 820.1 (m), 786.5 (m) 625.9 (m) cm^{-1} .

E71) El co-cristal para uso de acuerdo con cualquiera de las modalidades E61) a E70) que comprende (rac)-tramadol·HCl y celecoxib
5 en una relación molecular de 1:1, caracterizado porque el co-cristal tiene una celda unitaria ortorrómbica con las siguientes dimensiones:

$$a = 11.0323 (7) \text{ \AA}$$

$$b = 18.1095 (12) \text{ \AA}$$

$$c = 17.3206 (12) \text{ \AA}.$$

10 E72) El co-cristal para uso de acuerdo con cualquiera de las modalidades E61) a E71) que comprende (rac)-tramadol·HCl y celecoxib en una relación molecular de 1:1, caracterizado porque para el co-cristal el pico agudo endotérmico correspondiente al punto de fusión tiene un inicio a 164°C.

15 E73) El co-cristal para uso de acuerdo con cualquiera de las modalidades E61) a E72), para el tratamiento del dolor agudo, dolor crónico, dolor neuropático, dolor nociceptivo, dolor leve y severo a moderado, hiperalgesia, dolor relacionado con la sensibilización central, alodinia o dolor por cáncer, incluyendo neuropatía diabética o neuropatía
20 diabética periférica y osteoartritis, fibromialgia; artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, hombro congelado o ciática.

E74) El co-cristal para uso de acuerdo con cualquiera de las modalidades E61) a E73), para el tratamiento del dolor agudo y crónico

de moderado a severo, dolor agudo de moderado a severo, dolor agudo moderado, dolor agudo severo, dolor crónico moderado a severo, dolor crónico moderado o dolor crónico severo.

E75) El co-cristal para uso de acuerdo con cualquiera de las
5 modalidades E61) a E74) en donde el co-cristal está comprendido en una
composición farmacéutica que también comprende al menos un polímero
potenciador de la solubilidad; en donde el polímero potenciador de la
solubilidad se selecciona de copolímero de injerto de polivinil
caprolactama-acetato de polivinilo-polietilenglicol o de copovidona,
10 povidona, ciclodextrina, polietilenglicol y lauroil macrogol-32 glicéridos
EP, preferiblemente en donde el polímero potenciador de la solubilidad
se selecciona de copolímero de injerto de polivinil caprolactama-acetato
de polivinilo-polietilenglicol u otros polímeros hidrófilos seleccionados
de copovidona o povidona, lo más preferiblemente en donde el polímero
15 potenciador de la solubilidad es copovidona.

E81) Un co-cristal de (rac)-tramadol·HCl y celecoxib, o sus
derivados farmacéuticamente aceptables, para tratar el dolor e inhibir,
retrasar, reducir o revertir la adicción al tramadol.

E82) El co-cristal para uso de acuerdo con la modalidad
20 E81), en donde la relación molecular entre (rac)-tramadol·HCl y
celecoxib es de 1:1.

E83) El co-cristal para uso de acuerdo con cualquiera de las
modalidades E81) o E82) que comprende (rac)-tramadol·HCl y celecoxib

en una relación molecular de 1:1, caracterizado porque el co-cristal presenta un patrón de difracción de rayos X en polvo con al menos uno de los picos $[2\theta]$ seleccionado de 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 y 37.2 $[\circ]$, en donde los valores 2θ se obtienen usando radiación de cobre ($\text{CuK}\alpha 1$ 1.54060Å).

E84) El co-cristal para uso de acuerdo con cualquiera de las modalidades E82) o E83), caracterizado porque el co-cristal muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo con picos $[2\theta]$ en:

- 14.1 y 22.7 $[\circ]$,
- 14.1 y 19.0 $[\circ]$,
- 14.1 y 16.8 $[\circ]$,
- 16.8 y 22.7 $[\circ]$,
- 16.8 y 19.0 $[\circ]$, o
- 19.0 y 22.7 $[\circ]$,

en donde los valores 2θ se obtienen usando radiación de cobre ($\text{CuK}\alpha 1$ 1.54060Å).

E85) El co-cristal para uso de acuerdo con cualquiera de las modalidades E82) a E84), caracterizado porque el co-cristal muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo con picos $[2\theta]$ en:

- 14.1, 16.8 y 22.7 $[\circ]$,

- 14.1, 19.0 y 22.7 [°],
- 14.1, 16.8 y 19.0 [°], o
- 16.8, 19.0 y 22.7 [°],

en donde los valores 2θ se obtienen usando radiación de
5 cobre ($\text{CuK}\alpha 1$ 1.54060Å).

E86) El co-cristal para uso de acuerdo con cualquiera de las modalidades E82) a E85), caracterizado porque el co-cristal muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo con picos $[2\theta]$ a 14.1, 16.8, 19.0 y 22.7 [°], en donde los valores 2θ se obtienen usando radiación de
10 cobre ($\text{CuK}\alpha 1$ 1.54060Å).

E87) El co-cristal para uso de acuerdo con la modalidad E86), caracterizado porque el co-cristal muestra picos adicionales $[2\theta]$ a 7.1, 19.9 y 20.5 [°].

E88) El co-cristal para uso de acuerdo con la modalidad
15 E87), caracterizado porque el co-cristal muestra picos adicionales $[2\theta]$ a 13.6, 13.9, 17.5, 18.0, 19.5, 21.2, 21.3, 21.8, 22.6, 23.6, 24.1, 24.4 y 26.1 [°].

E89) El co-cristal para uso de acuerdo con cualquiera de las modalidades E81) a E88) que comprende (rac)-tramadol·HCl y celecoxib
20 en una relación molecular de 1:1, caracterizado porque el co-cristal presenta un patrón de difracción de rayos X en polvo con picos $[2\theta]$ a 7.1, 9.3, 10.2, 10.7, 13.6, 13.9, 14.1, 15.5, 16.1, 16.2, 16.8, 17.5, 18.0, 19.0, 19.5, 19.9, 20.5, 21.2, 21.3, 21.4, 21.8, 22.1, 22.6, 22.7, 23.6, 24.1,

24.4, 25.2, 26.1, 26.6, 26.8, 27.4, 27.9, 28.1, 29.1, 29.9, 30.1, 31.1, 31.3, 31.7, 32.5, 32.8, 34.4, 35.0, 35.8, 36.2 y 37.2 [°], en donde los valores 2 θ se obtienen usando radiación de cobre (CuK α 1 1.54060Å).

E90) El co-cristal para uso de acuerdo con cualquiera de las
 5 modalidades E81) a E89) que comprende (rac)-tramadol·HCl y celecoxib en una relación molecular de 1:1, caracterizado porque el co-cristal muestra un patrón de infrarrojos por transformada de Fourier con bandas de absorción a 3481.6 (m), 3133.5 (m), 2923.0 (m), 2667.7 (m), 1596.0 (m), 1472.4 (m), 1458.0 (m), 1335.1 (m), 1288.7 (m), 1271.8 (m), 1168.7
 10 (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.

E91) El co-cristal para uso de acuerdo con cualquiera de las
 modalidades E81) a E90) que comprende (rac)-tramadol·HCl y celecoxib en una relación molecular de 1:1, caracterizado porque el co-cristal tiene
 15 una celda unitaria ortorrómbica con las siguientes dimensiones:

$$a = 11.0323 (7) \text{ \AA}$$

$$b = 18.1095 (12) \text{ \AA}$$

$$c = 17.3206 (12) \text{ \AA}.$$

E92) El co-cristal para uso de acuerdo con cualquiera de las
 20 modalidades E81) a E91) que comprende (rac)-tramadol·HCl y celecoxib en una relación molecular de 1:1, caracterizado porque para el co-cristal el pico agudo endotérmico correspondiente al punto de fusión tiene un inicio a 164°C.

E93) El co-cristal para uso de acuerdo con cualquiera de las modalidades E81) a E92), para el tratamiento del dolor agudo, dolor crónico, dolor neuropático, dolor nociceptivo, dolor leve y severo a moderado, hiperalgesia, dolor relacionado con la sensibilización central, alodinia o dolor por cáncer, incluyendo neuropatía diabética o neuropatía diabética periférica y osteoartritis, fibromialgia; artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, hombro congelado o ciática.

E94) El co-cristal para uso de acuerdo con cualquiera de las modalidades E81) a E93), para el tratamiento del dolor agudo y crónico de moderado a severo, dolor agudo de moderado a severo, dolor agudo moderado, dolor agudo severo, dolor crónico moderado a severo, dolor crónico moderado o dolor crónico severo.

E95) El co-cristal para uso de acuerdo con cualquiera de las modalidades E81) a E94) en donde el co-cristal está comprendido en una composición farmacéutica que también comprende al menos un polímero potenciador de la solubilidad; en donde el polímero potenciador de la solubilidad se selecciona de copolímero de injerto de polivinil caprolactama-acetato de polivinilo-polietilenglicol o de copovidona, povidona, ciclodextrina, polietilenglicol y lauroil macrogol-32 glicéridos EP, preferiblemente en donde el polímero potenciador de la solubilidad se selecciona de copolímero de injerto de polivinil caprolactama-acetato de polivinilo-polietilenglicol u otros polímeros hidrófilos seleccionados

de copovidona o povidona, lo más preferiblemente en donde el polímero potenciador de la solubilidad es copovidona.

E101) Un co-cristal de (rac)-tramadol·HCl y celecoxib, o uno de sus derivados farmacéuticamente aceptables, para tratar el dolor y
5 reducir la incidencia de adicción al tramadol.

E102) El co-cristal para uso de acuerdo con la modalidad E101), en donde la relación molecular entre (rac)-tramadol·HCl y celecoxib es de 1:1.

E103) El co-cristal para uso de acuerdo con cualquiera de las
10 modalidades E101) o E102) que comprende (rac)-tramadol·HCl y celecoxib en una relación molecular de 1:1, caracterizado porque el co-cristal presenta un patrón de difracción de rayos X en polvo con al menos uno de los picos $[2\theta]$ seleccionado de 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,
15 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 y 37.2 $[\circ]$, en donde los valores 2θ se obtienen usando radiación de cobre ($\text{CuK}\alpha 1.54060\text{\AA}$).

E104) El co-cristal para uso de acuerdo con cualquiera de las
20 modalidades E102) o E103), caracterizado porque el co-cristal muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo con picos $[2\theta]$ en:

- 14.1 y 22.7 $[\circ]$,

- 14.1 y 19.0 $[\circ]$,

- 14.1 y 16.8 [°],
- 16.8 y 22.7 [°],
- 16.8 y 19.0 [°], o
- 19.0 y 22.7 [°].

5 en donde los valores 2θ se obtienen usando radiación de cobre ($\text{CuK}\alpha 1$ 1.54060Å).

E105) El co-cristal para uso de acuerdo con cualquiera de las modalidades E102) a E104), caracterizado porque el co-cristal muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo con picos $[2\theta]$ en:

- 10 - 14.1, 16.8 y 22.7 [°],
- 14.1, 19.0 y 22.7 [°],
- 14.1, 16.8 y 19.0 [°], o
- 16.8, 19.0 y 22.7 [°].

 en donde los valores 2θ se obtienen usando radiación de

15 cobre ($\text{CuK}\alpha 1$ 1.54060Å).

E106) El co-cristal para uso de acuerdo con cualquiera de las modalidades E102) a E105), caracterizado porque el co-cristal muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo con picos $[2\theta]$ a 14.1, 16.8, 19.0 y 22.7 [°], en donde los valores 2θ se obtienen usando radiación de

20 cobre ($\text{CuK}\alpha 1$ 1.54060Å).

E107) El co-cristal para uso de acuerdo con la modalidad E106), caracterizado porque el co-cristal muestra picos adicionales $[2\theta]$ a 7.1, 19.9 y 20.5 [°].

E108) El co-cristal para uso de acuerdo con la modalidad E107), caracterizado porque el co-cristal muestra picos adicionales 2θ a 13.6, 13.9, 17.5, 18.0, 19.5, 21.2, 21.3, 21.8, 22.6, 23.6, 24.1, 24.4 y 26.1 $^{\circ}$.

5 E109) El co-cristal para uso de acuerdo con cualquiera de las modalidades E101) a E108) que comprende (rac)-tramadol·HCl y celecoxib en una relación molecular de 1:1, caracterizado porque el co-cristal presenta un patrón de difracción de rayos X en polvo con picos 2θ a 7.1, 9.3, 10.2, 10.7, 13.6, 13.9, 14.1, 15.5, 16.1, 16.2, 16.8, 17.5,
10 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 y 37.2 $^{\circ}$, en donde los valores 2θ se obtienen usando radiación de cobre ($\text{CuK}\alpha 1$ 1.54060Å).

E110) El co-cristal para uso de acuerdo con cualquiera de las
15 modalidades E101) a E109) que comprende (rac)-tramadol·HCl y celecoxib en una relación molecular de 1:1, caracterizado porque el co-cristal muestra un patrón de infrarrojos por transformada de Fourier con bandas de absorción a 3481.6 (m), 3133.5 (m), 2923.0 (m), 2667.7 (m), 1596.0 (m), 1472.4 (m), 1458.0 (m), 1335.1 (m), 1288.7 (m), 1271.8 (m),
20 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} .

E111) El co-cristal para uso de acuerdo con cualquiera de las modalidades E101) a E110) que comprende (rac)-tramadol·HCl y

celecoxib en una relación molecular de 1:1, caracterizado porque el co-cristal tiene una celda unitaria ortorrómbica con las siguientes dimensiones:

$$a = 11.0323 (7) \text{ \AA}$$

5 $b = 18.1095 (12) \text{ \AA}$

$$c = 17.3206 (12) \text{ \AA}.$$

E112) El co-cristal para uso de acuerdo con cualquiera de las modalidades E101) a E111) que comprende (rac)-tramadol·HCl y celecoxib en una relación molecular de 1:1, caracterizado porque para el co-cristal el pico endotérmico agudo correspondiente al punto de fusión tiene un inicio a 164°C.

10

E113) El co-cristal para uso de acuerdo con cualquiera de las modalidades E101) a E112), para el tratamiento del dolor agudo, dolor crónico, dolor neuropático, dolor nociceptivo, dolor leve y severo a moderado, hiperalgesia, dolor relacionado con la sensibilización central, alodinia o dolor por cáncer, incluyendo neuropatía diabética o neuropatía diabética periférica y osteoartritis, fibromialgia; artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, hombro congelado o ciática.

15

E114) El co-cristal para uso de acuerdo con cualquiera de las modalidades E101) a E113), para el tratamiento del dolor agudo y crónico de moderado a severo, dolor agudo de moderado a severo, dolor agudo moderado, dolor agudo severo, dolor crónico moderado a severo, dolor crónico moderado o dolor crónico severo.

20

E115) El co-cristal para uso de acuerdo con cualquiera de las modalidades E101) a E114) en donde el co-cristal está comprendido en una composición farmacéutica que también comprende al menos un polímero potenciador de la solubilidad; en donde el polímero potenciador de la solubilidad se selecciona de copolímero de injerto de polivinil caprolactama-acetato de polivinilo-polietilenglicol o de copovidona, povidona, ciclodextrina, polietilenglicol y lauroil macrogol-32 glicéridos EP, preferiblemente en donde el polímero potenciador de la solubilidad se selecciona de copolímero de injerto de polivinil caprolactama-acetato de polivinilo-polietilenglicol u otros polímeros hidrófilos seleccionados de copovidona o povidona, lo más preferiblemente en donde el polímero potenciador de la solubilidad es copovidona.

E121) Un co-cristal de (rac)-tramadol·HCl y celecoxib, o uno de sus derivados farmacéuticamente aceptables, para tratar el dolor y reducir la probabilidad de que el tratamiento provoque una adicción al tramadol.

E122) El co-cristal para uso de acuerdo con la modalidad E121), en donde la relación molecular entre (rac)-tramadol·HCl y celecoxib es de 1:1.

E123) El co-cristal para uso de acuerdo con cualquiera de las modalidades E121) o E122) que comprende (rac)-tramadol·HCl y celecoxib en una proporción molecular de 1:1, caracterizado porque el co-cristal presenta un patrón de difracción de rayos X en polvo con al

menos uno de los picos $[2\theta]$ seleccionado de 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 y 37.2 $^\circ$, en donde los valores 2θ se obtienen usando radiación de cobre ($\text{CuK}\alpha_1$ 1.54060Å).

E124) El co-cristal para uso de acuerdo con cualquiera de las modalidades E122) o E123), caracterizado porque el co-cristal muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo con picos $[2\theta]$ en:

- 10 - 14.1 y 22.7 $^\circ$,
- 14.1 y 19.0 $^\circ$,
- 14.1 y 16.8 $^\circ$,
- 16.8 y 22.7 $^\circ$,
- 16.8 y 19.0 $^\circ$, o
- 15 - 19.0 y 22.7 $^\circ$,

en donde los valores 2θ se obtienen usando radiación de cobre ($\text{CuK}\alpha_1$ 1.54060Å).

E125) El co-cristal para uso de acuerdo con cualquiera de las modalidades E122) a E124), caracterizado porque el co-cristal muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo con picos $[2\theta]$ en:

- 14.1, 16.8 y 22.7 $^\circ$,
- 14.1, 19.0 y 22.7 $^\circ$,
- 14.1, 16.8 y 19.0 $^\circ$, o

- 16.8, 19.0 y 22.7 [°].

en donde los valores 2θ se obtienen usando radiación de cobre ($\text{CuK}\alpha 1$ 1.54060Å).

E126) El co-cristal para uso de acuerdo con cualquiera de las
5 modalidades E122) a E125), caracterizado porque el co-cristal muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo con picos $[2\theta]$ a 14.1, 16.8, 19.0 y 22.7 [°], en donde los valores 2θ se obtienen usando radiación de cobre ($\text{CuK}\alpha 1$ 1.54060Å).

E127) El co-cristal para uso de acuerdo con la modalidad
10 E126), caracterizado porque el co-cristal muestra picos adicionales $[2\theta]$ a 7.1, 19.9 y 20.5 [°].

E128) El co-cristal para uso de acuerdo con la modalidad
E127), caracterizado porque el co-cristal muestra picos adicionales $[2\theta]$ a 13.6, 13.9, 17.5, 18.0, 19.5, 21.2, 21.3, 21.8, 22.6, 23.6, 24.1, 24.4 y
15 26.1 [°].

E129) El co-cristal para uso de acuerdo con cualquiera de las modalidades E121) a E128) que comprende (rac)-tramadol·HCl y celecoxib en una relación molecular de 1:1, caracterizado porque el co-cristal presenta un patrón de difracción de rayos X en polvo con picos
20 $[2\theta]$ a 7.1, 9.3, 10.2, 10.7, 13.6, 13.9, 14.1, 15.5, 16.1, 16.2, 16.8, 17.5, 18.0, 19.0, 19.5, 19.9, 20.5, 21.2, 21.3, 21.4, 21.8, 22.1, 22.6, 22.7, 23.6, 24.1, 24.4, 25.2, 26.1, 26.6, 26.8, 27.4, 27.9, 28.1, 29.1, 29.9, 30.1, 31.1,

31.3, 31.7, 32.5, 32.8, 34.4, 35.0, 35.8, 36.2 y 37.2 [°], en donde los valores 2θ se obtienen usando radiación de cobre ($\text{CuK}\alpha 1$ 1.54060 Å).

E130) El co-cristal para uso de acuerdo con cualquiera de las modalidades E121) a E129) que comprende (rac)-tramadol·HCl y celecoxib en una proporción molecular de 1:1, caracterizado porque el co-cristal presenta un patrón de infrarrojos por transformada de Fourier con bandas de absorción a 3481.6 (m), 3133.5 (m), 2923.0 (m), 2667.7 (m), 1596.0 (m), 1472.4 (m), 1458.0 (m), 1335.1 (m), 1288.7 (m), 1271.8 (m), 1168.7 (s), 1237.3 (m), 1168.7 (s), 1122.6 (s), 1100.9 (m), 1042.2 (m), 976.8 (m), 844.6 (m), 820.1 (m), 786.5 (m) 625.9 (m) cm^{-1} .

E131) El co-cristal para uso de acuerdo con cualquiera de las modalidades E121) a E130) que comprende (rac)-tramadol·HCl y celecoxib en una relación molecular de 1:1, caracterizado porque el co-cristal tiene una celda unitaria ortorrómbica con las siguientes dimensiones:

$$a = 11.0323 (7) \text{ \AA}$$

$$b = 18.1095 (12) \text{ \AA}$$

$$c = 17.3206 (12) \text{ \AA}.$$

E132) El co-cristal para uso de acuerdo con cualquiera de las modalidades E121) a E131) que comprende (rac)-tramadol·HCl y celecoxib en una relación molecular de 1:1, caracterizado porque para el co-cristal el pico endotérmico agudo correspondiente al punto de fusión tiene un inicio a 164°C.

E133) El co-cristal para uso de acuerdo con cualquiera de las modalidades E121) a E132), para el tratamiento del dolor agudo, dolor crónico, dolor neuropático, dolor nociceptivo, dolor leve y severo a moderado, hiperalgesia, dolor relacionado con la sensibilización central, alodinia o dolor por cáncer, incluyendo neuropatía diabética o neuropatía diabética periférica y osteoartritis, fibromialgia; artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, hombro congelado o ciática.

E134) El co-cristal para uso de acuerdo con cualquiera de las modalidades E121) a E133), para el tratamiento del dolor agudo y crónico de moderado a severo, dolor agudo de moderado a severo, dolor agudo moderado, dolor agudo severo, dolor crónico moderado a severo, dolor crónico moderado o dolor crónico severo.

E135) El co-cristal para uso de acuerdo con cualquiera de las modalidades E121) a E134) en donde el co-cristal está comprendido en una composición farmacéutica que también comprende al menos un polímero potenciador de la solubilidad; en donde el polímero potenciador de la solubilidad se selecciona de copolímero de injerto de polivinil caprolactama-acetato de polivinilo-polietilenglicol o de copovidona, povidona, ciclodextrina, polietilenglicol y lauroil macrogol-32 glicéridos EP, preferiblemente en donde el polímero potenciador de la solubilidad se selecciona de copolímero de injerto de polivinil caprolactama-acetato de polivinilo-polietilenglicol u otros polímeros hidrófilos seleccionados

de copovidona o povidona, lo más preferiblemente en donde el polímero potenciador de la solubilidad es copovidona.