

## Los nuevos datos destacan las posibles ventajas del CTC (cocrystal de tramadol y celecoxib) en comparación con el tramadol solo

- Los nuevos datos, presentados por primera vez en el 16º Congreso Mundial del Dolor, demuestran el potencial clínico de un nuevo analgésico recientemente incorporado a la cartera de analgésicos en fase de desarrollo de Mundipharma.
- En un estudio clínico de fase II, el cocrystal de tramadol y celecoxib (CTC), diseñado específicamente uniendo dos analgésicos muy consolidados en una nueva estructura en cocrystal, ha demostrado su capacidad para aliviar eficazmente el dolor en dosis más bajas, en comparación con el tramadol solo, y con una mejor tolerabilidad global.<sup>1</sup>
- Los estudios preclínicos y farmacocinéticos han demostrado que al cocrystalizar el tramadol y el celecoxib en CTC se optimizan las propiedades fisicoquímicas de los componentes lo cual genera sinergia y mejora los perfiles farmacocinéticos respectivamente.<sup>2,3,4</sup>
- A pesar de que en las últimas décadas se ha avanzado en la investigación del dolor, sigue existiendo la urgente necesidad de desarrollar nuevos analgésicos que sean eficaces y bien tolerados.

**Cambridge, Reino Unido, 5 de octubre de 2016** – Los nuevos datos, presentados por primera vez en el 16º Congreso Mundial del Dolor en Yokohama (Japón), han demostrado las posibles ventajas del analgésico de primera línea en cocrystal para el dolor agudo, en comparación con el tramadol solo. Los resultados de un estudio de fase II han demostrado que el CTC (cocrystal de tramadol y celecoxib) 100 mg, 150 mg y 200 mg<sup>†</sup> (que contienen 44 mg, 66 mg y 88 mg de tramadol respectivamente), aporta un mayor alivio del dolor que el tramadol solo (100 mg) en pacientes con dolor de moderado a intenso tras una cirugía oral requiriendo extracción de  $\geq 2$  molares impactados. Se ha observado que el alivio del dolor dependiente de la dosis con el CTC se relaciona con una tolerabilidad similar (200 mg de CTC) o mejor (50 mg, 100 mg y 150 mg de CTC) que 100 mg de tramadol solo.<sup>1</sup>

Estos beneficios clínicos pueden explicarse a partir de los resultados de:

---

\* Los cocrystal son sólidos cristalinos de dos o más componentes moleculares en una relación estequiométrica, que no son ni solvatos ni sales simples. Si al menos uno de sus componentes moleculares es un principio activo se reconocerá como un cocrystal farmacéutico.

<sup>†</sup> 100 mg de CTC son equivalentes a 44 mg de tramadol + 56 mg de celecoxib; 150 mg de CTC son equivalentes a 66 mg de tramadol + 84 mg de celecoxib; 200 mg de CTC son equivalentes a 88 mg de tramadol + 112 mg de celecoxib.

- Estudios de disolución que han demostrado cambios en el perfil de liberación potencialmente beneficioso desde el punto de vista clínico del celecoxib (al aumentar su solubilidad) y del tramadol (al disminuir su concentración máxima), que se traduce previsiblemente en una farmacocinética mejorada.<sup>5</sup>
- Un estudio preclínico realizado con ratas, que demostró que el CTC<sub>susp</sub> (cocrystal de tramadol-celecoxib en una razón molecular de 1:1 en suspensión) generaba sinergia en un modelo de dolor postoperatorio sin aumentar los efectos adversos.<sup>2</sup>
- Estudios farmacocinéticos, que demostraron que la cocrystalización de tramadol y celecoxib en CTC se traducían en cambios en el perfil farmacocinético potencialmente beneficioso desde el punto de vista clínico para cada principio activo (tramadol y celecoxib), en comparación con el tramadol y el celecoxib disponibles en el mercado administrados como combinación abierta.<sup>3</sup> La administración del CTC se relacionó con una menor concentración plasmática máxima de tramadol y con un menor tiempo para alcanzar la concentración plasmática máxima de celecoxib.<sup>2</sup>

En conjunto, los datos de los estudios disponibles indican que el CTC proporciona una analgesia eficaz en dosis menores de cada uno de los componentes, lo que podría mejorar la tolerabilidad, y también un inicio más temprano del alivio del dolor, en comparación con el tramadol solo.<sup>3,2</sup>

El CTC es un analgésico de primera línea en cocrystalales con una razón molecular de 1:1 de hidrocloreuro de tramadol y celecoxib. El CTC ha sido desarrollado para sacar partido de los mecanismos de acción complementarios de dos analgésicos bien conocidos como son el tramadol y el celecoxib. Al cocrystalizar ambos componentes en el CTC se optimizan sus características farmacocinéticas, en comparación con el tramadol y el celecoxib actualmente comercializados, o su administración concomitante en combinación abierta.

El Dr. Harry Smith, director médico de Mundipharma International, manifestó: “Estamos muy ilusionados con los resultados de estos estudios del CTC. Al optimizar las características farmacocinéticas del tramadol y el celecoxib en el CTC, hemos podido demostrar que el CTC ofrece una analgesia eficaz en dosis menores en comparación con el tramadol solo<sup>3,4</sup>, y todo ello con una mejora de la tolerabilidad global”.

El dolor agudo es objeto de una perspectiva multimodal para el tratamiento analgésico eficaz.<sup>6</sup> El CTC representa una perspectiva racional que combina analgésicos eficaces y bien implantados que actúan a través de vías antinociceptivas y antiinflamatorias complementarias.

Cada año, millones de pacientes sufren dolor agudo intenso.<sup>6</sup> A pesar de que en las últimas décadas se ha avanzado en la investigación del dolor, el control inadecuado del dolor agudo, por

ejemplo en pacientes con traumatismos o sometidos a intervenciones quirúrgicas, sigue siendo un problema común.<sup>6,7,8,9</sup>

El control inadecuado del dolor agudo impide que los pacientes lleven una vida normal, y se traduce en visitas repetidas a urgencias o al médico de cabecera.<sup>6,10</sup> Además, expone a los pacientes a distintas complicaciones, crea sufrimiento innecesario y también aumenta significativamente los costes sanitarios.<sup>7</sup> Ha quedado demostrado que el control inadecuado del dolor agudo puede degenerar en dolor crónico incapacitante. Hasta en un 20% de los pacientes, el control inadecuado del dolor agudo postoperatorio podría llevar a un dolor crónico intenso.<sup>7</sup>

A pesar de que los opioides son el tratamiento preferido para la mayoría de casos de dolor agudo intenso, sus efectos secundarios pueden limitar su uso y, por consiguiente, su eficacia clínica. Los opioides en dosis terapéuticas pueden causar sedación, mareo, náuseas, vómitos, estreñimiento, tolerancia y depresión respiratoria.<sup>11</sup>

El CTC ha sido diseñado específicamente uniendo dos analgésicos muy consolidados en una nueva estructura de cocrystal con un perfil farmacocinético optimizado, por lo que alivia eficazmente el dolor en dosis más bajas, en comparación con el tramadol solo, y todo ello con una mejor tolerabilidad global.

“Mundipharma está comprometida en el desarrollo de nuevos tratamientos para ayudar a los pacientes a sobrellevar mejor su dolor, que sigue siendo un área con necesidades no cubiertas. El CTC ya está demostrando que es una baza importante en la cartera de analgésicos en fase de desarrollo de Mundipharma, con ensayos de fase III actualmente en curso”, concluyó el Dr. Smith.

**-Fin-**

## **Notas para los editores:**

### ***Sobre el CTC***

El CTC se encuentra en fase de desarrollo para ser utilizado en pacientes con dolor agudo de moderado a intenso. Forma parte de la colaboración global<sup>‡</sup> de descubrimiento y desarrollo entre Mundipharma y sus compañías independientes asociadas con los Laboratorios del Dr. Esteve, S.A.U. (ESTEVE). La colaboración tiene por objeto comercializar una nueva generación de analgésicos, que reduzcan el fuerte impacto negativo que actualmente tiene el dolor tanto en los pacientes como en los sistemas sanitarios.

### ***Sobre Mundipharma***

Mundipharma y su red de empresas asociadas independientes son compañías de propiedad privada y alianzas estratégicas (*joint-venture*) que cubren el mercado farmacéutico mundial. Todas

---

<sup>‡</sup> Excluido EEUU

ellas apuestan por aportar a los pacientes los beneficios de las nuevas opciones terapéuticas importantes en los principales ámbitos de tratamiento del dolor, aparato respiratorio, adicciones, oncología y enfermedades inflamatorias. Mundipharma, a través de la innovación, el diseño y la adquisición, ofrece importantes tratamientos para atender a las necesidades más acuciantes de los pacientes, los profesionales sanitarios y los sistemas sanitarios de todo el mundo. Para más información, visitar: [www.mundipharma.com](http://www.mundipharma.com)

### **Sobre ESTEVE**

ESTEVE es un grupo químico-farmacéutico líder con sede en Barcelona (España). Desde su fundación en 1929, ESTEVE ha mantenido un firme compromiso con la excelencia en la asistencia sanitaria y ha dedicado todos sus esfuerzos a una I+D innovadora de nuevos medicamentos para las necesidades médicas no cubiertas y se ha centrado en la investigación científica avanzada y de base empírica. ESTEVE cuenta con un fuerte espíritu de colaboración para el descubrimiento, desarrollo y comercialización de fármacos. La compañía trabaja tanto en colaboración como de forma independiente para obtener los mejores tratamientos nuevos y diferenciados para los pacientes que los necesiten. Actualmente, el grupo emplea a 2.300 profesionales y cuenta con filiales y plantas de producción en varios países de Europa, en EEUU, China y Méjico. Para ampliar la información sobre ESTEVE, consultar [www.esteve.com](http://www.esteve.com) y [www.esteve.com/research-development](http://www.esteve.com/research-development).

### **Para más información, contactar con:**

Carolin Prasmo  
[carolin.prasmo@auroracomms.com](mailto:carolin.prasmo@auroracomms.com)  
Tel.: +44 20 7148 3628

Rachel Terry  
[rachel.terry@auroracomms.com](mailto:rachel.terry@auroracomms.com)  
Tel.: +44 20 7148 4186

### **Referencias bibliográficas**

---

1. Videla S, López-Cedrún J, Burgueño M, *et al.* Co-Crystal of Tramadol-Celecoxib: efficacy and safety results from a dose-finding, randomised, double-blind, multicentre, Phase II clinical trial in patients with moderate-to-severe acute pain due to an oral surgical procedure. *IASP 2016*; Yokohama, Japan: Abstract 2315. Poster Number PW 293
2. Merlos M, Portillo-Salido E, Brenchat A, *et al.* Administration of Tramadol and Celecoxib in a 1:1 Molecular Ratio Produces Synergistic Antinociceptive Effects in Postoperative Pain Models: Preclinical Rationale for Clinical Development of Co-Crystal of Tramadol-Celecoxib. *IASP 2016*; Yokohama: Abstract 2312. Poster Number PW 290
3. Gascón N, Videla S, Lahjou M, *et al.* Pharmacokinetic profile of multiple doses of Co-Crystal of Tramadol-Celecoxib: findings from an open-label, 4-period, 4-sequence, crossover, Phase I clinical trial in healthy male and female volunteers. *IASP 2016*; Yokohama, Japan: Abstract 2313. Poster Number PW 291
4. Gascón N, Videla S, Lahjou M, *et al.* Single-dose pharmacokinetic profile of Co-Crystal of Tramadol-Celecoxib: findings from an open-label, 4-period, 4-sequence, crossover, Phase I clinical trial in healthy male and female volunteers. *IASP 2016*; Yokohama: Abstract 2314. Poster Number PW 292
5. Almansa C, Mercè R, Tesson N, *et al.* Discovery and characterisation of a first-in-class Co-Crystal of Tramadol-Celecoxib in development for the treatment of moderate to severe acute pain. *IASP 2016*; Yokohama, Japan: Abstract 2310. Poster Number PW 289
6. Sinatra R. Causes and consequences of inadequate management of acute pain. *Pain Med.* 2010; 11(12): 1859-71.
7. Global Year Against Pain. What is the problem? Available at: <http://www.iasp-pain.org/files/Content/ContentFolders/GlobalYearAgainstPain2/AcutePainFactSheets/1-Problem.pdf>. Accessed September 2016.

- 
8. Berben SA, Meijs TH, van Dongen RT, et al. Pain prevalence and pain relief in trauma patients in the Accident & Emergency department. *Injury*. 2008; 39(5): 578-85
  9. Chou R, Gordon DB, de Leon-Casasola OA, et al. Management of Postoperative Pain: A Clinical Practice Guideline From the American Pain Society, the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, and the American Society of Anesthesiologists' Committee on Regional Anesthesia, Executive Committee, and Administrative Council. *J Pain*. 2016; 17 (2): 131-57.
  10. Mäntyselkä P, Kumpusalo E, Ahonen R, et al. Pain as a reason to visit the doctor: a study in Finnish primary health care. *Pain*. 2001; 89(2-3): 175-80.
  11. Benyamin R, Trescot AM, Datta S, et al. Opioid complications and side effects. *Pain Physician*. 2008; 11 (2 Suppl): S105-20.