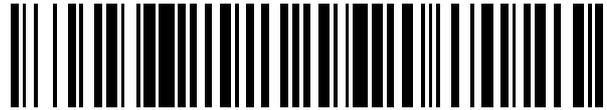


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 432 222**

21 Número de solicitud: 201200450

51 Int. Cl.:

A61K 31/192 (2006.01)

A61K 31/137 (2006.01)

A61K 9/08 (2006.01)

12

SOLICITUD DE PATENTE

A1

22 Fecha de presentación:

30.04.2012

43 Fecha de publicación de la solicitud:

02.12.2013

71 Solicitantes:

**FARMALIDER S.A. (100.0%)
Aragoneses, 15
28000 Alcobendas (Madrid) ES**

72 Inventor/es:

**SANZ MENÉNDEZ , Nuria;
MUÑOZ RUIZ , Ángel;
MARTÍNEZ-ALZAMORA , Fernando;
GÓMEZ CALVO, Antonia y
RIZO MARTÍNEZ, José Miguel**

74 Agente/Representante:

RODRÍGUEZ PEREZ, Jesús

54 Título: **Composición farmacéutica inyectable de dexketoprofeno y tramadol**

57 Resumen:

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica inyectable de dexketoprofeno y tramadol como principios activos. En particular, se trata de una solución de dexketoprofeno y tramadol en una mezcla de agua para inyección y al menos un cosolvente. La presente invención también se refiere a un procedimiento para la preparación de dicha composición, a una forma farmacéutica de dosificación unitaria que la contiene y a su uso para el tratamiento del dolor de intensidad moderado a severo, inflamación y/o fiebre.

ES 2 432 222 A1

DESCRIPCIÓN

COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA INYECTABLE DE DEXKETOPROFENO Y TRAMADOL

Campo de la técnica

- 5 La presente invención se refiere a una composición farmacéutica inyectable que contiene, como principio activo, una combinación de dexketoprofeno y tramadol, así como a su uso para el tratamiento del dolor.

Estado de la técnica anterior

- 10 El tramadol es un fármaco de propiedades analgésicas que actúa a nivel central empleado en el tratamiento del dolor moderado a severo, de origen crónico o agudo. También se utiliza en procedimientos de exploración diagnóstica que cursen con dolor. El tramadol fue descrito originalmente en la patente norteamericana US3652589, de la empresa Grünenthal.

15

- El mecanismo de acción del tramadol se suele calificar como el de un opioide "atípico", ya que no es ni completamente opioide ni completamente no opioide. El tramadol posee un mecanismo de acción dual pues, por un lado, actúa sobre los receptores μ -opioides a los que se une con baja afinidad y, por otro lado, inhibe la
- 20 recaptación de noradrenalina y serotonina, con lo que aumenta la concentración de estos neurotransmisores en zonas localizadas del cerebro para disminuir el umbral del dolor, según se describe, por ejemplo, en el artículo Raffa *et al*, *Opioid and nonopioid components independently contribute to the mechanism of action of tramadol, an 'atypical' opioid analgesic*, J. Pharmacol. Exp. Ther., 1992, 260 (1),
- 25 275-85. El tramadol tiene también efecto antitusivo.

- Es bien conocido que los opioides típicos, tales como morfina, codeína, oxicodona o hidrocodona, por ejemplo, producen unos efectos secundarios indeseables característicos, como náuseas y/o vómitos, somnolencia, depresión respiratoria,
- 30 estreñimiento, confusión y sedación. Su uso a largo plazo también puede llevar a una dependencia física y a la adicción. El tramadol presenta unos efectos

secundarios menos pronunciados y menos frecuentes que los opioides típicos. Se han descrito algunos casos de abuso relativos a tramadol en pacientes opioide-dependientes, tal como se detalla en el artículo Goeringer *et al.*, *Identification of tramadol and its metabolites in blood from drug-related deaths and drug-impaired drivers*, J. Anal. Toxicol., 1997, 21 (7), 529-37. Los efectos adversos más comunes del tramadol son mareos y/o vértigo, náuseas y/o vómitos, estreñimiento y cefaleas.

Por su parte, el dexketoprofeno es un fármaco perteneciente al grupo de los anti-inflamatorios no esteroideos (comúnmente denominados AINEs), que presenta una potente acción antiinflamatoria, analgésica y antipirética. En particular, el dexketoprofeno pertenece al grupo de los derivados arilpropiónicos.

El dexketoprofeno corresponde a la forma enantiomérica (S) del ketoprofeno, estando éste último constituido por una mezcla racémica de las dos formas enantioméricas (R) y (S). El dexketoprofeno constituye la forma activa del ketoprofeno, al igual que sucede para la mayoría de derivados arilpropiónicos, cuya actividad terapéutica reside principalmente en la forma enantiomérica (S).

El dexketoprofeno, como la mayoría de AINEs, ejerce su acción analgésica mediante inhibición de la enzima ciclooxigenasa (COX), principal responsable de la síntesis de prostaglandinas. Existen diversas variantes de dicha enzima, principalmente la ciclooxigenasa-1 (COX-1), que es una enzima constitutiva que protege la mucosa gástrica en condiciones normales, y la ciclooxigenasa-2 (COX-2), que es una enzima inducible que está principalmente implicada en la inflamación. El dexketoprofeno inhibe tanto la COX-2 como la COX-1, de manera que la acción analgésica, antipirética y anti-inflamatoria del dexketoprofeno se atribuye a la inhibición de la COX-2.

Al igual que sucede para otros AINEs, los principales efectos adversos atribuidos al dexketoprofeno se localizan a nivel del tracto gastrointestinal y se derivan de la inhibición de la COX-1.

En general, una estrategia de cara a minimizar los efectos secundarios de los fármacos analgésicos consiste en combinar principios activos con distintos mecanismos de acción, por ejemplo, analgésicos opioides y no opioides. Se ha constatado que algunas de estas combinaciones de principios activos, en determinadas proporciones, presentan un cierto efecto sinérgico que permite alcanzar la acción analgésica deseada empleando una cantidad menor de principios activos, reduciéndose así los efectos adversos indeseados.

Así por ejemplo, en el artículo Tuncer *et al.*, *Dexketoprofen for postoperative pain relief*, Agri, 2006, 18 (3), 30-35, se describe cómo la administración de dexketoprofeno por vía oral en pacientes con dolor postoperatorio permitió una reducción del consumo de tramadol, administrado por vía intravenosa según un régimen de administración autocontrolado por el paciente (*Patient Controlled Analgesia*).

15

Así mismo, en modelos experimentales de dolor en ratón, se ha constatado un efecto sinérgico entre el dexketoprofeno y el tramadol cuando ambos principios activos se combinan en una relación ponderal 1:1, tal como se describe en el artículo de Miranda *et al.*, *Effects of tramadol and dexketoprofen on analgesia and gastrointestinal transit in mice*, Fundam. Clin. Pharmacol. 2009, 23, 81-88.

En determinadas circunstancias resulta especialmente útil la administración de fármacos por vía parenteral, especialmente cuando la administración oral no es posible o es desaconsejable. La administración parenteral incluye, en general, cualquier vía inyectable: intradérmica, subcutánea, intramuscular e intravenosa, siendo especialmente ventajosas las vías intravenosa e intramuscular para el caso de una terapia analgésica, antiinflamatoria y/o antipirética.

La ruta intravenosa permite un inicio rápido de la acción terapéutica, dado que la totalidad del fármaco administrado llega de forma inmediata a la circulación sistémica sin pasar por un proceso de absorción, consiguiéndose además un mejor control de la concentración del medicamento administrada. Todo ello

repercute en una mayor eficacia en el control del dolor, particularmente en el ámbito hospitalario.

La administración intramuscular también proporciona una absorción rápida y
5 segura del fármaco.

Es deseable, por tanto, disponer de fármacos con la combinación de dexketoprofeno y tramadol listos para su administración parenteral y que permitan una acción terapéutica más eficaz y segura.

10

Sin embargo, la combinación de ambos principios activos, especialmente en solución y en concentraciones relativamente elevadas, no resulta trivial. Se han descrito incompatibilidades entre ambos fármacos en la preparación de formas combinadas. Así por ejemplo, en la solicitud de patente WO-A-2008/092219 se
15 preparan formulaciones de la combinación ketoprofeno/tramadol para la administración oral donde ambos principios activos se mantienen físicamente separados, puesto que cuando entran en contacto se produce una interacción, formándose una masa viscosa espesa difícil de disolver.

20 En la práctica hospitalaria ocasionalmente se mezclan dexketoprofeno y tramadol en bolsas de infusión, pero dicha mezcla se realiza siempre *in situ*, inmediatamente o poco antes de su administración, estando los principios activos a una considerable dilución en el líquido para perfusión, de manera que se minimizan así los posibles problemas derivados de su interacción.

25

Así pues, subsiste la necesidad de poder disponer de una composición analgésica inyectable de una combinación de dexketoprofeno y tramadol con una concentración adecuada de dichos principios activos que facilite su uso por inyección directa o previa dilución en solución para perfusión, que sea estable a
30 largo plazo, que sea eficaz para el tratamiento del dolor de intensidad moderado a severo y que presente menores efectos secundarios.

Objeto de la invención

El objeto de la presente invención es una composición farmacéutica inyectable que contiene una combinación de dexketoprofeno y tramadol como principios activos.

- 5 También forma parte del objeto de la invención una forma farmacéutica de dosificación unitaria que contiene dicha composición.

Forma también parte del objeto de la invención un procedimiento para la preparación de dicha composición.

10

Forma parte también del objeto de la invención el uso de dicha composición para la preparación de un medicamento para el tratamiento del dolor de intensidad moderado a severo, la inflamación y/o la fiebre.

15 **Descripción detallada de la invención**

El objeto de la presente invención es una composición farmacéutica inyectable que comprende:

- a) dexketoprofeno o una de sus sales farmacéuticamente aceptables;
- b) tramadol o una de sus sales farmacéuticamente aceptables;
- 20 c) un cosolvente; y
- d) agua para inyección;

donde la concentración de dexketoprofeno o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables, expresada como concentración equivalente de
25 dexketoprofeno, está comprendida entre 15 mg y 75 mg por cada ml de disolución.

Los autores de la presente invención han desarrollado una composición farmacéutica para su administración por inyección que comprende una combinación de dexketoprofeno y tramadol disueltos en una mezcla de agua y al
30 menos un cosolvente, que es estable incluso a concentraciones relativamente

elevadas de los principios activos, y que permite conseguir una acción terapéutica rápida y eficaz con un menor riesgo de efectos secundarios.

Dexketoprofeno

- 5 El dexketoprofeno, o ácido (S)-2-(3-benzoilfenil)propiónico, es el enantiómero (S) del ketoprofeno.

El ketoprofeno, o ácido 2-(3-benzoilfenil)propiónico, es un compuesto que contiene un carbono asimétrico o centro quiral, de manera que se encuentra en
10 forma de mezcla racémica, es decir, una mezcla al 50% de sus dos enantiómeros (S) y (R).

La preparación del ketoprofeno se describe en la solicitud de patente francesa FR-A-1546478, y la separación de los dos enantiómeros se describe en el artículo
15 de Rendic *et al.*, *Chimia*, 1975, 29, 170-72.

El dexketoprofeno también puede prepararse mediante síntesis enantioselectiva, tal como se describe en el artículo de Comisso *et al.*, *Gazz. Chim. Ital.*, 1980, 110, 123.

20 Las sales farmacéuticamente aceptables de dexketoprofeno incluyen, por ejemplo, sales con aminas tales como trometamina, arginina o lisina.

En una realización preferente, el dexketoprofeno se emplea en forma de sal con
25 trometamina, también denominada trometamol, y que habitualmente se denomina dexketoprofeno trometamol.

La concentración de dexketoprofeno o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables en la composición farmacéutica de la invención está comprendida
30 entre 15 mg y 75 mg por cada ml de disolución, expresada como concentración equivalente de dexketoprofeno; preferentemente entre 18 mg y 40 mg por cada ml

de disolución; en especial entre 22 mg y 30 mg, y en particular la concentración es de 25 mg por ml de disolución.

Tramadol

5

El tramadol es la Denominación Común Internacional (DCI) por la que se conoce habitualmente al compuesto (\pm) -cis-2-[(dimetilamino)metil]-1-(3-metoxifenil)-ciclohexanol.

10 El tramadol se encuentra disponible de forma comercial y también puede prepararse, por ejemplo, según el procedimiento descrito en la patente norteamericana US3652589.

En el contexto de la presente invención, el término tramadol se refiere, de forma
15 amplia, a cualquiera de sus solvatos, polimorfos, estereoisómeros, mezclas de estereoisómeros y formas racémicas.

El concepto "sales farmacéuticamente aceptables de tramadol" se refiere a sales de adición con ácidos, que pueden prepararse según métodos convencionales
20 bien conocidos por el experto en la materia, empleando ácidos orgánicos o inorgánicos farmacéuticamente aceptables y sustancialmente no tóxicos. Tales ácidos incluyen, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido acético, ácido propiónico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido málico, ácido salicílico y ácido
25 ftálico. Preferentemente, se emplea ácido clorhídrico.

En una realización preferente de la invención, el tramadol está en forma de su sal hidrocioruro. Con especial preferencia, se encuentra en forma de hidrocioruro de tramadol, en forma racémica.

30

La concentración de tramadol o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables presente en la composición de la invención está preferentemente comprendida entre 10 mg y 150 mg por cada ml de disolución, expresada como

concentración equivalente de hidrocóloruro de tramadol, en especial entre 15 mg y 35 mg por cada ml de solución, con especial preferencia entre 20 mg y 30 mg por cada ml de solución; y en particular la concentración es de 25 mg por cada ml de solución.

5

En otra realización preferente de la invención, la concentración de tramadol o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables está comprendida entre 40 mg y 60 mg por cada ml de solución, con especial preferencia entre 45 mg y 55 mg por cada ml de solución y en particular la concentración es 50 mg por cada ml de solución.

10

Cosolvente

La composición inyectable de la invención comprende una mezcla de agua para inyección y al menos un cosolvente.

15

El agua para inyección está disponible en forma comercial y, como es bien conocido por el experto en la materia, puede obtenerse, por ejemplo, por destilación o por ósmosis inversa.

20

Cosolventes adecuados para ser utilizados en las composiciones inyectables de la presente invención son, en general, aquellos vehículos no acuosos, miscibles en agua y aptos para su administración por vía parenteral. Preferentemente, el cosolvente es un alcohol, un polialcohol o un éster. Por ejemplo, el cosolvente puede seleccionarse de entre etanol, 1,3-butanodiol (butilenglicol), glicerina, propilenglicol, 2-etoxietanol, glicerol formal y mezclas de los mismos.

25

En una realización preferente, el cosolvente es etanol.

Preferentemente el cosolvente se emplea en una concentración comprendida entre 5 mg y 200 mg por cada ml de disolución, en especial entre 10 mg y 150 mg por cada ml de disolución y con especial preferencia entre 30 mg y 125 mg por cada ml de disolución.

30

Composición inyectable

La composición de la invención puede contener adicionalmente otros componentes, por ejemplo agentes isotonzantes, conservantes, tamponantes y/o
5 ácidos o bases farmacéuticamente aceptables para regular el pH de las soluciones.

En general, la composición de la invención presenta una osmolalidad comprendida entre 200-380 mOsm/Kg. En caso necesario, la composición de la
10 invención puede contener un agente isotonzante para regular la osmolalidad de la solución a un valor comprendido en dicho intervalo.

Agentes isotonzantes adecuados para ser usados en la presente invención se pueden seleccionar de entre el grupo que incluye cloruro sódico, cloruro potásico,
15 etanol, polietilenglicol, propilenglicol, sorbitol, inositol, manitol, glicerol, glucosa, fructosa, dextrosa, manosa, sacarosa, lactosa, maltosa y mezclas de los mismos.

En una realización de la invención, la composición comprende un agente isotonzante seleccionado de entre el grupo consistente en cloruro sódico, cloruro
20 potásico, glucosa, dextrosa y mezclas de los mismos.

Habitualmente, no obstante, no es necesario añadir un agente isotonzante adicional, puesto que el cosolvente empleado en la composición ejerce a la vez el
25 papel de agente isotonzante, situándose ya las composiciones obtenidas en el rango de osmolalidad mencionado.

Preferentemente la composición de la invención tiene un pH comprendido entre 6 y 8, en especial entre 6,5 y 7,5 y en particular comprendido entre 6,7 y 7,3.

30 Opcionalmente, la composición de la invención comprende un sistema tamponante o tampón para regular el pH de la misma al intervalo de pH requerido. Para ello puede utilizarse cualquier sistema tamponante farmacéuticamente aceptable y que permita regular el pH en el intervalo especificado. Por ejemplo,

pueden emplearse, entre otros, tampón fosfato, acetato, citrato o mezclas de los mismos.

En una realización preferente, la composición de la invención comprende un
5 tampón fosfato. Dicho tampón puede prepararse, por ejemplo, mediante disolución de fosfato monopotásico e hidróxido sódico.

El pH final de la solución puede acabar de ajustarse mediante la adición de un ácido o una base, habitualmente una solución acuosa diluida de ácido clorhídrico,
10 por ejemplo al 10%, o una solución acuosa diluida de hidróxido sódico, por ejemplo al 4%.

Opcionalmente, la composición de la invención comprende un agente conservante. El agente conservante puede seleccionarse, por ejemplo, entre
15 cloruro de benzalconio, alcohol benzílico, clorobutanol, clorocresol, cresol, etanol, fenol, feniletanol, sulfitos, timerosal, parabenos, propilenglicol, benzoato sódico, borato de fenilmercurio o nitrato de fenilmercurio.

En una realización preferente de la invención, la composición inyectable
20 comprende:

- una concentración de dexketoprofeno o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables, expresada como concentración equivalente de dexketoprofeno, comprendida entre 18 mg/ml y 40 mg/ml, en especial comprendida entre 22 mg/ml y 30 mg/ml y en particular de 25 mg/ml;
- 25 – una concentración de tramadol o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables, expresada como concentración equivalente de hidrocloreuro de tramadol, comprendida entre 15 mg/ml y 35 mg/ml, en especial comprendida entre 20 mg/ml y 30 mg/ml y en particular de 25 mg/ml; y
- una concentración de etanol comprendida entre 10 mg y 150 mg por cada
30 ml de disolución.

Más preferiblemente, el dexketoprofeno está en forma de dexketoprofeno trometamol y el tramadol está en forma de hidrocloreuro de tramadol. Aún más preferiblemente, la composición comprende además tampón fosfato.

- 5 En otra realización preferente de la invención, la composición inyectable comprende:
- una concentración de dexketoprofeno o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables, expresada como concentración equivalente de dexketoprofeno, comprendida entre 18 mg/ml y 40 mg/ml, en especial
10 entre 22 mg/ml y 30 mg/ml y en particular de 25 mg/ml;
 - una concentración de tramadol o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables, expresada como concentración equivalente de hidrocloreuro de tramadol, comprendida entre 40 mg/ml y 60 mg/ml, en especial entre 45 mg/ml y 55 mg/ml y en particular de 50 mg/ml; y
 - 15 – una concentración de etanol comprendida entre 10 mg y 150 mg por cada ml de disolución.

Más preferiblemente, el dexketoprofeno está en forma de dexketoprofeno trometamol y el tramadol está en forma de hidrocloreuro de tramadol. Aún más
20 preferiblemente, la composición comprende además tampón fosfato.

A pesar de contener cantidades significativas de dexketoprofeno y tramadol, las composiciones de la invención presentan una buena estabilidad durante al menos tres meses en condiciones de estabilidad acelerada, esto es a 40°C y 75% de
25 humedad relativa y a 50°C.

El contenido de los principios activos se puede analizar mediante técnicas HPLC (Cromatografía líquida de alta resolución), bien conocidas por el experto en la materia, y ajustando las condiciones operatorias mediante ensayos de rutina
30 propios de un laboratorio de análisis de principios activos farmacéuticos.

Por ejemplo, el dexketoprofeno trometamol se puede determinar según el método descrito en el artículo Mulla *et al.*, *Development and validation of HPLC method*

for simultaneous quantitation of paracetamol and dexketoprofen trometamol in bulk drug and formulation, Pharmacie Globales (IJCP), 2011, 7(09), 1-4. El tramadol puede analizarse por ejemplo según el método descrito en Zaghloul et al., *High performance liquid chromatographic determination of tramadol in pharmaceutical dosage forms*, J. Liq. Chrom. Rel. Technol., 1997, 20, 779-87.

Forma farmacéutica de dosificación unitaria

También forma parte del objeto de la invención una forma farmacéutica de dosificación unitaria que contiene la composición anteriormente descrita.

Dicha forma farmacéutica de dosificación unitaria comprende un volumen de la composición apropiado para administrar la dosis deseada de los principios activos. Preferentemente, la composición se dosifica en viales o en jeringas precargadas.

En una realización preferente el volumen de la forma farmacéutica de dosificación unitaria está comprendido entre 1 y 5 ml.

Preferentemente, la forma farmacéutica de dosificación unitaria comprende una cantidad de dexketoprofeno o de una de sus sales farmacéuticamente aceptable comprendida entre 15 mg y 100 mg, en especial entre 40 mg y 60 mg y en particular de 50 mg, expresada como peso equivalente de dexketoprofeno; y una cantidad de tramadol o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables, comprendida entre 20 mg y 150 mg, en especial entre 30 mg y 110 mg, expresada como peso equivalente de hidrocloreuro de tramadol, preferiblemente en un volumen comprendido entre 1 y 5 ml.

En una realización preferente, la composición inyectable de la invención se dosifica en una forma farmacéutica de dosificación unitaria que comprende una cantidad de tramadol, expresada como peso equivalente de hidrocloreuro de tramadol, comprendida entre 40 mg y 60 mg, en particular de 50 mg.

En otra realización preferente, la composición inyectable de la invención se dosifica en una forma farmacéutica de dosificación unitaria que comprende una cantidad de tramadol, expresada como peso equivalente de hidroclicloruro de tramadol, comprendida entre 90 mg y 110 mg, en particular de 100 mg.

5

Preferiblemente la forma farmacéutica de dosificación unitaria comprende una dosis de 50 mg dexketoprofeno o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables, expresada como peso equivalente de dexketoprofeno; y una dosis de tramadol o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables, expresada como peso equivalente de hidroclicloruro de tramadol, seleccionada entre 50 mg y 100 mg, de modo que se dispone de la combinación de 50 mg de dexketoprofeno con 50 mg de tramadol y de la combinación de 50 mg de dexketoprofeno con 100 mg de tramadol. Preferiblemente, el dexketoprofeno está en forma de dexketoprofeno trometamol y el tramadol está como hidroclicloruro de tramadol.

15

En una realización preferente de la invención, la forma farmacéutica de dosificación unitaria comprende:

- una cantidad de dexketoprofeno o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables, expresada como peso equivalente de dexketoprofeno, comprendida entre 45 y 55 mg, preferiblemente de 50 mg;
- una cantidad de tramadol o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables, expresada como peso equivalente de hidroclicloruro de tramadol, comprendida entre 45 mg y 55 mg, preferiblemente de 50 mg;
- una cantidad de etanol comprendida entre 18 mg y 330 mg; y
- agua para inyección hasta un volumen comprendido entre 1,8 ml y 2,2 ml.

25

Más preferiblemente, el dexketoprofeno está en forma de dexketoprofeno trometamol y el tramadol como hidroclicloruro de tramadol. Aún más preferiblemente, la composición comprende además tampón fosfato.

30

En otra realización preferente de la invención, la forma farmacéutica de dosificación unitaria comprende:

- una cantidad de dexketoprofeno o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables, expresada como peso equivalente de dexketoprofeno, comprendida entre 45 y 55 mg, preferiblemente de 50 mg;
 - una cantidad de tramadol o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables, expresada como peso equivalente de hidrocloreto de tramadol, 5 comprendida entre 95 mg y 105 mg, preferiblemente de 100 mg;
 - una cantidad de etanol comprendida entre 18 mg y 330 mg; y
 - agua para inyección hasta un volumen comprendido entre 1,8 ml y 2,2 ml.
- 10 Más preferiblemente, el dexketoprofeno está en forma de dexketoprofeno trometamol y el tramadol como hidrocloreto de tramadol. Aún más preferiblemente, la composición comprende además tampón fosfato.

Preparación de la composición inyectable

15

Forma también parte del objeto de la invención un procedimiento para preparar una composición farmacéutica de acuerdo con la invención.

El procedimiento para preparar las composiciones de la invención comprende 20 disolver el dexketoprofeno, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y el tramadol, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en una mezcla formada por agua para inyección y un cosolvente.

Opcionalmente, el procedimiento comprende añadir adicionalmente un agente 25 tamponante a la mezcla de agua para inyección y de cosolvente, ajustando el pH a un valor comprendido entre 6 y 8.

Una forma habitual de preparar la composición de la invención comprende 30 disponer el agua para inyección en un reactor provisto de agitación e incorporar a continuación el cosolvente. Opcionalmente, añadir un agente tamponante, y ajustar el valor del pH al intervalo 6-8, en caso necesario con una solución diluida de HCl o NaOH. A continuación, añadir a la solución el dexketoprofeno o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, agitando hasta disolución completa, y el

tramadol o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, manteniendo bajo agitación hasta disolución completa.

Finalmente, si es necesario, añadir agua para inyección adicional hasta obtener la
5 concentración deseada de los principios activos.

La solución obtenida se puede esterilizar, por ejemplo, por filtración. Posteriormente, la solución resultante se puede dosificar según formas farmacéuticas unitarias, en un envase adecuado, por ejemplo en viales o jeringas
10 estériles.

Preferentemente la composición se dosifica a razón de 2 ml de solución en cada dosis, si bien también es posible emplear una forma unitaria de dosificación con un volumen superior, por ejemplo de hasta 5 ml.

15 Opcionalmente, los viales o jeringas que contienen la composición de la invención se esterilizan en un autoclave, por ejemplo mediante tratamiento a una temperatura de aproximadamente 121°C durante aproximadamente 20 minutos.

20 Uso de la composición inyectable

Las composiciones de la invención poseen efecto analgésico y son útiles para el tratamiento del dolor, en particular del dolor crónico o agudo, de intensidad de moderada a severa, así como también de la inflamación y estados febriles y, en
25 general, de cualquier enfermedad susceptible de ser tratada con tramadol y/o dexketoprofeno.

Por ello, forma también parte del objeto de la invención el uso de la composición de la invención en el tratamiento del dolor, la inflamación y/o de estados febriles o
30 de cualquier enfermedad susceptible de ser tratada con tramadol y/o dexketoprofeno. O, formulado de forma alternativa, forma parte del objeto de la invención el uso de la composición de la invención para la preparación de un medicamento para el tratamiento del dolor, la inflamación y/o de estados febriles o

de cualquier enfermedad susceptible de ser tratada con tramadol y/o dexketoprofeno. O alternativamente, forma parte del objeto de la invención un método para el tratamiento del dolor, la inflamación y/o estados febriles o de cualquier enfermedad susceptible de ser tratada con tramadol y/o dexketoprofeno, que comprende administrar una composición de acuerdo con la invención a un mamífero, preferentemente a una persona, que lo necesite.

Las composiciones de la invención pueden emplearse para el tratamiento de distintos tipos de dolor causados por distintas dolencias, tales como cefalea, odontalgia, otalgia, migraña, dolor muscular, dolor articular, dolor neuropático, dolor post-traumático, post-parto, dolor post-quirúrgico, dolor de infarto agudo de miocardio y dolor oncológico. También pueden emplearse como analgésico preoperatorio, como complemento de anestesia quirúrgica y en procedimientos de exploración diagnóstica que cursen con dolor. Además, las composiciones pueden emplearse como anti-inflamatorio y, debido principalmente a la acción del dexketoprofeno, como antipirético, por lo que son útiles en el tratamiento de la inflamación y/o la fiebre causados por distintas dolencias, tales como artritis reumatoide (incluyendo artritis reumatoide juvenil), osteoartritis, espondilitis anquilopoyética, artrosis y otros procesos reumáticos agudos o crónicos, bursitis, sinovitis, capsulitis u otros tipos de lesiones inflamatorias de origen traumático o deportivo.

Las composiciones de la invención también pueden ser útiles en el tratamiento de otras dolencias que puedan aliviarse con dexketoprofeno o tramadol.

25

El término "tratamiento" incluye aquí tanto el tratamiento de síntomas establecidos como el tratamiento profiláctico. Preferentemente, se emplean para el tratamiento de síntomas establecidos.

30 La composición farmacéutica según la presente invención puede administrarse por vía parenteral. En el contexto de la presente invención se utiliza indistintamente el término parenteral o inyectable, que se refieren a la administración por cualquiera de las vías intramuscular, intravenosa, subcutánea

o intradérmica. Preferiblemente, la composición de la invención se administra por vía intramuscular o bien por vía intravenosa, ya sea por inyección intravenosa directa o por infusión intravenosa, previa dilución en soluciones apropiadas para perfusión bien conocidas por el experto en la materia, por ejemplo solución acuosa de cloruro de sodio al 0,9%, solución de Ringer Lactato o solución acuosa de glucosa al 5%.

A continuación se proporcionan varios ejemplos a modo ilustrativo y no limitativo de la invención.

10

Ejemplos

Ejemplo 1: Composición inyectable conteniendo 25 mg/ml de dexketoprofeno y 25 mg/ml de hidrocloruro de tramadol

Se preparó una solución inyectable utilizando los componentes que se detallan en la siguiente tabla:

15

Ingrediente	Cantidad (mg/ ml)
Dexketoprofeno trometamol	36,9
Hidrocloruro de tramadol	25,0
Etanol	100,0
Fosfato monopotásico	1,7
Hidróxido sódico	0,3
Agua para inyección	c.s.

En un reactor se dispuso una parte del agua para inyección, correspondiente a aproximadamente el 60% del total. Bajo continua agitación, se incorporó el etanol y, a continuación, el fosfato monosódico y el hidróxido sódico hasta disolución total. Se comprobó el pH de la solución y se ajustó a un valor de 7,0 mediante la adición de hidróxido sódico. A continuación se añadieron consecutivamente el

20

dexketoprofeno trometamol y el hidroclicloruro de tramadol, agitando hasta disolución completa después de cada incorporación. Se enrasó al volumen final con agua para inyección y la solución obtenida se esterilizó por filtración mediante un filtro de 0,22 micras.

5

La solución resultante se dosificó en viales de vidrio transparentes a razón de 2 ml de solución en cada vial, que contenían 50 mg de dexketoprofeno y 50 mg de hidroclicloruro de tramadol.

10 **Ejemplo 2: Composición inyectable conteniendo 25 mg/ml de dexketoprofeno y 50 mg/ml de hidroclicloruro de tramadol**

Se preparó una solución inyectable utilizando los componentes que se detallan en la siguiente tabla:

Ingrediente	Cantidad (mg/ ml)
Dexketoprofeno trometamol	36,9
Hidroclicloruro de tramadol	50
Etanol	100
Fosfato monopotásico	1,7
Hidróxido sódico	0,3
Agua para inyección	c.s.

15

Para la preparación de esta composición, se siguió un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 1. La solución resultante se dosificó en viales de vidrio transparentes a razón de 2 ml de solución en cada vial, que contenían 50 mg de dexketoprofeno y 100 mg de hidroclicloruro de tramadol.

20

Ejemplo 3: Composición inyectable conteniendo 25 mg/ml de dexketoprofeno y 25 mg/ml de hidroclicloruro de tramadol

Se preparó una solución inyectable utilizando los componentes que se detallan en la siguiente tabla:

Ingrediente	Cantidad (mg/ ml)
Dexketoprofeno trometamol	36,9
Hidrocloruro de tramadol	25,0
Etanol	50,0
Fosfato monopotásico	1,7
Hidróxido sódico	0,3
Agua para inyección	c.s.

Para la preparación de esta composición, se siguió un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 1. La solución resultante se dosificó en viales de vidrio transparentes a razón de 2 ml de solución en cada vial, que contenían 50 mg de dexketoprofeno y 50 mg de hidrocloruro de tramadol.

Ejemplo 4: Composición inyectable conteniendo 25 mg/ml de dexketoprofeno y 50 mg/ml de hidrocloruro de tramadol

Se preparó una solución inyectable utilizando los componentes que se detallan en la siguiente tabla:

Ingrediente	Cantidad (mg/ ml)
Dexketoprofeno trometamol	36,9
Hidrocloruro de tramadol	50
Etanol	50
Fosfato monopotásico	1,7
Hidróxido sódico	0,3
Agua para inyección	c.s.

Para la preparación de esta composición, se siguió un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 1. La solución resultante se dosificó en viales de vidrio transparentes a razón de 2 ml de solución en cada vial, que contenían 50 mg de dexketoprofeno y 100 mg de hidroclicloruro de tramadol.

5

Ejemplo 5: Composición inyectable conteniendo 25 mg/ml de dexketoprofeno y 25 mg/ml de hidroclicloruro de tramadol

Se preparó una solución inyectable utilizando los componentes que se detallan en la siguiente tabla:

10

Ingrediente	Cantidad (mg/ ml)
Dexketoprofeno trometamol	36,9
Hidroclicloruro de tramadol	25
Etanol	10
Fosfato monopotásico	1,7
Hidróxido sódico	0,3
Agua para inyección	c.s.

Para la preparación de esta composición, se siguió un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 1. La solución resultante se dosificó en viales de vidrio transparentes a razón de 2 ml de solución en cada vial, que contenían 50 mg de dexketoprofeno y 50 mg de hidroclicloruro de tramadol.

15

Ejemplo 6: Estabilidad de las composiciones inyectables de dexketoprofeno e hidroclicloruro de tramadol

Los viales con las composiciones inyectables de dexketoprofeno e hidroclicloruro de tramadol preparados en los ejemplos anteriores se sometieron a ensayos de estabilidad acelerada durante 3 meses a una temperatura de 40°C y bajo una humedad relativa del 75%, y también a 50°C.

20

El contenido de cada uno de los principios activos se determinó mediante HPLC.

En la tabla siguiente se muestra el contenido, en tanto por ciento sobre el contenido teórico de los principios activos, a lo largo de dichos ensayos de estabilidad:

1) Dexketoprofeno, 40°C y 75% humedad relativa

Composición	Inicio	1 mes	3 meses
Ejemplo 1	98,99	100,89	99,68
Ejemplo 2	98,04	100,60	98,68
Ejemplo 3	100,85	100,41	96,14
Ejemplo 4	95,65	98,56	97,75
Ejemplo 5	99,21	95,89	95,71

2) Tramadol, 40°C y 75% humedad relativa

Composición	Inicio	1 mes	3 meses
Ejemplo 1	98,28	102,16	102,88
Ejemplo 2	99,05	100,91	101,40
Ejemplo 3	99,95	101,70	98,99
Ejemplo 4	97,15	99,36	100,33
Ejemplo 5	97,51	96,00	98,20

10

3) Dexketoprofeno, 50°C

Composición	Inicio	1 mes	3 meses
Ejemplo 1	98,99	100,51	99,32
Ejemplo 2	98,04	100,99	98,91

Ejemplo 3	100,85	97,60	100,09
Ejemplo 4	95,65	98,69	97,43
Ejemplo 5	99,21	93,92	95,50

4) Tramadol, 50°C

Composición	Inicio	1 mes	3 meses
Ejemplo 1	98,28	101,84	102,15
Ejemplo 2	99,05	101,38	101,68
Ejemplo 3	99,95	98,87	102,90
Ejemplo 4	97,15	99,30	99,54
Ejemplo 5	97,51	95,90	98,36

- 5 Se puede observar que las composiciones de la invención presentan una buena estabilidad a lo largo de todo el período evaluado a pesar de incluir cantidades significativas de dexketoprofeno trometamol e hidrocloreuro de tramadol.

REIVINDICACIONES

1. Composición farmacéutica inyectable que comprende:
 - a) dexketoprofeno o una de sus sales farmacéuticamente aceptables;
 - 5 b) tramadol o una de sus sales farmacéuticamente aceptables;
 - c) un cosolvente; y
 - d) agua para inyección;

10 caracterizada porque la concentración de dexketoprofeno o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables, expresada como concentración equivalente de dexketoprofeno, está comprendida entre 15 mg y 75 mg por cada ml de disolución.
2. Composición según la reivindicación 1, caracterizada porque la
15 concentración de dexketoprofeno o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables, expresada como concentración equivalente de dexketoprofeno, está comprendida entre 18 mg y 40 mg por cada ml de disolución.
3. Composición según la reivindicación 2, caracterizada porque la
20 concentración de dexketoprofeno o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, expresada como concentración equivalente de dexketoprofeno, está comprendida entre 22 mg y 30 mg por cada ml de disolución.
4. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizada
25 porque la concentración de tramadol o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables, expresada como concentración equivalente de hidrocloreuro de tramadol, está comprendida entre 10 mg y 150 mg por cada ml de solución.
5. Composición según la reivindicación 4, caracterizada porque la
concentración de tramadol o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables, expresada como concentración equivalente de hidrocloreuro de tramadol, está comprendida entre 15 mg y 35 mg por cada ml de solución.
- 30 6. Composición según la reivindicación 5, caracterizada porque la
concentración de tramadol o de una de sus sales farmacéuticamente

aceptables, expresada como concentración equivalente de hidrocioruro de tramadol, está comprendida entre 20 mg y 30 mg por cada ml de solución.

7. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizada porque la concentración de tramadol o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables, expresada como concentración equivalente de hidrocioruro de tramadol, está comprendida entre 40 mg y 60 mg por cada ml de solución.
8. Composición según la reivindicación 7, caracterizada porque la concentración de tramadol o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables, expresada como concentración equivalente de hidrocioruro de tramadol, está comprendida entre 45 mg y 55 mg por cada ml de solución.
9. Composición según la reivindicación 1, caracterizada porque el cosolvente es etanol.
10. Composición según la reivindicación 9, caracterizada porque el etanol está en una concentración comprendida entre 5 mg y 200 mg por cada ml de disolución.
11. Composición según la reivindicación 10, caracterizada porque el etanol está en una concentración comprendida entre 10 mg y 150 mg por cada ml de disolución.
12. Composición según la reivindicación 9, caracterizada porque comprende:
- una concentración de 25 mg/ml de dexketoprofeno o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables, expresada como concentración equivalente de dexketoprofeno;
 - una concentración de 25 mg/ml de tramadol o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables, expresada como concentración equivalente de hidrocioruro de tramadol; y
 - una concentración de etanol comprendida entre 10 mg y 150 mg por cada ml de disolución.

13. Composición según la reivindicación 9, caracterizada porque comprende:
- una concentración de 25 mg/ml de dexketoprofeno o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables, expresada como concentración equivalente de dexketoprofeno;
 - 5 – una concentración de 50 mg/ml de tramadol o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables, expresada como concentración equivalente de hidrocloreuro de tramadol; y
 - una concentración de etanol comprendida entre 10 mg y 150 mg por cada ml de disolución.
- 10
14. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, caracterizada porque el dexketoprofeno está en forma de su sal con trometamina.
15. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, caracterizada porque el tramadol está en forma de su sal hidrocloreuro.
- 15 16. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, caracterizada porque comprende un agente tamponante adecuado para regular el pH en el intervalo 6-8.
17. Composición según la reivindicación 16, caracterizada porque comprende tampón fosfato.
- 20 18. Forma farmacéutica de dosificación unitaria que comprende una composición según la reivindicación 1, caracterizada porque comprende una cantidad de dexketoprofeno o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables, expresada como peso equivalente de dexketoprofeno, comprendida entre 15 mg y 100 mg; y una cantidad de tramadol o de una
- 25 de sus sales farmacéuticamente aceptables, expresada como peso equivalente de hidrocloreuro de tramadol, comprendida entre 20 mg y 150 mg.
19. Forma farmacéutica según la reivindicación 18, caracterizada porque comprende una cantidad de dexketoprofeno o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables, expresada como peso equivalente de
- 30

dexketoprofeno, comprendida entre 40 mg y 60 mg; y una cantidad de tramadol o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables, expresada como peso equivalente de hidroclicloruro de tramadol, comprendida entre 30 mg y 110 mg.

- 5 **20.** Forma farmacéutica de dosificación unitaria según cualquiera de las reivindicaciones 18 ó 19, caracterizada porque el volumen de la misma está comprendido entre 1 y 5 ml.
- 21.** Forma farmacéutica según la reivindicación 18, caracterizada porque comprende:
- 10 – una cantidad de dexketoprofeno o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables, expresada como peso equivalente de dexketoprofeno, comprendida entre 45 y 55 mg;
- una cantidad de tramadol o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables, expresada como peso equivalente de hidroclicloruro de tramadol,
- 15 comprendida entre 45 mg y 55 mg;
- una cantidad de etanol comprendida entre 18 mg y 330 mg; y
- agua para inyección hasta un volumen comprendido entre 1,8 ml y 2,2 ml.
- 22.** Forma farmacéutica según la reivindicación 18, caracterizada porque
- 20 comprende:
- una cantidad de dexketoprofeno o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables, expresada como peso equivalente de dexketoprofeno, comprendida entre 45 y 55 mg;
- una cantidad de tramadol o de una de sus sales farmacéuticamente
- 25 aceptables, expresada como peso equivalente de hidroclicloruro de tramadol, comprendida entre 95 mg y 105 mg;
- una cantidad de etanol comprendida entre 18 mg y 330 mg; y
- agua para inyección hasta un volumen comprendido entre 1,8 ml y 2,2 ml.

23. Forma farmacéutica según las reivindicaciones 21 ó 22, caracterizada porque el dexketoprofeno está en forma de su sal con trometamina y el tramadol está en forma de su sal hidrocioruro.
24. Forma farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 21 a 23,
5 caracterizada porque comprende tampón fosfato.
25. Procedimiento para preparar una composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, caracterizado porque comprende disolver el dexketoprofeno, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y tramadol, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en una
10 mezcla formada por agua para inyección y un cosolvente.
26. Uso de la composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17 y de la forma farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 18 a 24 para la preparación de un medicamento para el tratamiento del dolor, inflamación y de estados febriles, o de cualquier enfermedad susceptible de ser tratada
15 con tramadol y/o dexketoprofeno.



- ②① N.º solicitud: 201200450
②② Fecha de presentación de la solicitud: 30.04.2012
③② Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

⑤① Int. Cl.: Ver Hoja Adicional

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑤⑥ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	TUNCER, S. et al.; Adding ketoprofen to intravenous patient-controlled analgesia with tramadol after major gynecological cancer surgery: A double-blinded, randomized, placebo-controlled clinical trial; European Journal of Gynaecological Oncology, volumen 24, número 2, páginas 181-184, 2003; ISSN 0392-2936.	1-26
A	ZEGPI, C. et al.; The effect of opioid antagonists on synergism between dexketoprofen and tramadol; Pharmacological Research, volumen 60, número 4, páginas 291-295, 2009; ISSN 1043-6618.	1-26
A	EP 546676 A1 (MCNEILAB, INC.) 16.09.1993, página 3, líneas 11-18; página 4, líneas 4-5,19-24,28-46.	1-26
A	US 2004116528 A1 (HAAS, R.T.) 17.06.2004, ejemplos 11,13.	1-26
A	MIRANDA, H.F. et al.; Effects of tramadol and dexketoprofen on analgesia and gastrointestinal transit in mice; Fundamental and Clinical Pharmacology, volumen 23, número 1, páginas 81-88, 2009.	1-26

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia
Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría
A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita
P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud
E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones nº:

<p>Fecha de realización del informe 19.02.2013</p>	<p>Examinador N. Vera Gutiérrez</p>	<p>Página 1/4</p>
---	--	------------------------------

CLASIFICACIÓN OBJETO DE LA SOLICITUD

A61K31/192 (2006.01)

A61K31/137 (2006.01)

A61K9/08 (2006.01)

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

A61K

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES, EPODOC, REGISTRY, CAS, WPI, EMBASE, MEDLINE, BIOSIS, NPL, XPESP

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 19.02.2013

Declaración

Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)	Reivindicaciones 1-26	SI
	Reivindicaciones	NO
Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)	Reivindicaciones 1-26	SI
	Reivindicaciones	NO

Se considera que la solicitud cumple con el requisito de aplicación industrial. Este requisito fue evaluado durante la fase de examen formal y técnico de la solicitud (Artículo 31.2 Ley 11/1986).

Base de la Opinión.-

La presente opinión se ha realizado sobre la base de la solicitud de patente tal y como se publica.

1. Documentos considerados.-

A continuación se relacionan los documentos pertenecientes al estado de la técnica tomados en consideración para la realización de esta opinión.

Documento	Número Publicación o Identificación	Fecha Publicación
D01	TUNCER, S. et al.; Adding ketoprofen to intravenous patient-controlled analgesia with tramadol after major gynecological cancer surgery: A double-blinded, randomized, placebo-controlled clinical trial; European Journal of Gynaecological Oncology, volumen 24, número 2, páginas 181-184, 2003; ISSN 0392-2936.	2003
D02	ZEGPI, C. et al.; The effect of opioid antagonists on synergism between dexketoprofen and tramadol; Pharmacological Research, volumen 60, número 4, páginas 291-295, 2009; ISSN 1043-6618.	2009
D03	EP 546676 A1 (MCNEILAB, INC.)	16.09.1993

2. Declaración motivada según los artículos 29.6 y 29.7 del Reglamento de ejecución de la Ley 11/1986, de 20 de marzo, de Patentes sobre la novedad y la actividad inventiva; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración

La invención se refiere a una composición farmacéutica inyectable que comprende: a) dexketoprofeno o una de sus sales farmacéuticamente aceptables; b) tramadol o una de sus sales farmacéuticamente aceptables; c) un cosolvente; y d) agua para inyección, caracterizada por que la concentración de dexketoprofeno, expresada como concentración equivalente de dexketoprofeno, está comprendida entre 15 mg y 75 mg por cada ml de disolución.

El documento D01 divulga un estudio que muestra la utilidad del ketoprofeno como adyuvante en la terapia analgésica intravenosa con tramadol, en pacientes sometidos a cirugía.

En el documento D02 se describe el sinergismo existente entre dexketoprofeno y tramadol, administrados por vía intraperitoneal, así como el efecto que produce la administración de antagonistas opiáceos sobre esta interacción.

El documento D03 divulga una composición que comprende tramadol y un antiinflamatorio no esteroideo, por ejemplo, ketoprofeno (página 4, líneas 4-5). Las composiciones pueden presentarse en diferentes formas farmacéuticas, como por ejemplo, composiciones inyectables (página 4, líneas 28-46).

Ninguno de los documentos citados divulga una composición farmacéutica inyectable que comprenda dexketoprofeno y tramadol, en la que la concentración de dexketoprofeno se encuentre en los márgenes detallados en la reivindicación 1 de la solicitud. Así, se considera que la invención tal como se define en las reivindicaciones 1-26 es nueva e implica actividad inventiva (Artículos 6.1 y 8.1 L.P.).