

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 525 668**

51 Int. Cl.:

| | |
|--------------------|-----------|
| A61K 9/24 | (2006.01) |
| A61K 31/135 | (2006.01) |
| A61K 31/137 | (2006.01) |
| A61P 29/00 | (2006.01) |
| A61P 25/04 | (2006.01) |
| A61K 9/20 | (2006.01) |
| A61K 9/28 | (2006.01) |
| A61K 9/48 | (2006.01) |
| A61K 31/00 | (2006.01) |

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.01.2008 E 08700474 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.09.2014 EP 2117519**

54 Título: **Composición farmacéutica que comprende tramadol y quetoprofeno en asociación**

30 Prioridad:

29.01.2007 BR PI0700133

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

29.12.2014

73 Titular/es:

**EUROFARMA LABORATÓRIOS LTDA. (50.0%)
Av. Vereador José Diniz 3465 Campo Belo
CEP: 04603-003 Sao Paulo SP, BR y
BIOLAB SANUS FARMACÉUTICA LTDA (50.0%)**

72 Inventor/es:

**SUZUKI, HENRY JUN y
JUNIOR, DANTE ALÁRIO**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 525 668 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Composición farmacéutica que comprende tramadol y quetoprofeno en asociación

Campo de la invención

5 La presente invención se relaciona con una composición farmacéutica que comprende una combinación de principios activos. Más específicamente: una composición farmacéutica estable que comprende una combinación de tramadol y quetoprofeno. Adicionalmente, una combinación en forma sólida en la que los principios activos son dispuestos en vehículos en formas y/o productos farmacéuticos que impiden el contacto entre ellos. Complementariamente, la presente invención también se relaciona con el uso combinado de quetoprofeno y tramadol en la preparación de una medicina oral útil para aliviar el dolor, así como un método para aliviar el dolor
10 con una composición farmacéutica oral que comprende una combinación de tramadol y quetoprofeno.

Antecedentes de la invención:

15 Tramadol, con el nombre químico de 2-((dimetilamino)metil)-1-(m-metoxifenil)-ciclohexanol (CAS RN: 27203-92-5), es un agente analgésico opioide utilizado en el tratamiento sintomático de dolores neuropáticos moderados a severos. La dosis habitual de tramadol (normalmente dispuesta en vehículo en la forma de una sal de clorhidrato) consiste de dos dosis de 50 mg diarios, pero puede alcanzar 400 mg al día. Tramadol se elimina primero de forma hepática. Después de la administración oral, el tramadol es metabolizado extensivamente en el hígado. Aproximadamente el 30% de la dosis administrada por vía oral es excretada en la orina no habiendo sido metabolizado mientras que el 60% de la dosis es excretado en la forma de metabolitos.

20 Quetoprofeno, con el nombre químico de ácido 2-(3-benzoilfenil) propiónico (CAS RN: 22071-15-4) es un agente antiinflamatorio no esteroide (NSAI) que tiene propiedades notablemente analgésicas, antiinflamatorias, antipiréticas y antirreumáticas. La posología habitual para quetoprofeno, que normalmente es dispuesto en vehículo en forma ácida, es de dos dosis de 100 mg diarios o tres dosis de 50 mg diarios. El metabolismo exacto del quetoprofeno es desconocido, pero, sin embargo, se ha establecido que también se metaboliza extensivamente en el hígado.

25 A pesar de interactuar con un gran número de fármacos, el tramadol es utilizado con éxito en ciertas combinaciones, con la notable existencia de un producto comercial que contiene una combinación de tramadol y paracetamol (Ultracet®, Janssen Cilag).

30 Los datos de los experimentos relacionados con el efecto sinérgico potencial de tramadol con los NSAIs específicos fueron provistos en la patente US5516803 (tramadol en combinación con ibuprofeno) y en una comunicación de fecha 08/12/2000, en referencia a la publicación de EP546676 A1 (tramadol en combinación con los NSAIs, especialmente ibuprofeno). Además, la US 2004/0247677 describe una tableta bicapa bucodispersable que contiene tramadol e ibuprofeno. Adicionalmente, el uso combinado de tramadol y quetoprofeno, en forma inyectable, fue descrito por Siyam et al. (Co-administración of Tramadol and Ketoprofen Produces Marked Antinociceptive Synergy with Reduced Side-Effects, Anesthesiology 2003; 99: A996) y por Tuncer et al. (Adding ketoprofen to intravenous patient-controlled analgesia with tramadol after major gynecological cancer surgery: a double-blinded, randomized, placebo-controlled clinical trial, Eur J Gynaecol Oncol. 2003; 24(2):181-4), aunque hay que destacar que estas publicaciones no contienen datos experimentales que determinen la existencia de sinergia con tramadol y quetoprofeno cuando estos fármacos son administrados por vía oral.

40 Con la intención de obtener un producto con una eficiencia óptima y perfil de seguridad así como una mayor facilidad de administración, los inventores aquí establecieron que una combinación de tramadol con Quetoprofeno administrado por vía oral podría ser especialmente interesante debido al alto potencial analgésico del tramadol asociado con las propiedades antiinflamatorias y analgésicas del quetoprofeno.

Sin embargo, se comprobó que la interacción físico-química ocurrió en formulaciones donde los principios activos entraron en contacto lo cual dio como resultado la formación de una masa viscosa gruesa difícil de disolver que podría dar como resultado una alteración de la biodisponibilidad de los fármacos.

45 Con el objetivo de resolver el problema de la interacción y mantener la biodisponibilidad de los fármacos no alterados cuando estos son dispuestos en vehículos en formas farmacéuticas sólidas, los inventores aquí establecieron que fue especialmente interesante disponer en vehículos el tramadol y el quetoprofeno en formas y/o productos farmacéuticos que previenen el contacto entre ellos y/o impiden la interacción entre los dos principios activos.

50 Hasta donde mejor conocen los inventores aquí, en el actual estado de la técnica no existe ninguna publicación con relación a la eficiencia y la seguridad de una administración oral de una composición farmacéutica que comprende una combinación específica de tramadol y quetoprofeno, o de la interacción físico-química entre tales principios activos cuando son dispuestos en vehículos en formas y/o productos que proveen el contacto entre ellos.

Breve descripción del diagrama

Figura 1: Curvas Termoanalíticas de calorimetría de barrido diferencial (DSC) del clorhidrato de tramadol y quetoprofeno, tanto aislado y combinado en diferentes proporciones.

Descripción de la invención:

- 5 En un primer aspecto, la presente invención comprende una composición farmacéutica que consiste en una combinación para la administración oral de: (a) tramadol, sus sales o solvatos en forma de una tableta recubierta, (b) quetoprofeno, sus sales o solvatos en forma de un polvo granulado y, (c) opcionalmente, uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables; en una cápsula individual dura; en donde dicho tramadol no está en contacto con quetoprofeno.
- 10 De acuerdo con la presente invención, el término tramadol deberá ser considerado como tramadol en su forma de base libre, así como una unidad individual de dosificación (es decir, una cápsula individual). Se describen kits para la administración conjunta de los fármacos (esto es decir, empaques tipo ampolla que combinan tabletas de tramadol y tabletas de quetoprofeno o conjuntos de ampollas que contienen tabletas de tramadol y viales que contienen tabletas de quetoprofeno).
- 15 De acuerdo con la presente invención, el término tramadol deberá ser considerado como tramadol en su forma de base libre, así como sales de tramadol o solvatos del mismo. En una realización preferida, tramadol será en la forma de su sal de clorhidrato.

Ejemplos de excipientes farmacéuticamente aceptables incluyen los divulgados en la publicación: Pharmaceutical Sciences de Remington, 17ª ed, Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania, EE.UU.

- 20 La presente invención comprende una composición farmacéutica sólida en la que tramadol y quetoprofeno son dispuestos en vehículos en formas y/o productos farmacéuticos que previenen el contacto entre los dos principios activos, ya que la interacción físico-química entre tramadol y quetoprofeno conduce a la formación de una mezcla eutéctica, como puede verse a partir de las pruebas con la calorimetría de barrido diferencial (DSC) (Figura 1).

- 25 Ejemplos de formas farmacéuticas que previenen el contacto entre los dos principios activos son: tabletas de triple capa en la que cada principio activo es colocado en una capa separada con al menos una capa de barrera intermediaria; cápsulas que contienen gránulos basados en tramadol y granulados basado en quetoprofeno mantenidos separados y, más específicamente, recubiertas; cápsulas y/o tabletas recubiertas que comprenden cristales de quetoprofeno recubiertos y cristales de tramadol recubiertos; cápsulas que contienen tabletas de tramadol y tabletas quetoprofeno mantenidas separadas y, más específicamente, recubiertas.

- 30 Ejemplos de productos farmacéuticos que previenen el contacto entre los dos principios activos son: empaque tipo blíster que contiene tabletas de tramadol y tabletas de quetoprofeno mantenidas separadas; conjuntos de viales que contienen cápsulas de quetoprofeno y viales que contienen cápsulas de tramadol; conjuntos de vial de ampollas que contienen ampollas de tramadol y ampollas de quetoprofeno, en forma sólida, mantenidas separada.

- 35 La presente divulgación no se limita al tipo de liberación de los principios activos e incluye productos con liberación inmediata, de liberación controlada, liberación temporizada, desintegración rápida, etc.

La presente invención se relaciona con combinaciones de quetoprofeno y tramadol en dosis farmacéuticamente aceptables. De acuerdo con un aspecto ilustrativo, estas dosis incluyen dosis de 50 mg tramadol en cada administración y dosis de 50 mg de quetoprofeno en cada administración.

- 40 En un aspecto adicional, la presente invención comprende el uso combinado de tramadol y quetoprofeno en la preparación de un medicamento para aliviar el dolor. La presente invención comprende una combinación que consiste de: (a) tramadol, sus sales o solvatos en forma de una tableta recubierta, (b) quetoprofeno, sus sales o solvatos en forma de un polvo granulado y, (c) opcionalmente, uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, para uso como una medicina para administración oral, en donde dicha combinación es en una cápsula dura individual y dicho tramadol no está en contacto con quetoprofeno.

- 45 La presente invención describe un método para aliviar el dolor que comprende la administración combinada de tramadol y quetoprofeno. Ejemplos de posibles dolores susceptibles de tratamiento incluyen, pero no se limitan a: dolor de muela, dolor de cabeza (cefalalgia), migraña, dolores abdominales y pélvicos, dolores reumáticos, neuralgia, dolores por fiebre, influenza y síntomas del resfriado común, dolor de garganta, lumbalgia, dolores musculares (mialgia), cuello torcido (tortícolis), dolores articulares, dolores de pierna, contusiones, esguinces, tendinitis, codo de tenista, lumbago, artralgia, dolor postraumático, ciática, bursitis, distensiones, flebitis menor, condiciones dolorosas de la columna vertebral (espinalgia), lesiones deportivas menores, dolores varicosas, inflamaciones varicosas, contusiones (hematomas), dolores intensos de naturaleza aguda, subaguda y crónica

(postoperatorio, tumores, infarto de miocardio, traumatismos, fracturas) y dolores agudos de medidas diagnósticas y terapéuticas.

5 De acuerdo con un aspecto preferencial, la presente invención comprende la administración simultánea de tramadol y quetoprofeno. Se describe la administración separada de quetoprofeno y tramadol pero a un intervalo de tiempo de menos de 60 minutos entre cada dosis de fármaco.

Se proveen a continuación e ilustran la presente invención, descripciones detalladas de ejemplos de formulaciones y ejemplos experimentales.

EJEMPLOS:

Ejemplo 1: Producción de tabletas de tramadol de 50 mg.

10 Tamaño del lote: 4.000 tabletas

| Núcleo de la tableta: | |
|------------------------------|-------|
| (a) Clorhidrato de tramadol | 200 g |
| (b) Celulosa microcristalina | 240 g |
| (c) Lactosa Monohidratada | 352 g |
| (d) Estearato de magnesio | 8 g |

- Ingredientes de tamiz (a), (b) y (c) a través de malla 40. Transferir polvo a un mezclador-granulador y mezclar durante 5 minutos.

- Ingredientes de tamiz (d) a través de malla 60 y mezclar durante 3 minutos.

15 - La mezcla final resultante se comprimió usando troqueles de 11 x 6.5 mm en tabletas oblongas que tienen las siguientes características: peso promedio: 200 mg; tamaño: 11 x 6.5 mm; dureza: 5 a 12.0 kPa; humedad de tableta a 105 °C/10 min: máximo de 6%; friabilidad: máximo del 1%.

| Producción de tableta recubierta: | |
|-----------------------------------|--------|
| Suspensión de recubrimiento: | |
| (e) Hipromelosa/macrogol | 20 g |
| (f) Dióxido de titanio | 3.6 g |
| (g) Colorante azul lac | 0.4 g |
| (h) Agua destilada | 250 mL |

20 - Añadir (e) a un recipiente adecuado que contiene 200 mL de (h), bajo agitación constante hasta que la solución se vuelva transparente (I).

- Preparar la suspensión de pigmento mediante la adición de (f) y (g) en un recipiente adecuado que contiene 50 mL de (h), y homogeneizar con un agitador durante 3 minutos (II).

- Mezclar (I) y (II) bajo agitación suave hasta que se forme una suspensión homogénea (suspensión de recubrimiento).

25 - Aplicar la suspensión de revestimiento sobre los núcleos de tabletas por aspersión en los equipos de recubrimiento apropiados que tiene una circulación de aire forzado.

Peso promedio del núcleo de la tableta: 200 mg; El peso promedio de la tableta con recubrimiento: 206 mg.

Ejemplo 2 (referencia): Producción de tabletas de quetoprofeno de 50 mg.

ES 2 525 668 T3

Tamaño del lote: 4.000 tabletas

Núcleo de la tableta:

| | |
|--------------------------------|-------|
| (a) Clorhidrato de tramadol | 200 g |
| (b) Lactosa monohidratada | 560 g |
| (c) Fosfato de calcio dibásico | 32 g |
| (d) Estearato de Magnesio | 8 g |

- Ingredientes de tamiz (a), (b) y (c) a través de malla 40. Transferir polvo a un mezclador-granulador y mezclar durante 5 minutos.

5 - Ingrediente de tamiz (d) a través de malla 60 y mezclar durante 3 minutos.

- La mezcla final resultante se comprimió usando troquel de 11 x 6.5 mm en tabletas oblongas que tienen las siguientes características: peso promedio: 200 mg; Tamaño: 11 x 6.5 mm; dureza: 5 a 12.0 kPa; humedad de tableta a 105 °C/10 min: máximo de 6%; friabilidad: máximo del 1%.

Producción de tableta recubierta:

Suspensión de recubrimiento:

| | |
|--------------------------|--------|
| (e) Hipromelosa/macrogol | 20.4 g |
| (f) Dióxido de titanio | 3.6 g |
| (g) Agua destilada | 250 mL |

10

- Adicionar (e) a un recipiente adecuado que contiene 200 mL de (g), bajo agitación constante hasta que la solución se hace transparente (I).

- Preparar la suspensión de pigmento mediante la adición de (f) a un recipiente adecuado que contiene 50 mL de (g), y homogeneizar con un agitador durante 3 minutos (II).

15 - Mezclar (I) y (II) bajo agitación suave hasta que se forme una suspensión homogénea (suspensión de recubrimiento).

- Aplicar la suspensión de revestimiento sobre los núcleos de las tabletas por aspersión en los equipos apropiados de de recubrimiento que tiene una circulación de aire forzado.

Peso promedio del núcleo de la tableta: 200 mg; Peso promedio de tableta con recubrimiento: 206 mg.

20 **Ejemplo 3 (Referencia):** Kit que contiene tabletas de tramadol y tabletas de quetoprofeno en un blíster individual.

Una tableta de tramadol de 50 mg (Ejemplo 1) y una tableta de quetoprofeno de 50 mg (Ejemplo 2) fueron encerradas en un blíster de PVDC de burbuja. Después de sellar con el laminado de aluminio, 14 tales blíster fueron empacadas en una caja de cartón junto con instrucciones para administrar el contenido de un blíster cada 12 horas.

Ejemplo 4 (Referencia): Kit que contiene tabletas de tramadol y tabletas de quetoprofeno en empaques blíster.

25 Se encerraron dos tabletas de tramadol de 50 mg (Ejemplo 1) en blíster de burbuja doble. Se encerraron dos tabletas de quetoprofeno de 50 mg (Ejemplo 2) en blíster de burbuja doble. Después de sellar con laminado de aluminio, cada uno de los dos blíster fue entonces unido a un soporte de cartón ligero que tiene dos filas de dos orificios cada uno alineados de tal forma como para permitir la inserción de los blíster para formar dos filas de tabletas encerradas en blíster con las burbujas expuesta a través de los agujeros con cada fila siendo así

30 compuestas de tabletas de tramadol individuales y tabletas de quetoprofeno individuales. Cinco de tales paquetes

fueron empacados en una caja de cartón junto con instrucciones para administrar los contenidos de una fila de dos tabletas que consiste de una tableta de tramadol y una tableta de quetoprofeno en cada dosis prescrita.

Ejemplo 5 (Referencia): Producción de cápsulas que contienen una tableta basada en tramadol y una tableta basada en quetoprofeno.

- 5 Una tableta de tramadol de 50 mg (Ejemplo 1) y una tableta de quetoprofeno de 50 mg (Ejemplo 2) fueron encerradas en una cápsula de gelatina de tamaño cero.

Ejemplo 6: Producción de polvo granulado de quetoprofeno de 50 mg.

| Producción de polvo granulado de quetoprofeno | |
|---|-------|
| (a) Quetoprofeno | 500 g |
| (b) Subertab de lactosa | 480 g |
| (c) Croscarmelosa sódica | 10 g |
| (d) Estearato de magnesio | 10 g |

- 10 - Ingredientes de tamiz (a), (b) y (c) a través de malla 40. – Transferir polvo a un mezclador-granulador y mezclar durante 5 minutos.

- ingrediente de tamiz (d) a través de malla 60, añadir al granulado y mezclar durante 5 minutos.

Ejemplo 7: Producción de cápsulas que contienen tramadol y quetoprofeno combinados pero aislados.

Encierra una tableta de tramadol de 50 mg recubierta específicamente (Ejemplo 1) y 100 mg de quetoprofeno granulado (Ejemplo 6) en una cápsula de gelatina dura proporcionada adecuadamente.

- 15 **Ejemplo 8 (Referencia):** Producción de cápsulas que contienen tramadol granulado y quetoprofeno granulado combinados sin ser aislados.

Cantidad del lote: 3181 Cápsulas

| Producción del granulado para ser mezclado | |
|--|---------|
| (a) Quetoprofeno | 160.0 g |
| (b) Clorhidrato de tramadol | 160.0 g |
| (c) Lactosa monohidratada | 360.0 g |
| (d) Croscarmelosa sódica | 14.0 g |
| (e) Estearato de magnesio | 7.0 g |

- ingredientes de tamiz (a), (b), (c) y (d) a través de malla 25:

- 20 - Mezclar durante 5 minutos después de lo cual agrega estearato de magnesio previamente tamizado y mezcla adicional durante 2 minutos.

- Incluir 220 mg del granulado mezclado en una cápsula adecuadamente proporcionada de gelatina dura.

- 25 **Ejemplo 9:** Los datos de estabilidad comparativos para las cápsulas que contienen tramadol y quetoprofeno combinados sin aislamiento de los principios activos y las cápsulas que contienen tramadol y quetoprofeno combinados con aislamiento de los principios activos.

Las cápsulas que contienen tramadol granulado y quetoprofeno granulado combinados sin aislamiento de los principios activos (Ejemplo 8) y cápsulas producidas de acuerdo con el ejemplo 7 que contienen una tableta de tramadol recubierta (Ejemplo 1) y quetoprofeno granulado (Ejemplo 6) se colocaron en viales de vidrio separados

- herméticamente sellados. Los viales se colocaron entonces en un horno (temperatura de 40 °C y una humedad relativa del 75%) de acuerdo con la RE1 (2005) de la National Health Surveillance Agency (Anvisa). Las cápsulas se evaluaron después de un período de 30 y 60 días. Fue posible determinar que solamente después de 30 días, una masa pastosa que fue difícil de disolver formada en las paredes dentro de las cápsulas que contenían la mezcla de tramadol granulado y quetoprofeno granulado sin aislamiento, mientras que aquellas cápsulas que contenían una tableta de tramadol recubierta y quetoprofeno granulado permanecieron prácticamente inalteradas.
- Ejemplo 10:** Datos de calorimetría de barrido diferencial (DSC) a partir de clorhidrato de tramadol individualmente, quetoprofeno individualmente y la combinación de clorhidrato de tramadol con quetoprofeno.
- La interacción entre el clorhidrato de tramadol y el quetoprofeno se evaluó a partir de pruebas de DSC realizadas en los principios activos individualmente y combinados; se comprobó que los principios activos forman una mezcla eutéctica con la supresión del pico correspondiente a la fusión de clorhidrato de tramadol en proporciones entre 15:85 y 85:15.
- La Figura 1 muestra las curvas de DSC de los principios activos individualmente y en proporciones diferentes. Estas se obtuvieron utilizando una célula TA-2920 (TA-Instruments @), a temperaturas que varían de 10 a 200 °C, con una cápsula de aluminio sellada herméticamente, utilizando muestras de aproximadamente 3.0 mg, una rata de calentamiento de 10 °C/min y una atmósfera dinámica de nitrógeno a un flujo de 50 mL/min.
- Ejemplo 11:** Evaluación de la seguridad y la eficiencia del uso combinado de clorhidrato de tramadol y quetoprofeno en comparación con el uso de estos fármacos individualmente.
- Con el fin de evaluar la eficiencia, seguridad y tolerancia del uso combinado de los fármacos en el tratamiento de la lumbalgia aguda durante un período de 7 días, un ensayo clínico aleatorizado, multicéntrico, fase III, doble ciego, será llevado a cabo por doctores calificados en 171 pacientes evaluables.
- El ensayo clínico deberá evaluar: (a) la eficiencia del uso combinado de clorhidrato de tramadol y quetoprofeno en el tratamiento de lumbalgia aguda y subaguda en comparación con los fármacos utilizados individualmente; (b) la seguridad y la tolerancia del uso combinado del clorhidrato de tramadol y quetoprofeno en el tratamiento de la lumbalgia aguda y subaguda en comparación con los fármacos utilizados individualmente.
- Para la realización de este ensayo clínico, los pacientes deberán ser seleccionados de acuerdo con los siguientes criterios: (a) Hombres y mujeres entre los 18 y 75 años de edad; (b) condiciones de dolores lumbares agudos o subagudos con duración de hasta 45 días, siendo constantes y crecientes los dolores después de intentos de moverse en respuesta a palpaciones dolorosas del área lumbar con máxima radiación que se extiende hasta las rodillas. Los pacientes pueden incluir los que se someten los primeros episodios o dolores recurrentes; (c) la evaluación de la escala visual análoga (AVS) deberá ser ≥ 60 mm de la evaluación basal; y (d) la firma de los términos de conocimiento y el consentimiento libre requerida por el Ethics Council.
- Los pacientes seleccionados serán divididos en 3 grupos y recibirán el siguiente tratamiento: (Grupo 1) 50 mg de clorhidrato de tramadol + 50 mg de quetoprofeno; (Grupo 2) 50 mg de clorhidrato de tramadol; y (Grupo 3) 50 mg de quetoprofeno. Se le recomendará al paciente tomar una cápsula por vía oral cada 8 horas, durante las comidas o junto con algún alimento ligero, para un total de 9 cápsulas. Después de los primeros 3 días, entonces se le pedirá al paciente que sólo tome las cápsulas cuando sea necesario y de acuerdo con el dolor, que no exceda a tres cápsulas al día, con un intervalo mínimo de 8 horas entre cada dosis, hasta el final del tratamiento (7 días). Medicación de respaldo será de 750 mg de paracetamol.
- Con el fin de verificar la eficiencia, la evaluación será dividida en dos visitas en los días cuarto y octavo.
- La visita en el 4º día evaluará: (a) la disminución del dolor en relación con el nivel basal (día 1) por AVS; (b) los signos vitales y una evaluación física; (c) cambio en la puntuación del Cuestionario de Calidad de Vida de Roland Morris en comparación con la puntuación basal (día 1); y (d) evaluación general del paciente presente.
- La visita en el día 8º analizará: (a) la disminución del dolor en relación con el nivel basal (día 1) por AVS; (b) los signos vitales y una evaluación física; (c) el número de días se produjo antes de una remisión significativa del dolor define como una puntuación de AVS ≤ 10 mm; (d) el cambio en la puntuación de la Roland Morris 'Calidad de Vida Cuestionario en comparación con la puntuación basal (día 1); (e) el uso de la medicación de respaldo; (f) la evaluación general del paciente por el doctor; y (g) la evaluación global del tratamiento por parte del paciente presente.
- Con el fin de verificar la seguridad del tratamiento, se evaluará lo siguiente: (a) el reporte espontáneo de eventos adversos; y (b) el cumplimiento del tratamiento.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Composición farmacéutica que consiste de una combinación para la administración oral de: (a) tramadol, sus sales o solvatos en forma de una tableta recubierta, (b) quetoprofeno, sus sales o solvatos en forma de un polvo granulado y, (c) opcionalmente, uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables; en una cápsula dura individual; en donde dicho tramadol no está en contacto con quetoprofeno.
2. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1 para uso en el alivio del dolor.
- 10 3. La composición farmacéutica para uso de acuerdo con la reivindicación 2, en donde el dolor referido incluye el grupo formado por: dolor de muela, dolor de cabeza (cefalalgia), migraña, dolores abdominales y pélvicos, dolores reumáticos, neuralgia, dolores por fiebre, influenza y síntomas del resfriado común, dolor de garganta, lumbalgia, dolores musculares (mialgia), cuello torcido (tortícolis), dolores articulares, dolores de pierna, contusiones, esguinces, tendinitis, codo de tenista, lumbago, artralgia, dolor postraumático, ciática, bursitis, distensiones, flebitis menor, condiciones dolorosas de la columna vertebral (espinalgia), lesiones deportivas menores, dolores varicosas, inflamaciones varicosas, contusiones (hematomas), dolores intensos de naturaleza aguda, subaguda y crónica (postoperatorio, tumores, infarto de miocardio, traumatismos, fracturas) y dolores agudos de medidas diagnósticas y terapéuticas.
- 15 4. La composición farmacéutica de la reivindicación 1 o la composición farmacéutica para uso de acuerdo con la reivindicación 2 o 3, en donde es en dosis de 50 mg de tramadol en cada administración, y dosis de 50 mg de quetoprofeno en cada administración.
- 20 5. Una combinación que consiste de: (a) tramadol, sus sales o solvatos en forma de una tableta recubierta, (b) quetoprofeno, sus sales o solvatos en forma de un polvo granulado y, (c) opcionalmente, uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, para uso como una medicina para la administración oral, en donde dicha combinación es en una cápsula dura individual y dicho tramadol no está en contacto con quetoprofeno.
6. La combinación de la reivindicación 5 para uso como una medicina para administración oral, para aliviar el dolor.
- 25 7. La combinación de la reivindicación 6 para uso como una medicina para administración oral, en donde el dolor referido incluye el grupo formado por:
- 30 dolor de muela, dolor de cabeza (cefalalgia), migraña, dolores abdominales y pélvicos, dolores reumáticos, neuralgia, dolores por fiebre, influenza y síntomas del resfriado común, dolor de garganta, lumbalgia, dolores musculares (mialgia), cuello torcido (tortícolis), dolores articulares, dolores de pierna, contusiones, esguinces, tendinitis, codo de tenista, lumbago, artralgia, dolor postraumático, ciática, bursitis, distensiones, flebitis menor, condiciones dolorosas de la columna vertebral (espinalgia), lesiones deportivas menores, dolores varicosas, inflamaciones varicosas, contusiones (hematomas), dolores intensos de naturaleza aguda, subaguda y crónica (postoperatorio, tumores, infarto de miocardio, traumatismos, fracturas) y dolores agudos de medidas diagnósticas y terapéuticas.
- 35 8. La combinación de cualquiera de las reivindicaciones 5 a 7 para uso como una medicina para administración oral, en donde es en dosis de 50 mg de tramadol en cada administración, y dosis de 50 mg de quetoprofeno en cada administración.

FIG. 1

