

68



Organización y  
Digitalización CSA Ltda

22

# Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial  
División de Nuevas Creaciones

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  
INVENTARIO

PCT

SOLICITUD

## PATENTE DE INVENCION

09-79003

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO COMPOSICION FARMACEUTICA QUE CONTIENE UNA  
COMBINACION DE TRAMADOL Y KETOPROFENO.

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

71. SOLICITANTE BIOLAB SANUS FARMACEUTICA LTDA.  
EUROFARMA LABORATORIOS LTDA.

DOMICILIO SAO PAULO, BRASIL

74. APODERADO JUAN CARLOS URIBE RESTREPO

22. BOGOTÁ, D.C., 29 DE JULIO DE 2009.

# PETITORIO



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-079003- -00000-0000

Fecha: 2009-07-29 16:05:25 Dep. 2020 NUECREACIONE  
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI  
Act. 411 PRESENTACION Folios: 51

## FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

①

SOLICITUD DE :

☒ Patente de Invención.

☐ Patente de Modelo de Utilidad.

☒ Capítulo I.

☐ Capítulo II.

②

SOLICITANTE  
(71)

Nombre: i) BIOLAB SANUS FARMACÉUTICA LTDA.  
ii) EUROFARMA LABORATÓRIOS LTDA.

Dirección:

Nacionalidad o Domicilio: BRASIL

Lugar de Constitución: BRASIL

Teléfono:

Fax:

E-mail:

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual \_\_\_\_\_

Número \_\_\_\_\_

③

REPRESENTANTE  
O APODERADO

Nombre: JUAN CARLOS URIBE RESTREPO

Dirección: CALLE 93B No. 12-48, Piso 4o.  
BOGOTÁ, D.C., COLOMBIA

Teléfono: 601 9660 Fax: 611 4209

E-mail: tum@tumnet.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual \_\_\_\_\_

Número 79.159.313 TP54.496

④

INVENTOR (ES)  
(72)

Nombre: i) HENRY JUN SUZUKI , ii) DANTE ALÁRIO JUNIOR

Dirección: i) RUA LAURO MULLER 12, BLOCO D, APTO. D-13, VILA HAMBURGUESA,  
05302-060 SAO PAULO, BRASIL. ii) RUA ÂNGELO PARIS FORNAZZA, 211,  
CHACARA SANTO ANTONIO, 04728-170 SAO PAULO, BRASIL

Nacionalidad o Domicilio BRASIL

⑤ PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/BR2008/000024

Fecha 28/01/2008

Publicación Internacional No. WO 2008/092219 A2

Fecha 07/08/2008

⑥

Título (54) COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA QUE CONTIENE UNA COMBINACIÓN  
DE TRAMADOL Y KETOPROFENO

⑦

Clasificación Internacional (51) A61K 9/24 (2006.01), A61K 31/137 (2006.01),  
A61K 31/135 (2006.01)

⑧

Prioridad

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

SI ☒ NO ☐

BRASIL

29/01/2007

PI 0700133-9

⑨

Comprobante de pago No.

Fecha

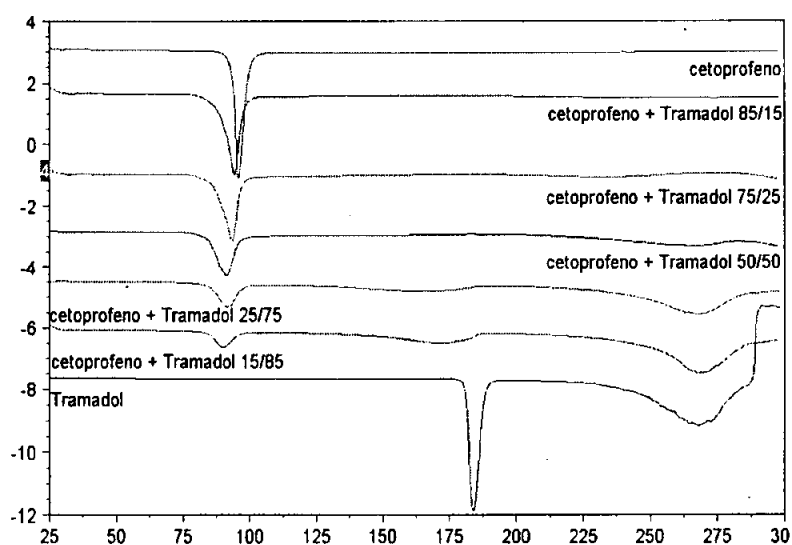
Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12x12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☐ Otros

11 FIGURA CARACTERÍSTICA:



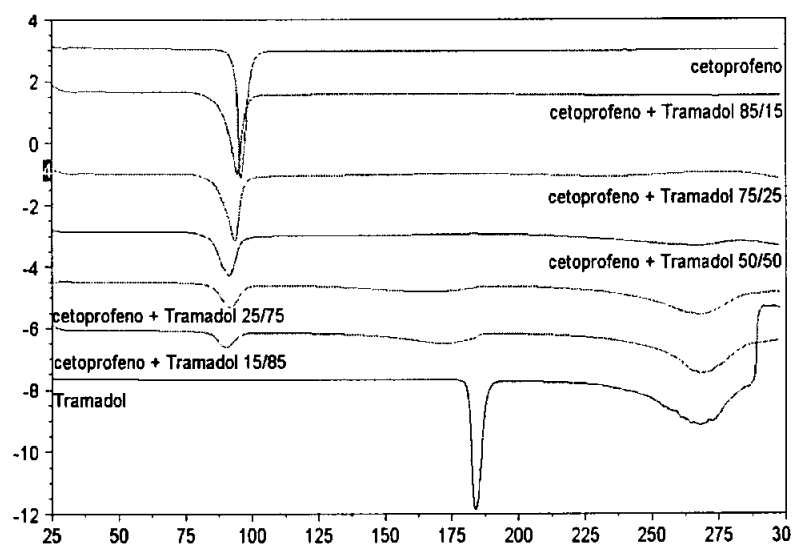
12 Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: JUAN CARLOS URIBE

FIRMA: [Signature]

C.C. 74.159.312 T.P. 54.493

Instrucciones para la presentación de los anexos, ver reverso de esta página.



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 56,098  
FECHA : JULIO 29 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-079003- -00000-0000

Fecha: 2009-07-29 16:05:25 Dep. 2020 NUECREACIONE  
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI  
Act. 411 PRESENTACION Folios: 51

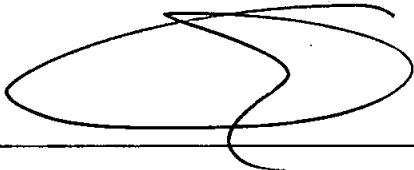
\*\*\*\*\* CONSIGNACION \*\*\*\*\*

| DEPOSITANTE                           | TIPO PAGO | BANCO           | CUENTA    | No. PAGO | FECHA PGO  | Vr. PAGO     |
|---------------------------------------|-----------|-----------------|-----------|----------|------------|--------------|
| TRIANA URIBE & MICHELSEN CONSIGNACION |           | BANCO DE BOGOTA | 062754387 | 17877425 | 29/07/2009 | 6,149,000.00 |

\*\*\*\*\* CONCEPTO \*\*\*\*\*

| CANT. RENTISTICO          | CONCEPTO                            | TOTAL CONCEPTO |
|---------------------------|-------------------------------------|----------------|
| 1 50005-01-01 SOLICITUDES | 1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN | 540,000.00     |
|                           | TOTAL :                             | \$ 540,000.00  |

SON: QUINIENTOS CUARENTA MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. \_\_\_\_\_

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 56,089  
FECHA : JULIO 29 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-079003- -00000-0000

Fecha: 2009-07-29 16:05:25 Dep. 2020 NUECREACION  
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI  
Act. 411 PRESENTACION Folios: 51

\*\*\*\*\* CONSIGNACION \*\*\*\*\*

| DEPOSITANTE                           | TIPO PAGO | BANCO           | CUENTA    | No. PAGO | FECHA PGO  | Vr. PAGO     |
|---------------------------------------|-----------|-----------------|-----------|----------|------------|--------------|
| TRIANA URIBE & MICHELSEN CONSIGNACION |           | BANCO DE BOGOTA | 062754387 | 17877425 | 29/07/2009 | 6,149,000.00 |

\*\*\*\*\* CONCEPTO \*\*\*\*\*

| CANT. | RENTISTICO  | CONCEPTO                              | TOTAL CONCEPTO |
|-------|-------------|---------------------------------------|----------------|
| 1     | 50005-01-01 | SOLICITUDES                           |                |
|       |             | *** REIVINDICACION UNITARIA ADICIONAL | 25,000.00      |
|       |             | TOTAL :                               | 5 25,000.00    |

SON: VEINTICINCO MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. \_\_\_\_\_



# NOTARIA SEXTA

DEL CIRCULO DE BOGOTA, D.C.

CALLE 71A No. 15-22

CONMUTADOR: 540 28 20 - FAX: 312 68 86

Correo Electrónico: notaria6liquida1@etb.net.co

TERCERA COPIA DE LA ESCRITURA 4180

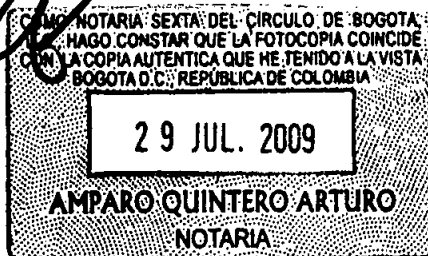
LAURA MICHELSEN NIÑO.

DE FECHA : 31 DE MAYO DE 2007

ACTO : PROTOCOLIZACION.

EXPEDICION: 13 DE MAYO DE 2008

EN 6 HOJAS RUBRICADAS



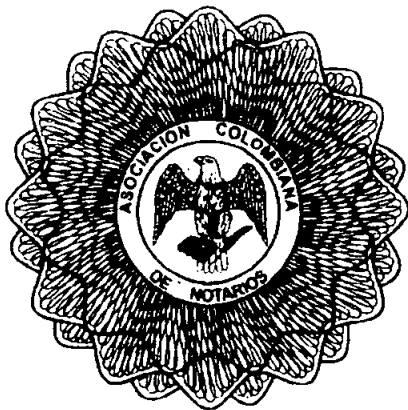
CERTIFICADO SC 3980-1  
PRESTACION DEL  
SERVICIO PUBLICO  
NOTARIAL  
ISO 9001:2000  
NTC-ISO 9001:2000



JUAN MANUEL BOTERO MEDINA

NOTARIO SEXTO

AA 6205112



ESCRITURA PÚBLICA NÚMERO: 4180 --

No. CUATRO MIL CIENTO OCHENTA ---

DE LA NOTARÍA SEXTA (6ª.) DEL  
CÍRCULO DE BOGOTÁ, D.C. -----

DE FECHA: TREINTA Y UNO (31) DE MAYO --

DEL AÑO DOS MIL SIETE (2007). -----

CLASE DE ACTO O CONTRATO: **PROTOCOLIZACIÓN.** -----En la ciudad de Bogotá, Distrito Capital, República de Colombia,  
ante mí ----- **PABLO MENDEZ BARAJAS** -----Notario Sexto ( 6o)(B) de este Círculo Notarial, se otorgó la escritura  
pública, que se consigna en los siguientes términos: -----Compareció la Doctora **LAURA MICHELSEN NIÑO**, mayor de edad,  
vecina de esta ciudad, de estado civil casada, e identificada con la  
cédula de ciudadanía número **39'783.287** de **Usaquén**, y  
manifestó: -----

**PRIMERO:** Que presenta para su protocolización el siguiente  
documento: (i) El instrumento debidamente otorgado el once (11)  
de abril de dos mil siete (2007), por **CLEITON DE CASTRO  
MARQUES** y **DANTE ALARIO JUNIOR** en nombre y representación  
de la sociedad **BIOLAB SANUS FARMACEUTICA LTDA.**, sociedad  
constituida y existente de acuerdo a las leyes de Brasil, domiciliada  
en la ciudad de Sao Paulo, SP, Brasil, como representantes para asuntos de  
Industria y contra la competencia de la República de Colombia, e  
abogados,

**FERNANDO TRIANA, LAURA MICHELSEN, JUAN CARLOS URIBE**  
y **JUAN PABLO TRIANA**. El anterior documento se encuentra  
legalizado y traducido con el cumplimiento de los requisitos legales.

----- **HASTA AQUÍ LA MINUTA PRESENTADA** -----

**OTORGAMIENTO Y AUTORIZACIÓN:** El documento precedente  
fue leído en forma legal por la compareciente a quien se le advirtió

sobre las responsabilidades que el presente acto genera, no obstante lo cual y previa revisión minuciosa imparte su aprobación al verificar que no hay ningún error y por encontrar que expresa su voluntad en forma fidedigna, junto con el suscrito Notario, quien en esta forma lo autoriza. - - - - -

**DERECHOS NOTARIALES:** Según tarifa establecida en la Resolución 7880 del 28 de Diciembre de 2006, \$ 38.110.00 - - - - -

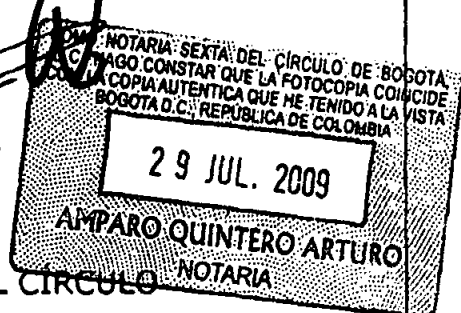
**IVA 16%** \$ 9.436.00 - - - - -

**PAPEL NOTARIAL:** Esta escritura se extendió en las hojas de papel sellado notarial distinguidas con los números : AA 6205112

EN BLANCO. EN BLANCO.

*Laura Michelsen Niño*  
**LAURA MICHELSEN NIÑO**  
 C.C. No. 39783287  
 TEL: 6019660

HUELLA



EL NOTARIO SEXTO (6o.) DEL CÍRCULO  
 DE BOGOTÁ, D.C.

TRADUCCION OFICIAL N° 4497 DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN PORTUGUES EFECTUADA EL 23 DE MAYO, 2007, POR CONSUELO S. DE SANTA MARIA, C.C. 20.165.246 DE BOGOTA, INTERPRETE Y TRADUCTORA OFICIAL JURAMENTADA SEGUN RESOLUCION N° 8085 DEL MINISTERIO DE JUSTICIA - BOGOTA - COLOMBIA -----

Sellos en idioma portugués que aparecen a continuación de un (1) documento escrito en español: - **REPRESENTACION Y PODER** - realizada por: - **BIOLAB SANUS FARMACÉUTICA LTDA.**, de São Paulo, SP, Brasil, para: - **FERNANDO TRIANA, LAURA MICHELSEN, JUAN CARLOS URIBE y JUAN PABLO TRIANA.** - Dado y firmado en São Paulo, SP, Brasil a los 11 (once) días del mes de Abril de 2007. Firmado por: firma ilegible. -

Un (1) sello: - G.C.M. - Una (1) rúbrica ilegible. - JURIDICO. -

Un (1) sello - OFICIAL DEL REG CIVIL DE PERSONAS NATURALES DE INDIANÁPOLIS - 24° SUBDISTRITO - Av. João Castaldi, 679. - Tel: 5543.1519 - Oficial: - IRACEMA BOQUETTI MEROLA. - Válido únicamente con la estampilla de Autenticidad - Reconozco por semejanza, las firmas de: CLEITON DE CASTRO MARQUES y DANTE ALARIO JUNIOR - São Paulo, 13 de abril de 2007. - En testimonio de la verdad - (fdo); firma ilegible. - Américo da Costa Junior - (08/20070413130008) - Escribiente Autorizado - (30/20070119160350) Precio de la (palabras ilegibles). -

Debidamente adherida una (1) estampilla: - COLEGIO NOTARIAL DEL BRASIL - ARPEN - Estado de São Paulo - FIRMA VALOR ECONOMICO - 2 - Números ilegibles AA103744 -

Un (1) sello: - Válido únicamente con la Estampilla de Autenticidad - 24° Oficial de Registro Civil de las Personas Naturales - Distrito Indianópolis -

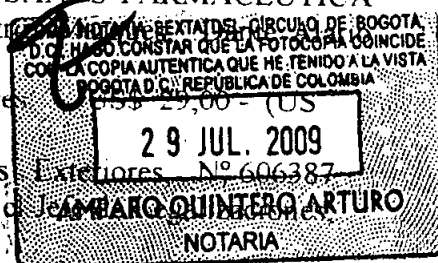
24° SUBDISTRITO REGISTRO CIVIL "INDIANOPOLIS" - Sergio Ricardo Pereira - Escribiente Autorizado. -

Un (1) sello en español del Consulado General de Colombia en São Paulo, N° 183 - firmado por: - firma ilegible de: - Carlos Mauricio Acero Montejo, Cónsul General, con fecha del 25 / 04 / 2007, certificando: - 1) la firma y cargo de SERGIO RICARDO PEREIRA; 2) la existencia legal bajo las leyes del Brasil de la Compañía BIOLAB SANUS FARMACÉUTICA LTDA.; - 3) la firma y cargo de: Cleiton de Castro Marques y Dante Alario Junior. -

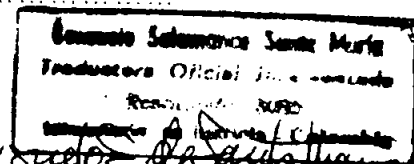
Pagado Impuesto de Timbre. - Derechos Consulares - Veintinueve dólares). -

Un (1) sello en español del Ministerio de Relaciones Exteriores - N° 606387 -

- con fecha del 22 de Mayo de 2007, firmado por el **JAMBAO QUINTERO ARTURO** NOTARIA certificando la firma y cargo de Carlos Acero. -



ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA DEL DOCUMENTO ORIGINAL EN PORTUGUES QUE TENGO A LA VISTA. DOY FE.



C.C. 20.165.246

4

NO ASUME  
RESPONSABILIDAD  
DEL TEXTO

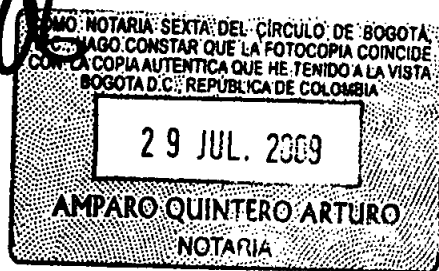
2001 MAY 25 A 9 43

Bcm  
JEFE DE LEGALIZACIONES  
BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE  
RELACIONES  
EXTERIORES

855494

Consulero Salazar  
Cuya FIEHA CORRESPONDE A  
DESEMPEÑAR LAS FUNCIONES INDICADAS





## TRIANA, URIBE & MICHELSEN

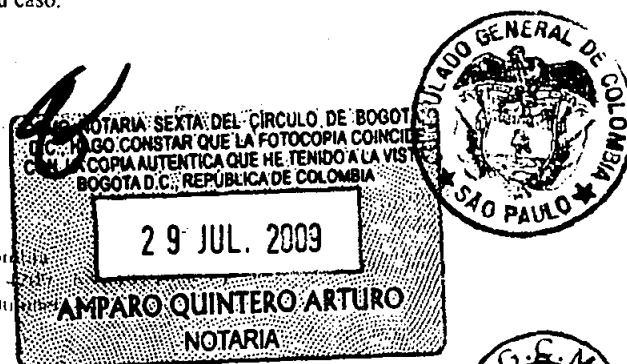
### REPRESENTATION AND POWER OF ATTORNEY

I (we), the undersigned, in representation of BIOLAB SANUS FARMACÊUTICA LTDA., a Corporation duly organized in accordance with the laws of Brazil, domiciled at Av. Do Café, nº 277, Tour B, 7th floor, suite 703, São Paulo, SP, 04071-900, Brazil, enrolled at CNPJ/MF under no. 49.475.833/0003-60, in due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint **FERNANDO TRIANA**, tpa. No. 45.265 c.c. No. 79.154.036; **LAURA MICHELSEN**, tpa. No. 67.897 c.c. No. 39.783.287; **JUAN CARLOS URIBE**, tpa. No. 54.493 c.c. No. 79.159.313 and **JUAN PABLO TRIANA**, tpa. 63.077 c.c. No. 79.487.222; domiciled at Calle 93 B No. 12-48 (204), Bogotá, D.C., Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property and intellectual matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second or third alternate representative is to replace the first or second one, or when the second or third is to replace the principal one. In such cases, the principal representative, shall state his intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad; and in ceases of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second or third alternate in their turn cases, the representation can be taken again in their sequence, by the principal, the first or second or third alternate depending on case, and the mere fact or its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first or second or third alternates in their turn shall end at such time.

### REPRESENTACIÓN Y PODER

Yo (nosotros), abajo suscrito(s), en representación de BIOLAB SANUS FARMACÊUTICA LTDA., sociedad legalmente organizada de acuerdo con las leyes de Brasil y con domicilio en Av. Do Café, nº 277, 7º andar, Torre B, conjunto 703, São Paulo, SP, 04071-900, Brasil, inscrita en el CNPJ/MF bajo el no.49.475.833/0003-60, por el presente nombro (nombramos) a **FERNANDO TRIANA**, tpa. No. 45.265 c.c. No. 79.154.036; **LAURA MICHELSEN**, tpa. No. 67.897 c.c. No. 39.783.287; **JUAN CARLOS URIBE**, tpa. No. 54.493 c.c. No. 79.159.313 y **JUAN PABLO TRIANA**, tpa. 63.077 c.c. No. 79.487.222; domiciliados en la Calle 93 B No. 12-48 (204), Bogotá, D.C., Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el parágrafo 1ro. del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquel. La misma regla se aplicará cuando el segundo y tercer representantes suplentes hayan de reemplazar al primero, al segundo o al principal. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, o tercer suplente en su caso, o todos ellos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo o tercer suplente, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero o segundo o tercer suplente en su caso.

Calle 93 B No. 12-48 (204) Bogotá, Colombia  
Tels.: (57 1) 601 9660 - 621 5810 - Fax: (57 1) 611 4207  
E-mail: turn@tinnet.com Website: http://www.turnet.com





In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above named attorneys-at-law so that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, in all matters concerning the following: a) Obtainment of patents, layout-designs of integrated circuits, utility models and industrial designs; the registration of marks and trade slogans; the deposit of commercial names and trade emblems; the obtainment of the declaration and authorization of denominations of origin; renewal, payment of the annuity fees, assignment, license, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of commercialization agreements and licenses of use of the above rights; b) Protection of trade secrets; c) Obtainment of plant variety protection; d) Obtainment of functioning licenses, health registrations and sale licenses any other petition before the sanitary or administrative authorities; e) Protection to the consumers and actions against restrictive commercial practices; f) Obtainment of copyright registrations for any type of artistic, literary, scientific, musical, video, films, video games, choreography works, software or any other production in the artistic, scientific or literary fields capable of being reproduced or expressed by any means known now or in the future; Registration of agreements related with the execution or transfer of intellectual property rights; Obtainment of reduced postal tariff; g) Registration of domain names; their renewal, assignment, change of name, change of domicile and any other acts related with their management. h) Actions of repossession, of opposition, cancellation, nullity, infringement of rights, custom procedures, writ of mandamus, granting of licenses; and in general the civil, criminal and administrative suits relating to all those rights; actions and suits instituted by me (us) or against me (us). And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, file extraordinary remedies suches nullification and/or revision and/or supplication of court decisions, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by representatives without a Power of Attorney.

Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial e intelectual y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo(amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, de los esquemas de trazado de circuitos integrados, modelos de utilidad y diseños industriales, el registro de marcas y de lemas comerciales; el depósito de nombres comerciales y enseñas; la obtención de la declaración y de la autorización de denominaciones de origen; su renovación, pago de anualidades de mantenimiento, traspaso, licencia, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de acuerdos de comercialización y de licencias de uso de esos derechos; b) Protección de secretos empresariales c) Obtención de la protección para variedades vegetales; d) Obtención y tramitación de todo lo relacionado con licencias de funcionamiento, registros sanitarios, licencias de venta y cualquier otra petición ante las autoridades sanitarias o administrativas; e) Protección del consumidor y acciones por prácticas comerciales restrictivas f) Obtención del registro de derechos de autor para cualquier tipo de obra artística, literaria, científica, musical, videográfica, cinematográfica, coreográficas, o cualquier otra producción, en el campo artístico, científico, o literario capaz de ser reproducido o expresado por cualquier medio conocido ahora o por conocer en el futuro; Registro de contratos relacionados con la ejecución o transferencia de derechos intelectuales; Obtención de tarifa postal reducida; g) Registro de nombres de dominio, su renovación, traspaso, cambio de nombre, cambio de domicilio y demás actos relacionados con su administración. h) Las acciones reivindicatorias, de oposición, de cancelación, de nulidad, de infracción de derechos, de medidas cautelares, de medidas en frontera, de tutela, de concesión de licencias y en general los procesos civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con todos estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan; Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, presentar recursos extraordinarios de casación y/o revisión y/o solicitar conciliación administrativa, y en caso de que el demandado renunciar y ratificar los hechos que el demandante alega, el demandante puede solicitar la inscripción de la sentencia que se dicte en el expediente de conciliación administrativa.

Given and Signed this/Dado y firmado hoy April, 11th, 2007 / 11 días del mes de Abril de 2007  
in/en São Paulo, SP, Brazil / Sao Paulo, SP, Brasil  
Signature/Firma  AMP

BIOLAB SANUS FARMACEUTICA LTDA.

Cleiton de Castro Marques – Dante Alario Junior – Directors / Directores

29 JUL. 2009

AMPARO OLINTERO ARTURO

NOTARIA



# CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA EN SÃO PAULO

N° 183

EL SUSCRITO CONSUL GENERAL DE COLOMBIA, vistos los documentos presentados por los interesados, CERTIFICA: Que el señor SERGIO RICARDO PEREIRA quien como ESCRIBIENTE AUTORIZADO autentico la firma del signatario del poder precedente, ejercia en la fecha las funciones legales y su firma corresponde a la registrada en este Consulado; Que la sociedad BIOLAB SANUS FARMACEUTICA LTDA es una Sociedad constituida de acuerdo con las leyes de BRASIL y cumple su objeto conforme a las mismas. Que el señor CLEITON DE CASTRO MARQUES DANTE ALARIO JUNIOR quien(es) en su carácter de REPRESENTANTES LEGALES de la citada compañía compare(n) el poder precedente y cuyo(s) firma(s) fue(ron) autenticada(s) ante NOT. 24 SÃO PAULO - SP representante(s) legal(es) en este país.

El Consúl no asume responsabilidad por el contenido del documento

São Paulo, 25 04 2007

DERECHOS US\$ 29,00 (VEINTINUEVE DOLARES)

"Si está conforme con el servicio prestado, dígnese al Área de Quejas y Reclamos del Ministerio de Relaciones Exteriores, Carrera 6 N° 9-46, Bogotá, D.C., Colombia; email: [dquejas@minrext.gov.co](mailto:dquejas@minrext.gov.co)"



CARLOS MARCELO MONTEJO  
CONSUL GENERAL

CONSULADO  
DE COLOMBIA

NO SE ASUME  
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2007 MAY 22 A 11:50

OFICIAL REG.CIVIL PESSOAS NATURAIS DE INDIANÓPOLIS - 24º SUBDISTRITO  
Av. João Capaldi, 679 - Tel 5543.1519 - OFICIAL: IRACEMA BOBUETTI MEROLA  
Válido somente com selo de autenticidade  
Reconheço, por semelhança, as firmas de: CLEITON DE CASTRO MARQUES e  
DANTE ALARIO JUNIOR.  
São Paulo, 13 de Abril de 2007.  
Em testemunho da verdade.

BOGOTÁ D.C.

Américo da Costa  
888/200704131300081  
2º SUBDISTRITO REGISTRO CIVIL  
"INDIANÓPOLIS"  
Sergio Ricardo Pereira  
ESCREVENTE AUTORIZADO



NOTARIA SEXTA DEL CÍRCULO DE BOGOTÁ  
HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE  
CON LA COPIA AUTÉNTICA QUE HE TENIDO A LA VISTA  
BOGOTÁ D.C. REPÚBLICA DE COLOMBIA

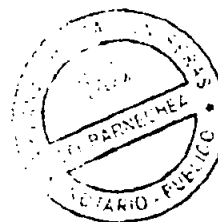
29 JUL. 2009

AMPARO QUINTERO ARTURO  
NOTARIA

MINISTERIO DE  
RELACIONES EXTERIORES

606387  
Carlos Apelo  
COTA PARA ATRIBUIÇÃO DE  
DOCUMENTO DESEMPENHO  
LAS FUNCIONES INDICADAS

## Poder especial



El suscrito, GONZALO DUARTE ARREDONDO, identificado como aparece al pie de mi firma, mayor de edad y vecino de Los Peñascos 2061, Lo Barnechea, Santiago, Chile, por el presente documento otorgo poder especial amplio y suficiente a los señores WILSON ORLANDO RAMOS GIRON y/o ADRIANA CONSUELO LÓPEZ, abogados inscritos y residentes en la ciudad de Bogotá D.C., Colombia, identificados como aparece al pie de sus firmas y con tarjetas profesionales N° 56.006, y 85.250 del C.S. de la J. respectivamente, para que conjunta o individualmente, celebren y suscriban, los contratos de compraventa, en mi calidad de comprador, sobre la nuda propiedad de los siguientes bienes inmuebles:

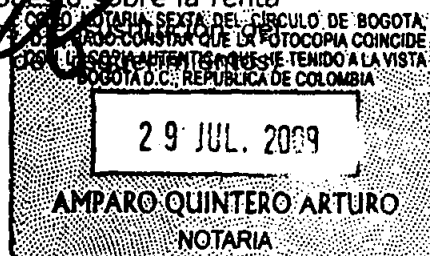
- Apartamento No. 1601 Parqueadero No.43, Parqueaderos-Depósito No. 35-19, y el Depósito No. B-8 que hacen parte del "Conjunto Residencial Rincón del Campestre II-Propiedad Horizontal, ubicado en Cali, en la Carrera 98 NO. 4C-246. Matriculas inmobiliarias Nos. 370-0519648, 3700519666, 370-0519707, 370-0519686.

- Lote 3 A y Lote 3 B de la Unidad Residencial "Condominio de Iguazu" - Vereda Cerritos de Pereira. Matriculas inmobiliarias 290-148121 y 290-148122.

Los apoderados quedan facultados para realizar los actos y firmar los documentos requeridos para el cabal cumplimiento de la labor encomendada, dentro de los cuales se encuentran, pero sin limitarse los siguientes: suscribir los contratos de compraventa y elevarlos a escritura pública y en caso de ser necesario, suscribir las aclaraciones necesarias para el perfeccionamiento del presente mandato.

Así mismo, los apoderados quedan facultados para:

- Para que obre como mi apoderado para los efectos del artículo 15 del Decreto 2080 de 2000 y el artículo 5 del Decreto 1844 de 2003 o cualquier norma legal que lo modifique, complemente o adicione.
- Para presentar, de conformidad con la legislación colombiana, todas las declaraciones del impuesto de renta y complementarios a que me encuentre obligado, incluyendo su firma y la de los formularios a que haya lugar, al igual que sus correcciones. Así como adelantar todas las gestiones para el pago de los impuestos resultantes y/o las inversiones o contribuciones que estén a mi cargo.
- Para preparar y suscribir las declaraciones del impuesto sobre la renta y complementarios a que este obligado en caso de ser inversionista, para responder cualquier clase.





interponer todos los recursos previstos en la legislación colombiana dentro de la vía gubernativa contra cualquier actuación administrativa relacionada con dicha declaración de impuestos o de las obligaciones derivadas de la inversión extranjera mencionada que se pretenda hacer exigible en contra de la sociedad.



- Para solicitar el Registro Único Tributario y la asignación del Número de Identificación Tributaria - NIT - su actualización y/o su cancelación.
- Para presentar la solicitud de registro o sustitución de inversión extranjera ante el Banco de la República. Igualmente quedan facultados para actualizar dichos registros y suscribir las declaraciones de cambio a que haya lugar.
- Para endosar actos y contratos en nombre y por cuenta de la Presente solicitud de registro o sustitución de inversión extranjera ante el Banco de la República respecto de la compra de los inmuebles enunciados. Igualmente quedan facultados para actualizar dichos registros y suscribir las declaraciones de cambio a que haya lugar.

Mis apoderados tendrán, además de las facultades de ley, las especiales de recibir, desistir, sustituir, transigir, comprometer, efectuar acuerdos de conciliación y, en general, para realizar todas las gestiones necesarias para la adecuada defensa de mis intereses.

Dado en la ciudad de Santiago, Chile a los diecisiete (17) días del mes de abril de 2007. **PAGADO: IMPUESTO DE TIMBRE US\$ 9 FONDO ROTATORIO US\$ 15**

Atentamente,

GONZALO DUARTE ARREDONDO  
Pasaporte Uruguayo 4.146.767-1

Acepto,

WILSON ORLANDO RAMOS GIRON  
C.C.79.362.463  
T.P. 56.006 del C.S.de la J.



CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA  
Santiago de Chile  
24 ABR 2007 N° 1120  
El suscrito Consulado General de Colombia CERTIFICA  
Que el Señor MIGUEL REYES VARGAS ha sido autorizado al  
presente documento para ejercer legalmente en la fecha allí expresada  
las funciones de OFICIAL DE LEGALIZACIONES DEL MINISTERIO  
DE R.R.E.E. DE CHILE, y que le firma y sello que en el documento  
operarán como ayoos con los que usa y acostumbra en sus actos  
legales.  
El Consulado de Colombia homologa y homologa a aquel de el contenido del  
documento TUBIDEWANDONKID  
FULVIA ELVIRA BERNARDES GOTES  
Consul General

Ministerio  
de Relaciones Exteriores de Chile  
Firma del Señor  
MIGUEL REYES VARGAS  
Oficial de Legalizaciones  
24 ABR 2007

Santiago  
24 ABR 2007  
El Ministerio de Justicia y  
Cuerpo de Legación de Chile  
donde  
NANCY ALVARADO LABARCA  
Oficial de Legación de Chile

RIANA CONSULEO LÓPEZ  
C.C. 52.051.679 expedida en Bogotá  
C.C. 85.250 del C.S.de la J.

Donde ante mi don GONZALO DUARTE ARREDONDO, Lo Barnechea, Pasaporte Uruguayo 4.146.767-1, Lo Barnechea, 24 ABR 2007.-mib.



COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA  
DONDE DON GONZALO DUARTE ARREDONDO, Lo Barnechea, Pasaporte Uruguayo 4.146.767-1, Lo Barnechea, 24 ABR 2007.-mib.  
BOGOTA D.C., REPUBLICA DE COLOMBIA  
29 JUL. 2009  
AMPARO QUINTERO ARTURO  
NOTARIA

**NOTA SEXTA DE APOSTA.**

## RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL

**Hogots, D.C.**

23 MAY 2007

File no: **PABLO MENDEZ VARRAS**

NOTARIO SEXTO(E) DEL CIRCULO DE

**DOGT**

**ROMANECISTON:**

~~James M. Wells~~  
(1904)

79862463  
7748 50006

Y declaro que la(s) firma(s) que aparece(n) en el presente documento es(son) la(s) suya(s); y que el contenido del mismo es cierto.  
En cumplimiento de esta diligencia y se imprimen  
huella dactilar.

79262463

**NO ASUME  
RESPONSABILIDAD  
DEL TEXTO**

1967 MAY 28 P 2:44

JEFE DE LEGALIZACIONES  
BOGOTÁ D.C.

MINISTERIO DE  
RELACIONES  
EXTERIORES

[illegible]

Sub  
BYA FIRMAS SE ENCE EN EL  
DOCTUM ENDO PRE-ENPENA  
LAS FUNCIONES INDICADAS

NOTARIA SEXTA  
MENEZ  
R  
CARTO ENTREGADO

C. NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA  
 PARA CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE  
 CON LA COPIA AUTENTICA QUE HE TENIDO A LA VISTA  
 BOGOTA D.C., REPUBLICA DE COLOMBIA

29 JUL. 2009

AMPARO QUINTERO ARTURO  
 NOTARIA

29 JUL 2009

AMPARO QUINTERO ARTURO  
NOTARIA

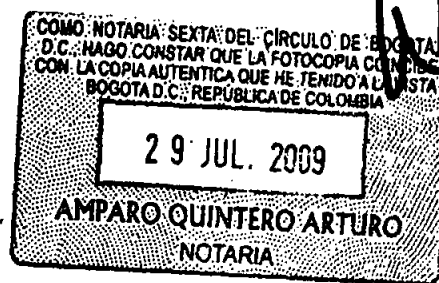
ES FIEL Y TERCERA COPIA (FOTOCOPIA) TOMADA DE LA ESCRITURA  
PÚBLICA NUMERO 4080 DE FECHA 31 DE MAYO DE 2007.

QUE EXPIRO EN 6 HORAS RUBRICADAS EN SUS MARGENES

BUSOTA D.C. 13 DE MAYO DE 2008.

POR EL NOTARIO SEXTO DE SANTAFE DE BUSOTA D.C.

PABLO MENDEZ BARAJAS  
NOTARIO SEXTO



(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization  
International Bureau



(43) International Publication Date  
7 August 2008 (07.08.2008)

PCT

(10) International Publication Number  
**WO 2008/092219 A2**

(51) International Patent Classification:  
A61K 9/24 (2006.01) A61K 31/137 (2006.01)  
A61K 31/135 (2006.01)

(74) Agent: SCHULZ, Claudia Christina; Rua Lauro Müller,  
116 / 1505, Botafogo, 22290-160 Rio De Janeiro - RJ (BR).

(21) International Application Number:  
PCT/BR2008/000024

(22) International Filing Date: 28 January 2008 (28.01.2008)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:  
PI0700133-9 29 January 2007 (29.01.2007) BR

(71) Applicant (for all designated States except US): Incre-  
mentha PD & I - Pesquisa, Desenvolvimento e Inovação  
de Fármacos e Medicamentos Ltda. [BR/BR]; Avenida  
Professor Lineu Prestes, 2242 - Prédio doCIETEC, Térreo  
- sala 11, Cidade Universitária, 05508-000 Butantã - SP  
(BR).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): SUZUKI, Henry  
Jun [BR/BR]; Rua Lauro Muller, 12, bloco D, apto 13, Vila  
Hamburguesa, 05302-060 São Paulo - SP (BR). JUNIOR,  
Dante Alário [BR/BR]; Rua Ângelo Paris Fornazza, 211,  
Chácara Santo Antônio, 04728-170 São Paulo - SP (BR).

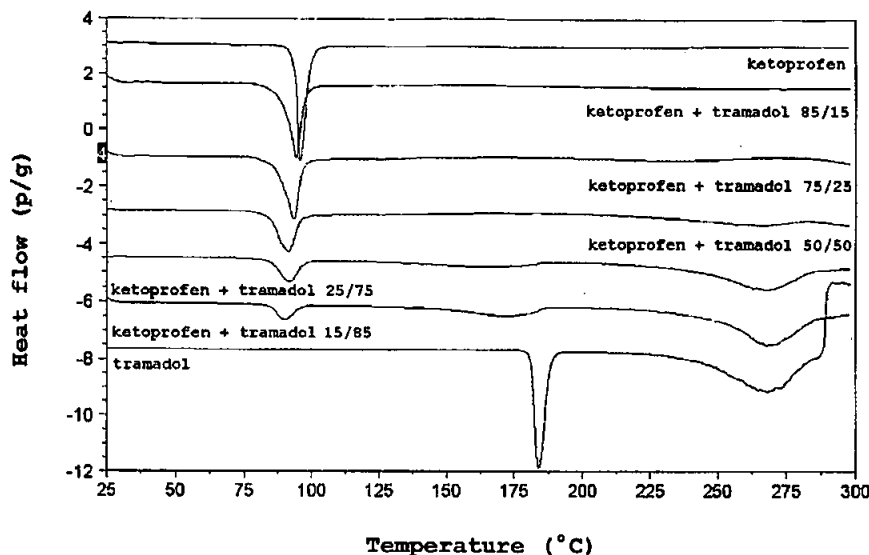
(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every  
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,  
AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA,  
CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE,  
EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID,  
IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC,  
LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN,  
MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH,  
PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV,  
SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN,  
ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every  
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,  
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZM,  
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),  
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,  
FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL,  
NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG,  
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— without international search report and to be republished  
upon receipt of that report

(54) Title: PHARMACEUTICAL COMPOSITION COMPRISING TRAMADOL AND KETOPROFEN IN ASSOCIATION



(57) Abstract: The present invention relates to a pharmaceutical composition comprising a combination of active principles. More specifically: a stable pharmaceutical composition comprising a combination of tramadol and ketoprofen. Furthermore, a combination in solid form in which the active principles are vehicled in pharmaceutical forms and/or products that prevent contact between them. Complementarily, the present invention also relates to the combined use of ketoprofen and tramadol in the preparation of an oral medicine useful for relieving pain as well as a method for relieving pain with an oral pharmaceutical composition comprising a combination of tramadol and ketoprofen.

WO 2008/092219 A2

**"PHARMACEUTICAL COMPOSITION COMPRISING TRAMADOL  
AND KETOPROFEN IN ASSOCIATION".**

**FIELD OF THE INVENTION:**

5           The present invention relates to a pharmaceutical composition comprising a combination of active principles. More specifically: a stable pharmaceutical composition comprising a combination of tramadol and ketoprofen. Furthermore, a combination in solid form in which the active principles are vehicled in  
10   pharmaceutical forms and/or products that prevent contact between them. Complementarily, the present invention also relates to the combined use of ketoprofen and tramadol in the preparation of an oral medicine useful for relieving pain as well as a method for relieving pain with an oral pharmaceutical composition comprising a  
15   combination of tramadol and ketoprofen.

**BACKGROUND OF THE INVENTION:**

          Tramadol, with the chemical name of 2-  
((dimethylamino)methyl)-1-(m-methoxyphenyl)-cyclohexanol (CAS  
20   RN: 27203-92-5), is an opioid analgesic agent used in the symptomatic treatment of moderate to severe neuropathic pains. The usual dose of tramadol (normally vehicled in the form of a

hydrochloride salt) consists of two daily 50 mg doses, but may attain 400 mg daily. Tramadol is first eliminated hepatically. After oral administration, tramadol is extensively metabolised in the liver. Approximately 30% of the dose administered orally is excreted in the urine not having been metabolised while 60% of the dose is excreted in the form of metabolites.

Ketoprofen, with the chemical name of 2-(3-benzoylphenyl) propionic acid (CAS RN: 22071-15-4) is a non-steroid anti-inflammatory agent (NSAI) having remarkable analgesic, anti-inflammatory, antipyretic and anti-rheumatic properties. The usual posology for ketoprofen, which is normally vehicled in acid form, is of two daily 100 mg doses or three daily 50 mg doses. The exact metabolism of ketoprofen is unknown but, however, it has been ascertained that it is also extensively metabolised in the liver.

Despite interacting with a large number of drugs, tramadol is successfully used in certain combinations, with the notable existence of a commercial product containing a combination of tramadol and paracetamol (Ultracet®, Janssen Cilag).

Data from experiments relating to potential synergic effect of tramadol with specific NSAIs where provided in patent US5516803 (tramadol in combination with ibuprofen) and in a communication dated 08/12/2000, referring to the publication of EP546676 A1

(tramadol in combination with NSAIs, especially ibuprofen). Furthermore, the combined use of tramadol and ketoprofen, in injectable form, was described by Siyam *et al.* (Co-Administration of Tramadol and Ketoprofen Produces Marked Antinociceptive Synergy with Reduced Side-Effects, *Anesthesiology* 2003; 99: A996) and by 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), although it should be stressed that these publications do not contain experimental data that ascertain the existence of synergism with tramadol and ketoprofen when these drugs are administered orally.

With the intent of obtaining a product with an optimal efficiency and safety profile as well as greater ease of administration, the inventors herein ascertained that a combination of tramadol with ketoprofen administered orally could be especially interesting due to the high analgesic potential of tramadol associated with the anti-inflammatory and analgesic properties of ketoprofen.

However, it proved that physical-chemical interaction occurred in formulations where the active principles came into contact which resulted in the formation of a thick viscous mass hard to dissolve that could result in an alteration of the bioavailability of the drugs.

With the objective of resolving the problem of interaction and maintaining the bioavailability of the drugs unaltered when these are vehicled in solid pharmaceutical forms, the inventors herein ascertained that it was especially interesting to vehicle tramadol and ketoprofen in pharmaceutical forms and/or products that prevent contact between them and/or impede interaction between the two active principles.

To the best knowledge of the inventors herein, there does not exist in the current state-of-the-art any publication concerning the efficiency and safety of an oral administration of a pharmaceutical composition comprising a specific combination of tramadol and ketoprofen, or the physical-chemical interaction between such active principles when vehicled in pharmaceutical forms and/or products that provide contact between them.

#### BRIEF DESCRIPTION OF THE DIAGRAM

Figure 1: Thermoanalytic curves from differential scan calorimetry (DSC) of the tramadol hydrochloride and ketoprofen, both isolated and combined in different proportions.

#### DESCRIPTION OF THE INVENTION:

In a first aspect, the present invention comprises a pharmaceutical composition to be administered orally comprising a

combination of tramadol, ketoprofen and, optionally, one or more pharmaceutically acceptable excipients.

In accordance with the present invention, the term combination comprises products in which tramadol and ketoprofen are included in  
5 a single unit of dosage (i.e. a single tablet or capsule), as well as in the form of kits for the joint administration of the drugs (i.e. blister type packaging combining tramadol tablets and ketoprofen tablets or sets of vials containing tramadol tablets and vials containing ketoprofen tablets).

10 In accordance with the present invention, the term tramadol shall be considered as being tramadol in its base free form, as well as tramadol salts or solvates of these. In a preferred embodiment, tramadol shall be in the form of its hydrochloride salt.

In accordance with the present invention, the term ketoprofen  
15 shall be considered as being ketoprofen in acid form, as well as ketoprofen salts with organic or inorganic bases and the hydrates or solvates of these. In a preferred embodiment, ketoprofen shall be in its acid form.

Examples of pharmaceutically acceptable excipients include  
20 those described in the publication: *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 17<sup>th</sup> ed., Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania, USA.

In a second aspect, the present invention comprises a solid pharmaceutical composition in which tramadol and ketoprofen are vehicled in pharmaceutical forms and/or products that prevent contact between the two active principles, since the physical-chemical  
5 interaction between tramadol and ketoprofen leads to the formation of an eutectic mixture, as can be seen from the tests with differential scan calorimetry (DSC) (FIGURE 1).

Examples of pharmaceutical forms that prevent contact between the two active principles are: triple layered tablets in which  
10 each active principle is placed in a separate layer with at least one intermediate barrier layer; capsules containing tramadol based granulates and ketoprofen based granulates maintained separate and, more specifically, coated; capsules and/or tablets comprising coated ketoprofen crystals and coated tramadol crystals; capsules  
15 containing tramadol tablets and ketoprofen tablets maintained separate and, more specifically, coated.

Examples of pharmaceutical products that prevent contact between the two active principles are: blister type packaging containing tramadol tablets and ketoprofen tablets maintained  
20 separate; sets of vials containing ketoprofen capsules and vials containing tramadol capsules; sets of vial-ampoules containing ampoules of tramadol and ampoules of ketoprofen, in solid form,

maintained separate.

The present invention is not limited to the type of release of the active principles and includes products with immediate release, controlled release, timed release, rapid disintegration, etc..

5       The present invention relates to combinations of ketoprofen and tramadol in pharmaceutically acceptable doses. In accordance with an illustrative aspect but without, however, limiting the range of the scope of the present invention, these doses include but are not limited to 50 mg doses of tramadol at each administration and 50 mg  
10       doses of ketoprofen at each administration.

In a third aspect, the present invention comprises the combined use of tramadol and ketoprofen in the preparation of a medicine for relieving pain.

In a fourth aspect, the present invention relates to a method  
15       for relieving pain comprising the combined administration of tramadol and ketoprofen. Examples of possible pains liable to treatment include, but are not limited to: toothache, headache (cephalalgia), migraine, abdominal and pelvic pains, rheumatic pains, neuralgia, fever pains, influenza and common cold symptoms, sore throats,  
20       lumbalgia, muscular pains (myalgia), wryneck (torticollis), articular pains, leg pains, contusions, sprains, tendinitis, tennis elbow, lumbago, arthralgia, post-traumatic pain, sciatica, bursitis,

distentions, minor phlebitis, painful conditions of the spinal column (spinalgia), minor sport injuries, varicose pains, varicose inflammations, bruising (haematomas), intense pains of an acute, subacute and chronic nature (postoperative, tumours, myocardial infarction, traumatisms, fractures) and acute pains from diagnostic and therapeutic measures.

In accordance with a preferential aspect, the present invention comprises the simultaneous administration of tramadol and ketoprofen or the separate administration of ketoprofen and tramadol but at a time interval of less than 60 minutes between each dose of drug.

Detailed descriptions of examples of formulations and experimental examples are provided below and illustrate the present invention without, however, serving to limit its scope.

EXAMPLES:

**Example 1: Production of 50 mg tramadol tablets.**

Batch size: 4.000 tablets

| Tablet nucleus: |                            |       |
|-----------------|----------------------------|-------|
| (a)             | Tramadol hydrochloride     | 200 g |
| (b)             | Microcrystalline cellulose | 240 g |
| (c)             | Monohydrated lactose       | 352 g |
| (d)             | Magnesium stearate         | 8 g   |

- Sieve ingredients (a), (b) and (c) through 40 mesh. Transfer powder to a mixer-granulator and mix for 5 minutes.

- Sieve ingredient (d) through 60 mesh and mix for 3 minutes.
- The resulting final mixture was compressed using 11 x 6.5 mm punches into oblong tablets having the following characteristics: average weight: 200 mg; size : 11 x 6.5 mm; hardness: 5 to 12.0 kPa; tablet humidity at 105° C/10 min: maximum of 6 %; friability: maximum of 1 %.

Production of coated tablet:

Coating suspension:

|    |                           |        |
|----|---------------------------|--------|
| 10 | (e) Hypromellose/macrogol | 20 g   |
|    | (f) Titanium dioxide      | 3.6 g  |
|    | (g) Blue lac dye          | 0.4 g  |
|    | (h) Distilled water       | 250 mL |

- Add (e) to an adequate vessel containing 200 mL of (h), under constant agitation until the solution becomes transparent (I).
  - Prepare the pigment suspension by adding (f) and (g) in an adequate vessel containing 50 mL of (h), and homogenise with an agitator for 3 minutes (II).
  - Mix (I) and (II) under gentle agitation until a homogenous suspension is formed (coating suspension).
  - Apply the coating suspension over the tablet nuclei by aspersion in appropriate coating equipment having forced air circulation.
- Average weight of tablet nucleus: 200 mg; Average weight of tablet with coating: 206 mg.

**Example 2: Production of 50 mg ketoprofen tablets.**

Batch size: 4.000 tablets

**Tablet nucleus:**

|   |                               |       |
|---|-------------------------------|-------|
| 5 | (a) Tramadol hydrochloride    | 200 g |
|   | (b) Monohydrated lactose      | 560 g |
|   | (c) Dibasic calcium phosphate | 32 g  |
|   | (d) Magnesium stearate        | 8 g   |

- Sieve ingredients (a), (b) and (c) through 40 mesh. Transfer  
10 powder to a mixer-granulator and mix for 5 minutes.
- Sieve ingredient (d) through 60 mesh and mix for 3 minutes.
- The resulting final mixture was compressed using 11 x 6.5 mm  
punches into oblong tablets having the following characteristics:  
average weight: 200 mg; size : 11 x 6.5 mm; hardness: 5 to 12.0  
15 kPa; tablet humidity at 105° C/10 min: maximum of 6 %;  
friableness: maximum of 1 %.

**Production of coated tablet:****Coating suspension:**

|    |                           |        |
|----|---------------------------|--------|
| 20 | (e) Hypromellose/macrogol | 20.4 g |
|    | (f) Titanium dioxide      | 3.6 g  |
|    | (g) Distilled water       | 250 mL |

- Add (e) to an adequate vessel containing 200 mL of (g), under  
25 constant agitation until the solution becomes transparent (I).
- Prepare the pigment suspension by adding (f) to an adequate vessel

containing 50 mL of (g), and homogenise with an agitator for 3 minutes (II).

- Mix (I) and (II) under gentle agitation until a homogenous suspension is formed (coating suspension).

- 5 - Apply the coating suspension over the tablet nuclei by aspersion in appropriate coating equipment having forced air circulation.

Average weight of tablet nucleus: 200 mg; Average weight of tablet with coating: 206 mg.

10 **Example 3: Kit containing tramadol tablets and ketoprofen tablets in a single blister.**

A 50 mg tramadol tablet (Example 1) and a 50 mg ketoprofen tablet (Example 2) were enclosed in double bubble PVDC blister. After sealing with aluminium laminate, 14 such blisters were packed in a  
15 cardboard carton together with instructions for administering the contents of a blister every 12 hours.

**Example 4: Kit containing tramadol tablets and ketoprofen tablets in blister packs.**

20 Two 50 mg tramadol tablets (Example 1) were enclosed in double bubble blister. Two 50 mg ketoprofen tablets (Example 2) were enclosed in double bubble blister. After sealing with aluminium

lamine, each of the two blisters were then bonded to a light  
cardboard backing having two rows of two holes each aligned in such  
a manner as to allow insertion of the blisters to form two rows of  
blister enclosed tablets with the bubbles being exposed through the  
5 holes with each row thus being composed of single tramadol tablets  
and single ketoprofen tablets. Five such packs were packaged in a  
cardboard carton together with instructions for administering the  
contents of a two tablet row consisting of a tramadol tablet and a  
ketoprofen tablet at each prescribed dose.

10

**Example 5: Production of capsules containing a tramadol  
based tablet and a ketoprofen based tablet.**

A 50 mg tramadol tablet (Example 1) and a 50 mg ketoprofen  
tablet (Example 2) were enclosed in a zero size gelatin capsule.

15

**Example 6: Production of 50 mg ketoprofen granulated  
powder.**

20 Production of ketoprofen granulated powder:

|    |                           |       |
|----|---------------------------|-------|
| 25 | (a) Ketoprofen            | 500 g |
|    | (b) Lactose super tab     | 480 g |
|    | (c) Croscarmellose sodium | 10 g  |
|    | (d) Magnesium stearate    | 10 g  |

- Sieve ingredients (a), (b) and (c) through 40 mesh.
  - Transfer powder to a mixer-granulator and mix for 5 minutes.
  - Sieve ingredient (d) through 60 mesh, add to granulate and mix for
- 5 5 minutes.

**Example 7: Production of capsules containing combined but isolated tramadol and ketoprofen.**

Enclose a specifically coated 50 mg tablet of tramadol (Example 1) and 100 mg of granulated ketoprofen (Example 6) in an adequately proportioned capsule of hard gelatin.

**Example 8: Production of capsules containing combined granulated tramadol and granulated ketoprofen without being isolated.**

15 Batch amount: 3181 capsules

---

Production of granulate to be mixed

---

|    |                                 |         |
|----|---------------------------------|---------|
| 20 | (a) Ketoprofen.....             | 160.0 g |
|    | (b) Tramadol hydrochloride..... | 160.0 g |
|    | (c) Monohydratad lactose.....   | 360.0 g |
|    | (d) Croscarmellose sodium.....  | 14.0 g  |
|    | (e) Magnesium stearate.....     | 7.0 g   |

---

- 25 - Sieve ingredients (a), (b), (c) and (d) through 25 mesh:
- Mix for 5 minutes following which add the previously sieved magnesium stearate and further mix for 2 minutes.
  - Enclose 220 mg of the mixed granulate in an adequately

proportioned capsule of hard gelatin.

**Example 9: Comparative stability data for the capsules containing combined tramadol and ketoprofen without isolation of the active principles and capsules containing combined tramadol and ketoprofen with isolation of the active principles.**

Capsules containing combined granulated tramadol and granulated ketoprofen without isolation of the active principles (Example 8) and capsules produced according to example 7 containing a coated tablet of tramadol (Example 1) and granulated ketoprofen (Example 6) were placed in separate hermetically sealed glass vials. The vials were then placed in an oven (temperature of 40° C and relative humidity of 75 %) in compliance with RE1 (2005) of the National Health Surveillance Agency (Anvisa). The capsules were assessed after a period of 30 and 60 days. It was possible to ascertain that after only 30 days a pasty mass that was difficult to dissolve formed on the walls inside the capsules containing the mixture of granulated tramadol and granulated ketoprofen without isolation, while those capsules containing a coated tablet of tramadol and granulated ketoprofen remained practically unaltered.

**Example 10: Differential scan calorimetry (DSC) data from the tramadol hydrochloride singly, ketoprofen singly and the combination of tramadol hydrochloride with ketoprofen.**

The interaction between the tramadol hydrochloride and ketoprofen was assessed from DSC tests performed on the active principles singly and combined; it was ascertained that the active principles form an eutectic mixture with the suppression of the peak corresponding to the fusion of tramadol hydrochloride in ratios between 15:85 and 85:15.

Figure 1 show the DSC curves of the active principles singly and in different proportions. These were obtained using a TA-2920 cell (TA-Instruments®), at temperatures ranging from 10 to 200° C, with a hermetically sealed aluminium capsule, using samples of approximately 3.0 mg, a heating rate of 10° C/min and a dynamic nitrogen atmosphere at a flow of 50 mL/min.

It should be stressed that the present invention is not limited to the description herein but further incorporates all the modifications and adaptations within the spirit and scope of the invention.

**Example 11: Evaluation of the safety and efficiency of the combined use of tramadol hydrochloride and ketoprofen compared to the use of these drugs singly.**

In order to evaluate the efficiency, safety and tolerance of the combined use of the drugs in the treatment of acute lombalgia over a period of 7 days, a multicentric, phase III, double-blind, randomised clinical trial will be conducted by qualified doctors on 171 assessable  
5 patients.

The clinical trial shall evaluate: (a) the efficiency of the combined use of tramadol hydrochloride and ketoprofen in the treatment of acute and subacute lombalgia compared to the drugs used singly; (b) the safety and tolerance of the combined use of  
10 tramadol hydrochloride and ketoprofen in the treatment of acute and subacute lombalgia compared to the drugs used singly.

For conducting this clinical trial, the patients shall be selected according to the following criteria: (a) Men and women between 18 and 75 years of age; (b) conditions of acute or subacute lumbar pains  
15 lasting up to 45 days, with the pains being constant and increasing following attempts to move responding to painful palpations of the lumbar area with maximum radiation extending to the knees. Patients may include those undergoing first episodes or recurrent pains; (c) evaluation of the Analog Visual Scale (AVS) shall be  $\geq 60$  mm of the  
20 basal evaluation; and (d) signature of the term of awareness and free consent required by the Ethics Council.

The patients selected shall be divided into 3 groups and shall

receive the following treatment: (Group 1) 50 mg tramadol hydrochloride + 50 mg ketoprofen; (Group 2) 50 mg tramadol hydrochloride; and (Group 3) 50 mg ketoprofen. The patient shall be advised to take one capsule orally every 8 hours, at meal times or  
5 together with some light food, for a total of 9 capsules. Following the first 3 days, the patient shall then be asked to only take the capsules when necessary and according to the pain, not exceeding three capsules per day, with a minimum interval of 8 hours between each dose, until the end of treatment (7 days). Back-up medication shall  
10 be 750 mg paracetamol.

In order to verify efficiency, evaluation shall be divided into two visits on the 4<sup>th</sup> and 8<sup>th</sup> days.

The visit on the 4<sup>th</sup> day shall evaluate: (a) the decrease in pain in relation to the basal level (day 1) by AVS; (b) vital signs and a  
15 physical evaluation; (c) change in the score of the Roland Morris' Quality-of-Life Questionnaire compared to the basal score (day 1); and (d) overall assessment of the actual patient.

The visit on the 8<sup>th</sup> day shall evaluate: (a) the decrease in pain in relation to the basal level (day 1) by AVS; (b) vital signs and a  
20 physical evaluation; (c) the number of days occurred before significant remission of the pain defined as an AVS score  $\leq 10$  mm; (d) change in the score of the Roland Morris' Quality-of-Life

Questionnaire compared to the basal score (day 1); (e) use of the back-up medication; (f) overall assessment of the patient by the doctor; and (g) overall assessment of the treatment by the actual patient.

- 5        In order to verify the safety of the treatment, the following shall be evaluated: (a) the spontaneous report of adverse events; and (b) compliance with the treatment.

## CLAIMS

1. Pharmaceutical composition comprising a combination for oral administration of: tramadol, its salts or solvates, ketoprofen, its salts or solvates and, optionally, one or more pharmaceutically acceptable excipients.

2. Pharmaceutical composition, in accordance with claim 1, **wherein** tramadol is not in contact with the ketoprofen.

3. Pharmaceutical composition, in accordance with claim 1 and 2, **wherein** it comprises tramadol and ketoprofen in separately dose units.

4. Pharmaceutical composition, in accordance with any of the preceding claims, **wherein** it is in the form of blister type packaging comprising units of tramadol doses and units of ketoprofen doses, maintained separate.

5. Pharmaceutical composition, in accordance with any of the preceding claims 1, 2 and 3, **wherein** it is in the form of a set of vials containing units of tramadol doses and other vials containing units of ketoprofen doses, maintained separate.

6. Pharmaceutical composition, in accordance with claims 1 and 2, **wherein** it comprises tramadol and ketoprofen in a single dose unit.

7. Pharmaceutical composition, in accordance with claim 6, **wherein** it is a tablet.

8. Pharmaceutical composition, in accordance with claim 6, **wherein** it is a hard capsule.

9. Pharmaceutical composition, in accordance with claim 7, **wherein** it is a multiple layered tablet in which the layer comprising the tramadol is physically separated from the layer comprising the ketoprofen by at least one intermediate barrier layer.

10. Pharmaceutical composition, in accordance with claim 8, **wherein** it is a capsule containing granules or tablets of tramadol and granules or tablets of ketoprofen.

11. Pharmaceutical composition, in accordance with claim 10, **wherein** the referred granules or tablets of tramadol or ketoprofen are coated.

12. Combined use of tramadol and ketoprofen **characterised by** being in a preparation of a medicine for relieving pain.

13. The use, in accordance to claim 12, **wherein it** comprises the simultaneous administration of tramadol and ketoprofen or the separate administration of ketoprofen and tramadol but at a time interval of less than 60 minutes between each dose of either drug.

14. The use, in accordance to claims 12 or 13, **wherein it is** in doses of approximately 50 mg of tramadol at each administration and doses of approximately 50 mg of ketoprofen at each administration

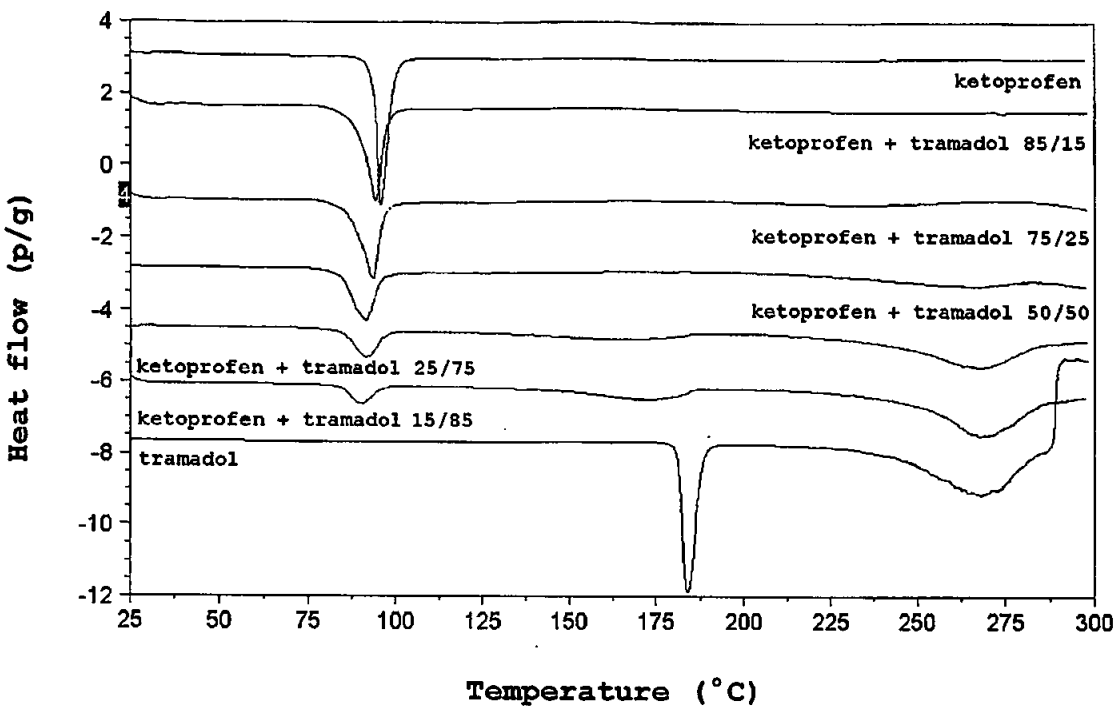
15. The use, in accordance to claims 12, 13 or 14, consisting

of a posology of two daily doses of tramadol and two daily doses of ketoprofen.

16. The use, in accordance with any of the claims 12 to 15, **wherein** the referred pain includes the group formed of: toothache,
- 5 headache (cephalalgia), migraine, abdominal and pelvic pains, rheumatic pains, neuralgia, fever pains, influenza and common cold symptoms, sore throats, lumbalgia, muscular pains (myalgia), wryneck (torticollis), articular pains, leg pains, contusions, sprains, tendinitis, tennis elbow, lumbago, arthralgia, post-traumatic pain,
- 10 sciatica, bursitis, distentions, minor phlebitis, painful conditions of the spinal column (spinalgia), minor sport injuries, varicose pains, varicose inflammations, bruising (haematomas), intense pains of an acute, subacute and chronic nature (postoperative, tumours, myocardial infarction, traumatisms, fractures) and acute pains from
- 15 diagnostic and therapeutic measures.

35

FIG. 1



## **COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA QUE CONTIENE UNA COMBINACION DE TRAMADOL Y KETOPROFENO**

### **CAMPO DE LA INVENCION:**

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una combinación de principios activos. Más específicamente: una composición farmacéutica estable que comprende una combinación de tramadol con ketoprofeno. Adicionalmente, una combinación en forma sólida en la cual los principios activos se combinan con vehículos para dar formas y/o productos farmacéuticos que no entran en contacto entre sí. Complementariamente, la presente invención se refiere también al uso de ketoprofeno y de tramadol, en combinación, en la preparación de un medicamento oral útil para aliviar el dolor, así como a un método para aliviar el dolor con una composición farmacéutica oral que comprende una combinación de tramadol y ketoprofeno.

### **FUNDAMENTOS DE LA INVENCION:**

El tramadol, también denominado 2-((dimetilamino)metil)-1-(m-metoxifenil)-ciclohexanol (CAS RN: 27203-92-5), es un agente analgésico opioide que se utiliza en el tratamiento sintomático de dolores neuropáticos, de moderados a graves. Las dosis usuales de tramadol (normalmente en forma de la sal clorhidrato) son de dos dosis diarias de 50 mg, pudiendo llegar hasta 400 mg diarios. El tramadol se elimina en principio por vía hepática. Después de la administración oral, el tramadol se metaboliza extensivamente en el hígado. Aproximadamente un 30% de la dosis administrada por vía oral se excreta por la orina en forma no metabolizada, mientras que el 60% de la dosis se excreta en forma de metabolitos.

El ketoprofeno, también denominado ácido 2-(3-benzoilfenil)propiónico (CAS RN: 22071-15-4) es un agente antiinflamatorio no esteroide (AINE), con destacadas propiedades analgésicas, antiinflamatorias, antipiréticas y anti-reumáticas. Una posología usual del ketoprofeno, normalmente en su forma ácida, es de dos dosis diarias de 100 mg o de tres dosis diarias de 50 mg. El metabolismo exacto del ketoprofeno no se conoce. Sin embargo, se sabe que el mismo también se metaboliza extensivamente en el hígado.

A pesar de tener una interacción medicamentosa con una gran cantidad de

drogas, el tramadol se utiliza con éxito en algunas combinaciones; siendo digna de mención la existencia de un producto comercial que contiene una combinación de tramadol y paracetamol (Ultracet®, Janssen Cilag).

Los datos experimentales sobre el potencial efecto sinérgico del tramadol con determinados AINEs se han descrito en la patente US5516803 (tramadol en combinación con ibuprofeno) y en el comunicado, del 08/12/2000, referente a la publicación EP546676 A1 (tramadol en combinación con AINEs, principalmente ibuprofeno). Complementariamente, el uso combinado de tramadol y ketoprofeno, en forma inyectable, fue descrito por Siyam y Colaboradores (*Co-Administration of Tramadol and Ketoprofen Produces Marked Antinociceptive Synergy with Reduced Side-Effects*, *Anesthesiology* 2003; 99: A996) y por Tuncer y colaboradores (*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), siendo digno de mención el hecho de que dichas publicaciones no contienen datos experimentales que comprueben la existencia de sinergia entre el tramadol y el ketoprofeno, cuando las drogas se administran por vía oral.

Buscando obtener productos con un adecuado perfil de eficacia y seguridad, así como con una mayor facilidad de administración, los inventores de la presente comprobaron que una combinación de tramadol con ketoprofeno por vía oral puede ser especialmente interesante, en función de la elevada potencia analgésica del tramadol asociada a las propiedades antiinflamatorias y también analgésicas del ketoprofeno.

Sin embargo, los inventores de la presente comprobaron que en las formulaciones donde los principios activos entraban en contacto, ocurría una interacción físico-química entre ellos, dando como resultado la formación de una masa pastosa de difícil disolución, o que puede causar la alteración de la biodisponibilidad de los fármacos.

Con el fin de resolver el problema de la interacción y mantener inalterada la biodisponibilidad de los fármacos, cuando estos se combinan con vehículos para dar formas farmacéuticas sólidas, los inventores de la presente comprobaron que es especialmente interesante incluir el tramadol y el ketoprofeno en formas y/o

productos farmacéuticos que no entran en contacto y/o que impidan las interacciones entre los dos principios activos.

Según el conocimiento de los inventores de la presente, en el estado actual de la técnica no existe ninguna publicación sobre la eficacia y seguridad del uso oral de una composición farmacéutica que comprenda una combinación específica de tramadol y ketoprofeno, ni tampoco sobre una interacción físico-química entre dichos principios activos cuando se presentan en formas y/o productos farmacéuticos donde los mismos entran en contacto.

#### BREVE DESCRICIÓN DE LA FIGURA:

Figura 1: Curvas termoanalíticas de calorimetría diferencial de barrido (DSC) del clorhidrato de tramadol y ketoprofeno por separado y en combinación en diferentes proporciones.

#### DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION:

En un primer aspecto, la presente invención comprende una composición farmacéutica para uso oral que comprende una combinación de tramadol, ketoprofeno y, opcionalmente, uno o más excipientes aceptables para uso farmacéutico.

De acuerdo con la presente invención, el término combinación comprende productos donde el tramadol y el ketoprofeno están comprendidos en una única unidad de dosificación (por ejemplo, un único comprimido o cápsula), así como en forma de conjuntos de elementos para la administración conjunta de dos fármacos (por ejemplo, blísters que comprenden comprimidos de tramadol y comprimidos de ketoprofeno o conjuntos de frascos que comprenden cápsulas de tramadol y frascos que comprenden cápsulas de ketoprofeno).

De acuerdo con la presente invención, el término tramadol comprende al tramadol en forma de base libre, así como a las sales del tramadol o sus solvatos. Preferentemente, el tramadol está en forma de su sal clorhidrato.

De acuerdo con la presente invención, el término ketoprofeno comprende al ketoprofeno en forma ácida, así como a las sales del ketoprofeno con bases orgánicas o inorgánicas e hidratos o sus solvatos. Preferentemente, el ketoprofeno está en su forma ácida.

Los ejemplos de excipientes aceptables para uso farmacéutico son, por

ejemplo, los descritos en la publicación: Remington's Pharmaceutical Sciences, 17<sup>a</sup> ed., Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania, EEUU.

En un segundo aspecto, la presente invención comprende composiciones farmacéuticas sólidas donde el tramadol y el ketoprofeno se combinan con vehículos para dar formas y/o productos farmacéuticos que evitan el contacto entre los dos principios activos, porque la interacción físico-química entre el tramadol y el ketoprofeno conlleva a la formación de una mezcla eutéctica, según se puede ver en las pruebas de calorimetría diferencial de barrido (DSC) (FIGURA 1).

Los ejemplos de formas farmacéuticas que evitan el contacto entre los dos principios activos son: comprimidos tricapa en las cuales cada principio activo está dispuesto en una capa separada por lo menos por una capa aislante intermedia; cápsulas que comprenden granulados a base de tramadol y granulados a base de ketoprofeno separados y, en particular, recubiertos; cápsulas y/o comprimidos que comprenden cristales recubiertos de ketoprofeno y cristales recubiertos de tramadol; cápsulas que comprenden comprimidos a base de tramadol y comprimidos a base de ketoprofeno por separado y, en particular, recubiertos.

Los ejemplos de productos farmacéuticos que evitan el contacto entre los dos principios activos son: blísters que comprenden comprimidos de tramadol y comprimidos de ketoprofeno, por separado; conjuntos de frascos que comprenden cápsulas de ketoprofeno y frascos que comprenden cápsulas de tramadol, por separado; conjuntos de frascos-ampollas que comprenden ampollas de tramadol y ampollas de ketoprofeno, en forma sólida, por separado.

La presente invención no se limita al tipo de liberación de los principios activos; que comprenden productos de liberación inmediata, controlada, según un cronograma, de desintegración rápida, etc.

La presente invención trata sobre combinaciones de ketoprofeno y tramadol en dosis aceptables para uso farmacéutico. De acuerdo con un aspecto que sirve como ilustración, sin embargo, sin limitar el alcance de la invención, estas dosis incluyen, pero de manera no taxativa, dosis de tramadol en cada administración de aproximadamente 50 mg y una dosis de ketoprofeno en cada administración de aproximadamente 50 mg.

En un tercer aspecto, la presente invención comprende el uso de tramadol y de ketoprofeno, conjuntamente en la preparación de un medicamento para aliviar el dolor.

En un cuarto aspecto, la presente invención se refiere a un método para aliviar el dolor que comprende la administración conjunta de tramadol y ketoprofeno. Los ejemplos de dolores incluyen, pero de manera no taxativa: dolor de dientes, dolor de cabeza (cefalea), jaqueca, dolor abdominal y pélvico, dolor reumático, neuralgia, fiebre, síntomas de gripe y resfrío, inflamación de garganta, lumbalgia, mialgia (dolor muscular), tortícolis, dolor articular, dolor de piernas, contusión, esguinces, tendinitis, codo de tenista, lumbago, artralgia, dolor post-traumático, dolor por ciática, bursitis, distensiones, flebitis superficial, cuadros dolorosos de la columna vertebral, lesiones leves originadas por la práctica deportiva, dolor por várices, inflamación varicosa, hematomas, dolores intensos de carácter agudo, subagudo y crónico (postoperatorio, tumores, infarto de miocardio, traumatismo, fracturas) y dolor agudo en aplicaciones en diagnóstico y terapéuticas.

De acuerdo con un aspecto preferido, la presente invención comprende la administración simultánea del tramadol y del ketoprofeno o la administración del ketoprofeno y del tramadol en un intervalo de tiempo, entre las dosis de cada fármaco, inferior a los 60 minutos.

A continuación, se describen en detalle ejemplos de formulaciones y ejemplos experimentales que ilustran la presente invención aunque sin limitar su alcance:

#### EJEMPLOS:

##### **Ejemplo 1:** Producción de comprimidos de 50 mg de tramadol.

Tamaño del lote: 4.000 comprimidos

##### Núcleo del comprimido:

- |     |                          |       |
|-----|--------------------------|-------|
| (a) | Clorhidrato de tramadol  | 200 g |
| (b) | Celulosa microcristalina | 240 g |
| (c) | Lactosa monohidrato      | 352 g |
| (d) | Estearato de magnesio    | 8 g   |

Tamizar en una malla 40 los ingredientes (a), (b) y (c). Transferir al

mezclador-granulador y mezclar durante 5 minutos.

- Tamizar (d) en malla 60, agregar al granulado y mezclar durante 3 minutos.

- La mezcla final resultante se comprimió para dar comprimidos alargados, usando punzones de 11 x 6,5 mm, con las siguientes características: peso medio: 200 mg; dimensiones: 11 x 6,5 mm; dureza: 5 a 12,0 kPa; humedad del comprimido a 105°C/10 min: máxima 6 %; friabilidad: máxima 1 %.

Producción del comprimido recubierto:

Suspensión de recubrimiento:

---

|     |                      |        |
|-----|----------------------|--------|
| (e) | Hipromelosa/macrogol | 20 g   |
| (f) | Dióxido de titanio   | 3,6 g  |
| (g) | Colorante laca azul  | 0,4 g  |
| (h) | Agua destilada       | 250 ml |

- en un recipiente adecuado que contiene 200 ml de (h), agregar (e), con agitación y mantener la agitación hasta que la solución se vuelva transparente (I).

- Preparar una suspensión de pigmento agregando, en un recipiente adecuado, (f) y (g) sobre 50 ml de (h), y homogeneizar en agitador durante 3 minutos (II).

- Mezclar (I) y (II), con agitación suave, hasta formar una suspensión homogénea (suspensión de recubrimiento).

- Efectuar una aplicación de la suspensión de recubrimiento sobre los núcleos de los comprimidos, por aspersión, en equipo de recubrimiento con circulación forzada de aire.

Peso medio del núcleo del comprimido: 200 mg; Peso medio del comprimido con recubrimiento: 206 mg.

**Ejemplo 2:** Producción de comprimidos de 50 mg de ketoprofeno.

Tamaño del lote: 4.000 comprimidos

Núcleo del comprimido:

---

|     |                            |       |
|-----|----------------------------|-------|
| (a) | Ketoprofeno                | 200 g |
| (b) | Lactosa monohidrato        | 560 g |
| (c) | Fosfato de calcio dibásico | 32 g  |
| (d) | Estearato de magnesio      | 8 g   |

---

- Tamizar en malla 40 los ingredientes (a), (b) y (c). Transferir a un mezclador-granulador y mezclar durante 5 minutos.

- Tamizar (d) en malla 60, agregar al granulado y mezclar durante 3 minutos.

- La mezcla final resultante se comprimió para dar comprimidos alargados, usando punzones de 11 x 6,5 mm, con las siguientes características: peso medio: 200 mg; dimensiones: 11 x 6,5 mm; dureza: 5 a 12,0 kPa; humedad del comprimido a 105°C/10 min: máxima 6 %; friabilidad: máximo 1 %.

---

#### Producción del comprimido recubierto:

##### Suspensión de recubrimiento

(e) Hipromelosa/macrogol 20,4 g

(f) Dióxido de titanio 3,6 g

(g) Agua destilada 250 ml

- en un recipiente adecuado que contiene 200 ml de (g), agregar (e), con agitación y mantener la agitación hasta que la solución se vuelva transparente (I).

- Preparar una suspensión de pigmento agregando, en un recipiente adecuado, (f) sobre 50 ml de (g), y homogeneizar en agitador durante 3 minutos (II).

- Mezclar (I) y (II), con agitación suave, hasta formar una suspensión homogénea (suspensión de recubrimiento).

- Efectuar una aplicación de la suspensión de recubrimiento sobre los núcleos de los comprimidos, por aspersión, en equipo de recubrimiento con circulación forzada de aire.

Peso medio del núcleo del comprimido: 200 mg; Peso medio del comprimido con recubrimiento: 206 mg.

**Ejemplo 3:** conjunto de elementos (*kit*) que contiene comprimidos de tramadol y comprimidos de ketoprofeno en blísters únicos.

En un blíster de PVDC con dos ampollas, se acondicionaron: un comprimido de tramadol de 50 mg (Ejemplo 1) y un comprimido de ketoprofeno de 50 mg (Ejemplo 2). Después de cerrar con lámina de aluminio, se embalaron 14 de dichos blísters en una caja de cartulina, junto con instrucciones para tomar el contenido de un blíster cada 12 horas.

---

**Ejemplo 4:** conjunto de elementos que contiene comprimidos de tramadol y comprimidos de ketoprofeno en tarjetas.

Se acondicionaron dos comprimidos de tramadol con la dosis de 50 mg (Ejemplo 1) en un blíster con dos ampollas. Se acondicionaron dos comprimidos de ketoprofeno con la dosis de 50 mg (Ejemplo 2) en un blíster con dos ampollas. Después de cerrar con lámina de aluminio, cada uno de los blísters se pegó sobre una tarjeta de cartulina, con dos hileras de 2 orificios cada una, alineados de forma de permitir que encajen los blísters, formando dos hileras de comprimidos envasados en blísters, donde las ampollas quedan expuestas a través de los orificios; donde cada una de las hileras está compuesta por un comprimido de tramadol y un comprimido de ketoprofeno. Se embalaron cinco de dichas tarjetas en una caja de cartulina, junto con instrucciones para la toma, para cada dosis, del contenido de una hilera de 2 comprimidos, compuesta de un comprimido de tramadol y un comprimido de ketoprofeno.

**Ejemplo 5:** Producción de cápsulas que contienen un comprimido a base de tramadol y un comprimido a base de ketoprofeno.

---

En una cápsula de gelatina de tamaño cero se acondicionaron: un comprimido de tramadol con la dosis de 50 mg (Ejemplo 1) y un comprimido de ketoprofeno con la dosis de 50 mg (Ejemplo 2).

**Ejemplo 6:** Producción de polvo granulado de ketoprofeno de 50 mg.

Producción de polvo granulado de ketoprofeno:

- |                           |       |
|---------------------------|-------|
| (a) Ketoprofeno           | 500 g |
| (b) Lactosa super tab     | 480 g |
| (c) Croscarmelosa sódica  | 10 g  |
| (d) Estearato de magnesio | 10 g  |

- Tamizar en malla 40 los ingredientes (a), (b) y (c).

- Transferir al mezclador-granulador y mezclar durante 15 minutos.

- Tamizar (d) en malla 60, agregar al granulado y mezclar durante 5 minutos.

**Ejemplo 7:** Producción de cápsulas que contienen tramadol y ketoprofeno, en conjunto, aislados.

En una cápsula de gelatina dura de tamaño adecuado se encapsuló un

comprimido de tramadol, en particular recubierto, de 50 mg (Ejemplo 1) y 100 mg de granulado de ketoprofeno (Ejemplo 6).

**Ejemplo 8:** Producción de cápsula que contiene granulado de ketoprofeno y granulado de tramadol en conjunto, no aislados.

Tamaño del lote: 3181 cápsulas

Producción del granulado de mezcla

|                           |         |
|---------------------------|---------|
| (a) Ketoprofeno           | 160,0 g |
| (b) Clor. Tramadol        | 160,0 g |
| (c) Lactosa monohidratada | 360,0 g |
| (d) Croscarmelosa sódica  | 14,0 g  |
| (e) Estearato de magnesio | 7,0 g   |

- Tamizar en malla 25 los ingredientes (a), (b), (c) y (d):
- Mezclar durante 5 minutos y, a continuación, agregar el estearato de magnesio previamente tamizado y mezclar durante 2 minutos.
- Encapsular 220 mg de mezcla granulada en cápsula dura de tamaño adecuado.

**Ejemplo 9:** Datos comparativos de estabilidad de las cápsulas que contienen tramadol y ketoprofeno, en conjunto, con los principios activos no aislados y de cápsulas que contienen tramadol y ketoprofeno, en conjunto los principios activos aislados.

En frascos de vidrio herméticamente cerrados, se pusieron por separado cápsulas que contenían granulado de ketoprofeno y granulado de tramadol no aislados entre los principios activos (Ejemplo 8) y cápsulas que se produjeron de acuerdo con el Ejemplo 7 que contenían comprimidos recubiertos de tramadol (Ejemplo 1) y granulado de ketoprofeno (Ejemplo 6). Los frascos se colocaron en estufa de acuerdo con la RE1 de 2005 de la Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) (40°C y humedad relativa del 75 %). Después de períodos de 30 y 60 días se realizó una evaluación de las cápsulas, verificándose, ya después de los 30 días, la formación de una masa de aspecto pastoso y de difícil disolución adherida a la pared de las cápsulas que contenían la mezcla de granulados de tramadol y ketoprofeno no aislados, mientras que el contenido de las cápsulas que contenían el comprimido recubierto de tramadol y el granulado de ketoprofeno se

mantuvo prácticamente inalterado.

**Ejemplo 10:** Datos de calorimetría diferencial de barrido (DSC) sobre el clorhidrato de tramadol por separado, el ketoprofeno por separado y la mezcla de clorhidrato de tramadol con ketoprofeno.

Se evaluó la interacción entre el clorhidrato de tramadol y el ketoprofeno en base a pruebas de DSC de los principios activos por separado y combinados; verificándose que los principios activos forman una mezcla eutéctica con una supresión del pico correspondiente a la fusión del clorhidrato de tramadol en proporciones de entre 15:85 y 85:15.

En la Figura 1 se muestran curvas de DSC de los principios activos por separado y en diferentes proporciones, que se obtuvieron con una celda TA-2920 (TA-Instruments®), en el intervalo de temperaturas de entre 10 y 200°C, en cápsula de aluminio herméticamente cerrada, masa de muestra de aproximadamente 3,0 mg, velocidad de calentamiento de 10°C/min y atmósfera dinámica de nitrógeno con un flujo de 50 ml/min.

Es importante resaltar que la presente invención no se limita a la descripción que se presenta aquí, y que abarca también a todas las modificaciones y adaptaciones que no se apartan del espíritu y el objeto de la invención.

**Ejemplo 11:** Evaluación de la seguridad y eficacia de la asociación de clorhidrato de tramadol y ketoprofeno en comparación con las drogas por separado.

Para evaluar la eficacia, seguridad y tolerabilidad de las drogas combinadas en el tratamiento de la lumbalgia aguda durante un período de 7 días, se realizará un estudio clínico multicéntrico, de fase III, randomizado, doble ciego, con 171 pacientes disponibles, a conducirse bajo la orientación de médicos capacitados.

Durante el estudio clínico se evaluará: (a) la eficacia de la asociación de clorhidrato de tramadol y ketoprofeno en el tratamiento de la lumbalgia aguda y subaguda en comparación con las drogas por separado; (b) la seguridad y la tolerabilidad de la asociación de clorhidrato de tramadol y ketoprofeno en el tratamiento de la lumbalgia aguda y subaguda en comparación con las drogas por separado.

Para realizar el estudio clínico, los pacientes se seleccionarán de acuerdo con los siguientes criterios: (a) Hombres y mujeres de entre 18 y 75 años; (b) historial de dolor lumbar agudo o subagudo con duración de hasta 45 días, siendo el dolor constante y aumentado por los intentos de movimiento asociado con palpación dolorosa en el área lumbar, con irradiación como máximo hasta la rodilla. Se incluirán tanto pacientes con su primer episodio de dolor, como aquellos con dolor recurrente; (c) La evaluación por la Escala Visual Analógica (EVA) debe ser  $\geq 60$  mm de la evaluación basal; y (d) firma del formulario de consentimiento libre e informado [TCLE] que exige el comité de ética.

Los pacientes seleccionados se dividirán en 3 grupos que recibirán el siguiente tratamiento: (grupo 1) Clorhidrato de Tramadol 50 mg + Ketoprofeno 50 mg; (grupo 2) clorhidrato de Tramadol 50 mg; y (grupo 3) ketoprofeno 50 mg. Se instruirá al paciente para que tome por vía oral, con las comidas o junto con un alimento liviano, una cápsula cada 8 horas, hasta completar un total de 9 cápsulas. Después de los primeros 3 días, se instruirá al paciente para que tome las cápsulas solamente de ser necesario y dependiendo del dolor, limitándose al máximo de 3 cápsulas por día, con un intervalo mínimo de 8 horas entre las tomas, hasta el final del tratamiento (7 días). Se utilizará paracetamol 750 mg como medicamento de rescate.

Para verificar la eficacia, la evaluación será dividida en dos visitas los días 4 y 8.

En la visita realizada el 4° día se evaluará: (a) la reducción en la intensidad del dolor con relación al basal (día 1) por la EVA; (b) signos vitales y evaluación física; (c) alteración en la puntuación del Cuestionario de calidad de vida de Roland Morris con relación al basal (día 1); y (d) evaluación global hecha por el mismo paciente.

En la visita realizada el 8° día, final del tratamiento, se evaluará: (a) la reducción de la intensidad del dolor con relación al basal (día 1) por la EVA; (b) signos vitales y evaluación física; (c) número de días para la remisión significativa del dolor, definida como puntuación en la EVA  $\leq 10$  mm; (d) alteración en la puntuación del Cuestionario de calidad de vida de Roland Morris con relación al basal (día 1); (e) consumo del medicamento de rescate; (e) evaluación global del

## REIVINDICACIONES

1. Composición farmacéutica **CARACTERIZADA PORQUE** comprende una combinación para uso oral de: tramadol, sus sales o solvatos, ketoprofeno, sus sales o solvatos y, opcionalmente, uno o más excipientes aceptables para uso farmacéutico.
2. Composición farmacéutica, de acuerdo con la reivindicación 1, **CARACTERIZADA PORQUE** el tramadol no está en contacto con el ketoprofeno.
3. Composición farmacéutica, de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, **CARACTERIZADA PORQUE** comprende tramadol y ketoprofeno en unidades de dosificación separadas.
4. Composición farmacéutica, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, **CARACTERIZADA PORQUE** se presenta en forma de blísters que comprenden unidades de dosificación de tramadol y unidades de dosificación de ketoprofeno, por separado.
5. Composición farmacéutica, de acuerdo con la reivindicación 1, 2 ó 3, **CARACTERIZADA PORQUE** se presenta en forma de un conjunto de frascos que comprenden unidades de dosificación de tramadol y otros frascos que comprenden unidades de dosificación de ketoprofeno, por separado.
6. Composición farmacéutica, de acuerdo con las reivindicaciones 1 y 2, **CARACTERIZADA PORQUE** comprende tramadol y ketoprofeno en una unidad de dosificación única.
7. Composición farmacéutica, de acuerdo con la reivindicación 6, **CARACTERIZADA PORQUE** es un comprimido.
8. Composición farmacéutica, de acuerdo con la reivindicación 6, **CARACTERIZADA PORQUE** es una cápsula dura.
9. Composición farmacéutica, de acuerdo con la reivindicación 7, **CARACTERIZADA PORQUE** es un comprimido de múltiples capas donde una capa que comprende el tramadol está físicamente separada de la capa que comprende el ketoprofeno, por al menos una capa aislante intermedia.
10. Composición farmacéutica, de acuerdo con la reivindicación 8, **CARACTERIZADA PORQUE** es una cápsula que comprende gránulos o comprimidos de tramadol y gránulos o comprimidos de ketoprofeno.

11. Composición farmacéutica, de acuerdo con la reivindicación 10, CARACTERIZADA PORQUE dichos gránulos o comprimidos de tramadol o ketoprofeno son recubiertos.

12. Uso de tramadol y de ketoprofeno, en conjunto CARACTERIZADO PORQUE es en la preparación de un medicamento para aliviar el dolor.

13. Uso, de acuerdo con la reivindicación 12, CARACTERIZADO PORQUE comprende la administración simultánea del tramadol y del ketoprofeno o la administración del tramadol y del ketoprofeno en un intervalo de tiempo, entre las dosis de cada droga, que es inferior a los 60 minutos.

14. Uso, de acuerdo con la reivindicación 12 ó 13, CARACTERIZADO PORQUE es en dosis de aproximadamente 50 mg de tramadol para cada administración y dosis de aproximadamente 50 mg de ketoprofeno para cada administración.

15. Uso, de acuerdo con la reivindicación 12, 13 ó 14, CARACTERIZADO PORQUE comprende una posología de dos dosis diarias de tramadol y de dos dosis diarias de ketoprofeno.

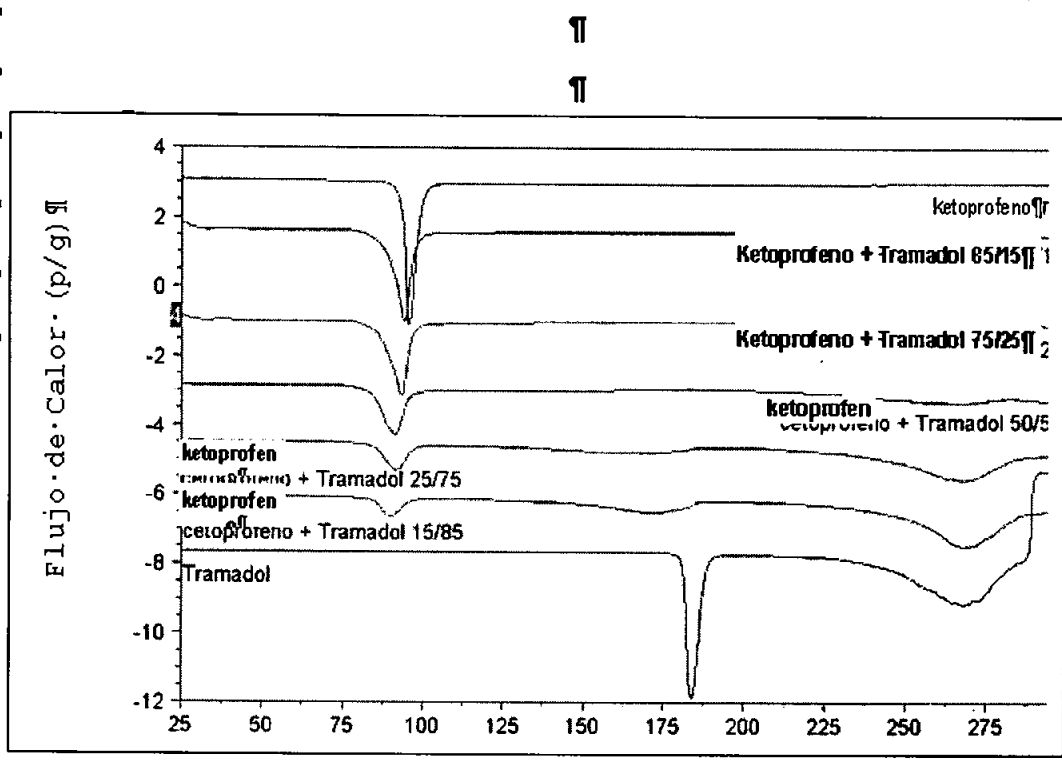
16. Uso, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 12 a 15, CARACTERIZADO PORQUE dicho dolor pertenece al grupo formado por: dolor de dientes, dolor de cabeza (cefalea), jaqueca, dolor abdominal y pélvico, dolor reumático, neuralgia, fiebre, síntomas de gripe y resfrío, inflamación de garganta, lumbalgia, mialgia (dolor muscular), tortícolis, dolor articular, dolor de piernas, contusión, esguinces, tendinitis, codo de tenista, lumbago, artralgia, dolor post-traumático, dolor por ciática, bursitis, distensiones, flebitis superficial, cuadros dolorosos de columna vertebral, lesiones leves originadas por la práctica deportiva, dolor por várices, inflamación varicosa, hematomas, dolores intensos de carácter agudo, subagudo y crónico (postoperatorio, tumores, infarto de miocardio, traumatismo, fracturas) y dolor agudo en aplicaciones en diagnóstico y terapéuticas.

## **COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA QUE COMPRENDE UNA COMBINACIÓN DE TRAMADOL Y KETOPROFENO**

### **RESUMEN**

Composición farmacéutica que comprende una combinación de principios activos. Más específicamente: una composición farmacéutica estable que comprende una combinación de tramadol con ketoprofeno. Adicionalmente, una combinación en forma sólida en la cual los principios activos se combinan con vehículos para dar formas y/o productos farmacéuticos que no entran en contacto entre sí. Además, la presente invención se refiere también al uso de ketoprofeno y de tramadol, en combinación, en la preparación de un medicamento oral útil para aliviar el dolor, así como a un método para aliviar el dolor con una composición farmacéutica oral que comprende una combinación de tramadol y ketoprofeno.

FIGURA 1



REQUISITOS MÍNIMOS PARA ADMISIÓN A TRAMITE  
PCT

PATENTE DE INVENCION



MODELO DE UTILIDAD [ ]

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente [ ]
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [ ]
- ◆ Descripción de la invención [ ]
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes [ ]
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas [ ]

COMPLETA [ ]

INCOMPLETA [ ]

DISEÑO INDUSTRIAL [ ]

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial [ ]
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [ ]
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño [ ]
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas [ ]

COMPLETA [ ]

INCOMPLETA [ ]

ESQUEMA DE TRAZADO [ ]

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado [ ]
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [ ]
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado [ ]
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas [ ]

COMPLETA [ ]

INCOMPLETA [ ]

  
Firma Responsable

Fecha

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-079003- -00000-0000

Fecha: 2009-07-29 16:05:25 Dep. 2020 NUECREACIONE  
Tra. 11 PATENTE IYII Eve: 378 FASENACIONALI  
Act. 411 PRESENTACION Folios: 51

era 13 No. 27-00 Piso 5,7y10'  
Conmutador: 3 82 0840  
Fax: 3505220  
E-mail: [info@sic.gov.co](mailto:info@sic.gov.co)  
[www.sic.gov.co](http://www.sic.gov.co)  
Bogotá D.C. - Colombia

**REPUBLICA DE COLOMBIA**  
**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Bogotá,  
2020

Doctor(a)  
URIBE RESTREPO JUAN CARLOS

|            |                            |                   |
|------------|----------------------------|-------------------|
| REFERENCIA | Radicación No.             | 9 79003           |
|            | Solicitud internacional    | PCT/BR2008/000024 |
|            | Fecha inicio fase nacional | 29/08/2009        |
|            | Trámite                    | 11                |
|            | Evento                     | 378               |
|            | Actuación                  | 430               |
|            | Oficio No.                 | 10789             |

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene el poder debidamente otorgado por la sociedad EUROFARMA LABORATORIOS LTDA., con el lleno de los requisitos exigidos por los artículos 63 y subsiguientes del Código de Procedimiento Civil. Adicionalmente, deberá presentar el documento que acredita la existencia y representación legal de la sociedad solicitante.

2. Debe aclarar el nombre del solicitante, por cuanto la publicación internacional (folio 13), difiere del petitorio presentado en fase nacional.

3. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

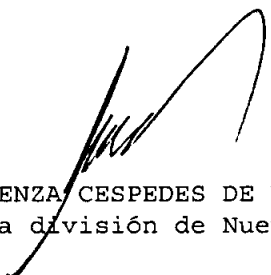
Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.

---

Continúa en la página siguiente...

**REPUBLICA DE COLOMBIA**  
**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Radicación No.: 9 79003



ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL  
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de  
fecha 25 SET. 2009  
adpall