



República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial.

(21) **PI0618209-7 A2**

(22) Data de Depósito: 23/06/2006
(43) Data da Publicação: 23/08/2011
(RPI 2120)



(51) *Int.Cl.:*
A61K 31/137 2006.01
A61K 31/195 2006.01
A61P 25/04 2006.01
A61P 25/08 2006.01
A61P 29/00 2006.01

(54) Título: **COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS QUE COMPREENDEM COMBINAÇÕES DE ANALGÉSICOS E ANTI-CONVULSIVOS PARA O TRATAMENTO DE DOR AGUDA E CRÔNICA**

(30) Prioridade Unionista: 01/11/2005 MX PA/A/2005/011735

(73) Titular(es): World-Trade Import-Export, Wtie AG

(72) Inventor(es): Josefina Santos Murillo, Maria Elena Garcia Armenta, Victor Guillermo Álvarez Ochoa

(74) Procurador(es): ORLANDO DE SOUZA

(86) Pedido Internacional: PCT MX2006000059 de 23/06/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2007/052999 de 10/05/2007

(57) Resumo: COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS QUE COMPREENDEM COMBINAÇÕES DE ANALGÉSICOS E ANTI-CONVULSIVOS PARA O TRATAMENTO DE DOR AGUDA E CRÔNICA presente invenção está relacionada com a indústria farmacêutica em geral e com a indústria farmacêutica produtora de medicamentos para o tratamento de condições de dor aguda e crônica. A composição se caracteriza por compreender uma combinação de um analgésico e um anti-convulsivo no qual o analgésico é conhecido como Tramadol e o fármaco anti-convulsivo é conhecido como Gabapentina, e no qual o Tramadol se encontra presente em uma proporção com relação ao peso total da formulação de 3 a 8,3% e a Gabapentina se encontra presente em uma proporção com respeito ao peso total da formulação de 16 a 83%.

**COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS QUE COMPREENDEM
COMBINAÇÕES DE ANALGÉSICOS E ANTI-CONVULSIVOS PARA O
TRATAMENTO DE DOR AGUDA E CRÔNICA.**

CAMPO DA INVENÇÃO

5 A presente invenção descreve uma composição farmacêutica que compreende uma combinação de um analgésico conhecido como Tramadol e um fármaco anti-convulsivo conhecido como Gabapentina e para o uso farmacológico da composição no tratamento de condições de dor aguda e
10 crônica; a composição produz um produto de combinação com propriedades melhoradas que requer menos quantidade de cada ingrediente e produz um efeito sinérgico.

ANTECEDENTES

15 A dor é a razão mais comum entre pacientes para o cuidado médico. A dor aguda e crônica é debilitante, sua recuperação é lenta, interfere com as atividades diárias e se manifesta como uma redução na qualidade de vida dos pacientes.

20 A dor aguda com frequência está associada com antecedentes de uma lesão identificando o trauma, responde a opções terapêuticas e se resolve em menos de 1 a 3 meses. A dor crônica é um desafio para a manipulação, pois a patogênese muitas vezes não é clara, com menor possibilidade de produzir o curso da recuperação. Para os
25 pacientes que já se encontram em estresse financeiro e psicológico, assim como por um prognóstico ambíguo é devastador.

30 A dor crônica é definida como aquela que excede 3 meses de duração, pode ser contínuo ou episódico ou ambos. A dor crônica é acompanhada de estresse emocional, aumento

da irritabilidade, depressão, abstinência social, estresse financeiro, perda da libido, distúrbios do sono, diminuição do apetite e/ ou perda de peso.

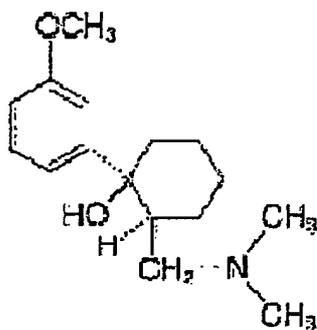
Como exemplos destas dores temos a dor neuropática, pós-herpético, neuropática diabética, neuropatia alcoólica, dor por câncer, neuralgia de trigêmeo, fibromialgias.

O plano farmacológico começa uma vez que se tenha identificado o tipo de dor e sua origem (aguda ou crônica, nociceptivo ou neuropático).

Existe uma extensa quantidade de agentes farmacológicos para a manipulação da dor, sem dúvida, deve ser considerada a administração concomitante de diferentes medicamentos utilizados para a dor, para alcançar uma eficácia analgésica por diferentes mecanismos de ação, para conseguir reduzir as concentrações de princípios ativos, aumentar a sinergia analgésica e reduzir os eventos adversos.

O Tramadol é um derivado fenil-substituído aminometil-ciclohexano e quimicamente é o (+) cis-2 [(dimetilamino) metil[- 1-(3- metoxifenil) ciclohexanol e corresponde a fórmula;

25



O Tramadol é um agente que atua centralmente e geralmente é classificado como analgésico opióide, mas seu

mecanismo de ação não está totalmente compreendido. É um analgésico eficaz e com potencia comparável à codeína, pentazocina ou dextropropoxifeno. De particular importância são os achados de que o tramadol não desenvolve a síndrome de abstinência (Friederich et al., 1978), implicando ser um agonista opióide, mas sem atividade antagonista. A experiência clínica tem demonstrado que o tramadol é o único entre os analgésicos potentes que atuam centralmente. O uso terapêutico de tramadol não tem sido associado com efeitos colaterais significativos como depressão respiratória, constipação (quando administrado em longo prazo) ou sedação (Lehmann et al., 1990). Existe evidência de que o tramadol exibe baixa afinidade para receptores opióides e pouca seletividade para sítios que ligam a u, k, ou g (Hennies et al., 1985,1988) ou apresenta moderada seletividade u quando os ligantes mais específicos são usados (Raffa et al., 1992).

Espinalmente e supraespinalmente o tramadol está associado com um baixo grau de depressão respiratória comparado aos outros opióides. Tem um baixo potencial para taquifilaxia e abuso e é utilizado no tratamento a longo prazo da dor moderada a grave. Os opióides têm sido utilizados por muitos anos como analgésicos para tratar a dor grave, no entanto, produzem efeitos adversos indesejáveis e como resultado não podem ser sempre administrados repetidamente ou em doses altas. Dentro dos efeitos adversos que foram reportados e especialmente com a administração do tramadol em doses altas (100mg) em pacientes mexicanos observa-se náuseas, vômitos, sedação. Para reduzir os efeitos colaterais de opióides tem-se

combinado estes com outras drogas que incluem agentes analgésicos não opióides, os quais baixam a quantidade do opióide necessário para produzir um grau equivalente de analgesia e se tem observado que alguns destes produtos combinados têm a vantagem de necessitar menor quantidade de cada ingrediente já que produzem efeito analgésico sinérgico.

Composições incluindo combinações de analgésicos opióides com outras drogas como analgésicos exibem uma variedade de efeitos, sub-ativos (inibidores), aditivos ou super-aditivos (A. Takemori, Annals New York. Acad. Sci., 1976, 281,262).

Como analgésico, o tramadol tem sido combinado com outros analgésicos opióides e não opióides. Estas composições tem demonstrado efeito sinérgico no tratamento da dor embora utilizam-se menores quantidades de ingredientes que produzam um grau equivalente de analgesia. Especificamente a patente Americana no. 5.516.803 descreve a composição de tramadol e um AINE, particularmente ibuprofeno. A patente Americana no. 5.468.744 descreve tramadol combinado com qualquer dos seguintes, oxicodona, codepina ou hidrocodona e a patente americana no. 5.336.691 descreve o tramadol em combinação com acetaminofeno.

Como uma classe, os anti-convulsivos são medicamentos não conhecidos por sua utilização no tratamento da dor neuropática. No entanto, certos anti-convulsivos tem sido considerados úteis no tratamento da dor neuropática como na patente Americana no. 4.513.006 que descreve uma classe de anti-convulsivos incluindo a 2,3,4,5-bis-O-(1-metiletilideno)-beta-D-Frucipiranososa

sulfanatos conhecida como topiramato. A patente Americana no. 5.760.007 é uma incorporação por referência que descreve o topiramato para o tratamento da dor neuropática.

Além disso, os anti-convulsivos que foram combinados com bloqueadores não tóxicos para o receptor N-metil-d-aspartato (NMDA). Estas combinações têm sido descritas como úteis no tratamento da dor neuropática. Por exemplo, WO 9807447 descreve amplamente a combinação de uma quantidade anti-convulsivo para aliviar a dor neuropática que inclui gabapentina, lamotrigina, ácido valproico, topiramato, famotidina, fenobarbital, difenilhidantoina, fenitoina, mefenitoina, etotoina, mefobarbital, primidona, carbamazepina, etosuximida, metsuximida, fensuximida, trimetadiona, benzodiazepina, fenacemida, acetazolamida, progabida, clonazepam, divalproex sódico, valproato sódico, clobazam, sultiame, dilantina, difenilano L-5-hidroxitriptofano e um anti-convulsivo que potencializam a quantidade de um bloqueador de receptores não tóxicos para o NMDA. Esta referência, no entanto, não mostra a composição sinérgica da presente invenção.

Os anti-convulsivos também tem sido combinados com AINE's ou analgésicos narcóticos descritos como úteis no tratamento da dor. WO9912537 descreve uma composição do anti-convulsivo gabapentina ou pregabalina em combinação com o AINE naproxeno ou analgésicos narcóticos. As combinações de anti-convulsivos e outros medicamentos como analgésicos opióides tem sido sugerido (Donnadieu, S., et al., Pain Relief, Presse Medicale, 1998, 2739, 2062-2069). Esta referência, no entanto, não mostra a composição sinérgica da presente invenção.

Nenhuma referência descreveu uma composição farmacêutica que compreenda uma combinação de um analgésico que atua centralmente como o tramadol e um anti-convulsivo com gabapentina que demonstre que a composição apresenta efeito sinérgico com menor quantidade de ingredientes para tratar condições de dor aguda e crônica em mamíferos e em humanos.

A gabapentina está indicada para o tratamento de crises convulsivas parciais em adultos e crianças maiores de 12 anos, no entanto, tem sido utilizada para a manipulação de dor crônica especialmente em pacientes com dor neuropática e tem sido considerado como o tratamento de primeira linha. Está relacionada estruturalmente com o neurotransmissor (gama- aminobutírico) mas seu mecanismo de ação é diferente de muitos fármacos que fazem sinapse GABA. Estudos recentes têm sugerido que a gabapentina pode ter um papel na manipulação de formas graves de dor crônica. A modulação do sistema gabaérgico pode ser um tratamento promissor para estudos destas desordens neuropáticas.

O objetivo da presente invenção é produzir um produto de combinação com tramadol e gabapentina que melhore suas propriedades analgésicas. Também é objeto desta invenção produzir um produto de combinação que apresente um efeito sinérgico embora se utilize menor quantidade de cada um dos ingredientes proporcionando um método para tratar as condições de dor aguda e crônica em mamíferos e humanos com menores efeitos colaterais.

DESCRIÇÃO DETALHADA DO INVENTO

As associações de agentes analgésicos contendo dois ou mais compostos são amplamente utilizadas na

terapêutica; muitas destas associações são formuladas na intenção de produzir maiores efeitos analgésicos por uma atividade sinérgica, com menor quantidade de cada ingrediente e menores efeitos colaterais. O exemplo um 5 mostra a atividade sinérgica da combinação na dor nociceptivo.

Exemplo 1:

Foi realizado o estudo pré-clínico experimental comparando o efeito analgésico do tramadol e gabapentina 10 administradas em forma individual e em combinação utilizando ratos Wistar fêmeas com peso de 160 a 180g as quais receberam uma injeção intra-articular de 0,05ml de ácido úrico ressuspenso em óleo mineral dentro da articulação do joelho da pata traseira esquerda sob 15 anestesia para produzir inflamação e dor. Foi conectado um eletrodo na região plantar das patas traseiras. As ratas foram colocadas em um cilindro de 30cm de diâmetro e centrifugadas a 4rpm por períodos de 2 minutos. Foi registrado o tempo de contato entre cada eletrodo das patas 20 traseiras do rato e do cilindro. Os dados são expressos como índice de funcionalidade (IF). Este é equivalente ao tempo de contato da pata inflamada e dolorida e o controle da direita sem dor multiplicado por 100. O índice de funcionalidade alcançou o zero duas horas depois da 25 aplicação do ácido úrico intra-articular. Ao mesmo tempo foram administrados os medicamentos sozinhos ou em combinação, determinou-se o índice de funcionalidade a cada 30 minutos durante 4 horas. A analgesia foi estimada como a recuperação do índice de funcionalidade (IF). O efeito 30 analgésico acumulado durante o período de observação (4

horas) foi a área sob a curva (AUC) gerando a curva dose-resposta. O tramadol foi administrado por via oral sozinho em doses de 3.16, 5.62, 10.0, 17.78, 31.62, 56.23 e 100.0 mg/kg ressuspenso em carboximetilcelulose. A gabapentina foi administrada sozinha em doses de 31.6, 56.2, 100.0, 177.8, 316.2 ressuspenso em carboximetilcelulose (0,5%).

Foi estimada a área sob a curva para cada mistura de componentes ensaiada e para cada um dos componentes. Sobre as bases do efeito aditivo dos componentes individuais a área sob da curva (AUC) foi equivalente a soma que foi obtida. Se a área sob da curva da combinação era maior que a soma da área sob da curva (AUC) dos medicamentos administrados em forma individual o resultado era considerado como potencial, e se era igual, foi considerado um efeito analgésico aditivo. Todos os valores no teste significaram pelo menos 6 animais por ponto experimental. Os valores observados da área sob da curva (AUC) para cada uma das misturas foi comparada com o valor esperado usando a teste de t Student. O valor de $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo.

Desenho do estudo

Foram estudados os efeitos anti-noceptivos produzidos por tramadol e gabapentina administrado individualmente ou em combinação.

Primeiro cada dose de tramadol (3.16, 5.62, 10.0, 17.78, 31.62, 56.23 e 100.0 mg/kg) foi administrada em 6 animais para obter a Curva dose resposta correspondente (CDR) e as doses de gabapentina sozinhas foram de 31.62, 56.23 e 100.0, 177.8, 316.2.

As doses utilizadas para a combinação foram tramadol

3,16, 5,62, 10,0, 17,78, 31,62, 56,23 e 100,0 mg/kg e as de gabapentina 31,62, 56,23 e 100,0, 177,8, 316,2 mg/kg. Desta forma foram analisados a possível interação sinérgica (24 combinações no total).

5 O sinérgismo entre gabapentina e tramadol foi calculado com a análise de superfície de interação sinérgica e um método isobolográfico (Tallarida et al., 1989). A área sob da curva (AUC) foi calculada para cada uma das combinações e para cada um dos componentes.

10 Resultados

O ácido úrico induziu uma disfunção completa da pata em 2,5 horas correspondendo ao índice de funcionalidade (IF) zero. Os ratos que receberam o veículo (metilcelulose a 0,5%) não apresentaram recuperação significativa do índice de funcionalidade durante o período de observação de 4 horas.

Efeitos anti-nociceptivos de drogas testadas individualmente.

20 Ambas as drogas gabapentina e tramadol aumentaram a área sob da curva (AUC) de forma dose dependente.

A gabapentina (316,2 mg/kg) produziu um efeito analgésico total de $121,5 \pm 30,3$ unidades de área (AUC); o tramadol (56,23 mg/kg) produziu um efeito analgésico total de $207,7 \pm 24,7$ unidades de área (AUC).

25 Efeitos anti-nociceptivos de drogas testadas em combinação

Catorze das combinações de gabapentina + tramadol produziram efeitos aditivos anti-nociceptivos e 10 produziram potenciação com limites de confiança de 95% ($p < 0,05$).

30 A combinação que produziu os maiores efeitos anti-

noceptivos foi gabapentina 316,2 mg/kg + tramadol 56,23 mg/kg 329,2 ± 55,0 unidades de área (AUC).

Destes dados conclui-se que a gabapentina é um poderoso potenciador da anti-nocicepção do tramadol; a co-
5 administração de gabapentina e tramadol produz maior efeito anti-noceptivo que o observado depois das doses individuais; os efeitos anti-noceptivos potenciados não foram acompanhados de maiores efeitos colaterais; o fato de que a combinação de gabapentina + tramadol produziram
10 maiores efeitos de potenciação foi um dado interessante, o consumo de gabapentina e tramadol foi mais baixo quando as drogas são administradas juntas.

O exemplo 2 mostra a atividade sinérgica da combinação na dor neuropática.

15 Exemplo 2

Foram realizados estudos clínicos cujo objetivo foi avaliar a eficácia e tolerância em pessoas com dor neuropática. Tratou-se de um estudo fase III, prospectivo, duplo cego, aleatorizado consistindo de 3 fases/ etapas;
20 Validação, tratamento, pos- tratamento. Foram incluídas 50 pessoas, a aleatorização foi estratificada em proporção 1;1 a dois grupos de tratamento. Grupo 1; pessoas que tiveram diagnóstico de neuropatia diabética (25 pessoas) e Grupo 2; pessoas que tiveram diagnóstico de neuralgia pós-
25 herpética. Foram utilizados regimes de tratamento similares.

População de estudo

Indivíduos masculinos e/ou femininos maiores de 18 anos de idade, com diagnóstico de neuropatia diabética e/ou
30 neuralgia pos-herpética, que fizeram o uso de um analgésico

com Tramadol e um anti-convulsivo com Gabapentina, para a dor moderada a grave. Foi administrada uma cápsula a cada 12 horas durante 30 dias de tratamento.

Resultados

5 Foram tratados 38 indivíduos do sexo feminino e 12 indivíduos do sexo masculino e a média de idade foi de 55,5 anos, com autorização prévia de consentimento informado e reunindo os critérios de inclusão, iniciou-se a administração do fármaco de estudo.

10 No Grupo 1 todos os pacientes contavam com antecedentes de DM tipo 2 de pelo menos 15 anos de evolução, com diagnóstico de Polineuropatia periférica distal em 25 (100%) dos indivíduos incluídos, com apresentação simétrica e distal em membros inferiores, 15 caracterizado por dor ardente, intenso de predomínio noturno em 100% (25 indivíduos) dos pacientes, hiperestésias em 98% (24 indivíduos) dos casos, manifestações clínicas de pelo menos 2 meses de evolução. .

20 Tabela 1. Características diagnósticas e manifestações clínicas

Grupo 1.

Manifestações e diagnóstico clínicos	No. de pacientes
Polineuropatia periférica distal	25
Dor intensa	25
Hiperestésias	24

Na validação da escala análoga visual é 96% mencionaram dor moderada a intensa, os 4% restantes manifestaram como intenso e de predomínio noturno.

Na escala de dor de Lans foi documentado uma média de pontuação de 15.

Durante a exploração sensorial 98% (24 indivíduos), foram determinados alodinia em membros pélvicos, e deles 5 24% apresentou limiar de pontadas alterado (UP baixo), estabelecendo-se uma pontuação total em média de 18 pontos, documentando-se que existem os mecanismos neuropáticos que contribuem para a dor.

No Grupo 2 foram incluídos 25 indivíduos com 10 diagnóstico de neuropatia pós-herpética 21 do sexo feminino e 4 do sexo masculino. Tabela 4, média de idade de 66,2 anos, os quais reuniram critérios de inclusão e assinaram o documento de consentimento informando em nenhum dos casos a co-existência de patologia ativa herpética, com 15 antecedentes de pelo menos 1 mês de dor, posterior ao desaparecimento das lesões vesiculosas próprias do herpes Zoster, estabelecendo-se o diagnóstico de dor associado ao Zóster em 100% dos casos, em 96% dos casos (24 indivíduos), foi documentado neuropatia pos- herpética torácica, e em 4% 20 restante (1 indivíduo), a apresentação de neuropatia pos-herpética em nível do ramo do trigêmeo.

A avaliação com escala análoga visual documentou dor moderada em 46% dos casos e dor grave em 45 restantes.

Na validação por meio da escala de dor de Lans se 25 observou uma pontuação média de 20 e na exploração sensorial 98% dos pacientes apresentaram alodinia, o limiar de pontadas foi de UP elevado.

AValiação DE EFICÁCIA VISITA 3

O investigador determinou a resposta clínica na visita 30 3 ao comparar os sinais e sintomas com os que foram

registrados na administração, a resposta clínica foi validada como segue:

Curado: Resolução de sinais e sintomas associados à afecção ativa.

5 Melhorou: Resolução incompleta de sinais e sintomas associados com a afecção, mas que não requerem terapia adicional.

Falhou: Não há resposta a terapia (também pode ser descartado se o indivíduo descontinuou o fármaco em estudo
10 devido a uma falta de tratamento depois de 48 horas de terapia).

Incapaz de avaliar: Devido à administração insuficiente do fármaco de estudo (48 horas ou menos), o indivíduo não voltou as avaliações, etc.

15 Durante o curso do estudo clínico os pacientes manifestaram mudanças importantes, tanto em questões emocionais assim como sua qualidade de vida foi observada em 88% dos casos (44 indivíduos), diminuição paulatina na intensidade de dor com mudanças significativas na visita
20 final, alguns pacientes solicitaram ampliar o tempo de estudo já que tinham medo de voltar a apresentar as manifestações dolorosas reportadas na admissão.

Na escala análoga visual de dor moderada reportada em ambos os grupos 43 indivíduos, apresentaram uma queda
25 significativa, até estabelecer-se de leve, no final do tratamento, o investigador determinou cura, já que o documento de resolução de sinais e sintomas associados à afecção ativa, mencionando reincorporação em suas atividades diárias de maneira absoluta, na avaliação de
30 Lans a pontuação também teve um decréscimo significativo ao

obter pontuação inferior a 8. Tabela 2 e 3.

TABELA 2. ESCALA ANÁLOGA VISUAL AMBOS OS GRUPOS.

	Leve	Moderado
Grupo 1	23	2
Grupo	21	4

Em 3 indivíduos foi documentado incapaz de avaliar, já que estes pacientes não compareceram a visita final do tratamento no grupo 1, no grupo 2 todos os pacientes concluíram o estudo de investigação.

TABELA 3. AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA.

	Grupo 1	Grupo 2
Cura	19	21
Melhora	3	4
Falha	0	0
Incapaz	3	0

Foram reportados 3 (6% dos casos) eventos adversos não sérios que mereceram modificar o horário da administração preferivelmente pós- prandial os quais se caracterizaram por mal- estar (1 evento) e náuseas (2 eventos) não mereceram suspender a terapia de estudo nem receber terapia concomitante.

CONCLUSÕES

A dor neuropática é uma síndrome dolorosa muito complexa, com diversos sintomas e sinais que flutuam com o tempo em seu numero e intensidade. A dor é resultante do dano ou alteração do sistema nervoso, seja em nível periférico, central ou ambos, resultando numa alteração na transmissão nervosa da dor, já que se desencadeia na ausência de estímulos reconhecíveis. É muito freqüente na prática clínica, observando-se em 2-40% da população. É

muito diverso em relação aos mecanismos fisiopatogênicos, topografias e manifestações clínicas. É freqüente que em pacientes com o mesmo sintoma apresentem sintomas distintos. Exemplos de síndromes com dor neuropática são; os casos devidos a infecção (neuralgia pos- herpética, HIV associado a neuralgia); as alterações metabólicas (neuropatia diabética); síndrome de dor regional complexa; trauma do nervo periférico ou esmagamento (como na neuralgia do trigêmeo ou a dor do membro fantasma); síndrome da dor pos- acidente isquêmica cérebro-vascular; traumatismo de troncos nervosos; alguns tipos relacionados com as neoplasias ou com seu tratamento; alterações da medula espinhal como a esclerose múltipla.

A diabetes mellitus é a doença endócrina mais freqüente, sua incidência oscila entre 1 e 2% da população. A forma mais freqüente é a diabetes mellitus não insulino-dependentes (DMNID). A dor neuropática é uma das complicações mais freqüentes e moléstias do paciente diabético, afetando aproximadamente 45% dos diabéticos de mais de 25 anos de evolução e mais de 50% de pacientes diabéticos com mais de 60 anos de idade. A dor pode apresentar-se em vários dos distintos tipos de neuropatia diabética, mas tem uma incidência e grau de intensidade variável e sua natureza é subjetiva. Embora raramente causa direta de mortalidade, é causa de morbidade e pode afetar praticamente qualquer parte do sistema nervoso.

Neuropatia periférica

Polineuropatia periférica. É a forma mais freqüente de apresentação. Sua localização pode ser simétrica e distal em MMII com distribuição em meia e produz endurecimento,

paralisias, hiperestésias intensas e dor. A dor pode ser intensa e ardente como em tabes dorsal (psudotabes) e pode piorar durante a noite, acompanhando-se de hiperestésias que fazem com que o paciente não tolere o toque dos lençóis.

A afetação das fibras propriocetivas origina alterações do movimento e artropatia (articulação de Charcot). A exploração física destaca a abolição dos reflexos tendinosos e a perda da sensibilidade vibratória.

10 *Polineuropatia simétrica proximal.* Caracteriza-se principalmente pela perda de força que afeta sobre toda a cintura pelviana. Mencionaremos algumas.

A dor neuropática do diabético se associa frequentemente com uma repercussão no estado de ânimo, alterações do sono, sofrimento emocional, deterioração funcional e alterações nas relações sociais. Assim, a qualidade de vida do paciente diminui de forma considerável. Não obstante, somente uma minoria dos pacientes que apresentam neuropatia diabética refere 15 sintomatologia clínica, já que a ausência de sintomas não descarta a presença da neuropatia.

A neuralgia pos-herpética (NPH) não é uma continuação do herpes zoster, mas uma complicação do mesmo.

O HZ é uma doença causada por um vírus DNA, caracterizada por dor radicular unilateral, que pode se acompanhar de uma erupção vesiculosa, normalmente limitada ao dermatoma inervado pelo mesmo gânglio sensitivo, auto-limitada no tempo a umas três semanas, resolvendo-se habitualmente sem complicações. Entende-se por NPH a dor 25 contínua em torno de um nervo e de suas ramificações,

comumente sem fenômenos inflamatórios, que acontece durante mais de um mês uma vez desaparecidas as lesões cutâneas, outros autores a consideram a partir de dois meses.

5 Tem-se utilizado com êxito terapias múltiplas no tratamento da dor neuropática. Dos ensaios clínicos comparativos e aleatórios destacam os realizados em neuropatias diabéticas e neuralgias pós-herpéticas. Mas também foi comprovado sua eficácia e segurança em outras síndromes dolorosas neuropáticas de diferentes etiologias.

10 *Os opiáceos agonistas puros.* Na Alemanha, desde 1977 foi demonstrado ser válida no tratamento da dor grave e moderada de duas origens. Nos últimos anos o uso destes para a analgesia tem sido aumentado em outros países. Em 1966 a Organização mundial de Saúde recomendou seu uso em
15 segunda escala para o tratamento da dor tumoral.

Conclui-se que a dor neuropática, intensa e incapacitante, pode ser resistente ao tratamento analgésico habitual, motivo para que a associe com um fármaco anti-convulsivo como a Gabapentina que atua sobre receptores
20 específicos implicados na gênese e na manutenção da hiperexcitabilidade e Tramadol um analgésico opiáceo agonista puro para a manipulação da dor grave e moderada de todas as origens, mostrando ser segura e eficaz no tratamento da dor neuropática.

25 O invento foi descrito suficientemente para que uma pessoa com conhecimentos médios na matéria possa reproduzir e obter os resultados que mencionamos na presente invenção. No entanto, qualquer pessoa hábil no campo da técnica que compete o presente invento, pode ser capaz de fazer
30 modificações não descritas na presente solicitação, não

obstante, também para a aplicação destas modificações em uma composição determinada ou no processo de manufatura do mesmo, se requer a matéria reclamada nas seguintes reivindicações, tais estruturas devem ser compreendidas
5 dentro do alcance da invenção.

REIVINDICAÇÕES

1. Composição farmacêutica para o tratamento da dor aguda e crônica caracterizada pelo fato de compreender uma combinação de um analgésico e um anti-convulsivo.

5 2. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de o medicamento analgésico ser o Tramadol e/ou qualquer de seus sais e o medicamento anti-convulsivo ser a Gabapentina e/ou qualquer de seus sais.

10 3. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 2, caracterizada pelo fato de que o Tramadol se encontra presente em uma proporção com relação ao peso total da formulação de 3 a 8,3% e a Gabapentina se encontra presente em uma proporção com relação ao peso total da
15 formulação de 16 a 83%.

4. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 2, caracterizada pelo fato de que o Tramadol se encontra presente preferentemente de 4 a 5% e a Gabapentina se encontra em uma proporção com relação ao
20 peso total da formulação em categorias de 40 a 60%.

5. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 2, caracterizada pelo fato de que o Tramadol se encontra presente preferentemente em uma proporção de 4,16% e a Gabapentina se encontra presente em uma proporção
25 com relação ao peso total da formulação de 50%.

6. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 2, caracterizada pelo fato de que o Tramadol se utiliza em categorias de 20 a 50mg por unidade de dosificação e a Gabapentina se utiliza em categorias de 100
30 a 500mg por unidade de dosificação.

7. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 2, caracterizada pelo fato de que o Tramadol se utiliza em categorias de 20 a 30mg por unidade de dosificação, e a Gabapentina se utiliza em categorias de dosificação de 200 a 400mg.

8. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 2, caracterizada pelo fato de que o Tramadol se utiliza em uma dose de 25mg por unidade de dosificação, e a Gabapentina se utiliza em uma dose de 300mg por unidade de dosificação.

COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS QUE COMPREENDEM
COMBINAÇÕES DE ANALGÉSICOS E ANTI-CONVULSIVOS PARA O
TRATAMENTO DE DOR AGUDA E CRÔNICA.

A presente invenção está relacionada com a
5 indústria farmacêutica em geral e com a indústria
farmacêutica produtora de medicamentos para o tratamento de
condições de dor aguda e crônica. A composição se
caracteriza por compreender uma combinação de uma
analgésico e um anti-convulsivo no qual o analgésico é
10 conhecido como Tramadol e o fármaco anti-convulsivo é
conhecido como Gabapentina, e no qual o Tramadol se
encontra presente em uma proporção com relação ao peso
total da formulação de 3 a 8,3% e a Gabapentina se encontra
presente em uma proporção com respeito ao peso total da
15 formulação de 16 a 83%.