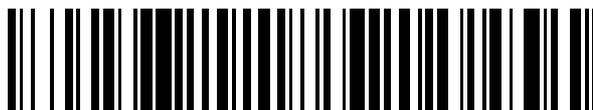


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 428 342**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/405** (2006.01)

**A61K 31/51** (2006.01)

**A61K 31/4415** (2006.01)

**A61K 31/714** (2006.01)

**A61P 29/00** (2006.01)

**A61K 31/407** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.04.2007 E 07734226 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.06.2013 EP 2008655**

54 Título: **Composición farmacéutica que comprende un analgésico y vitaminas**

30 Prioridad:

**10.04.2006 MX PA06004020**

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

**07.11.2013**

73 Titular/es:

**LABORATORIOS SENOSIAIN, S.A. DE C.V.  
(100.0%)**

**ANDRÉS BELLO 45-10 COL. CHAPULTEPEC  
POLANCO  
DISTRITO FEDERAL 11560, MX**

72 Inventor/es:

**GARCÍA-SALGADO LOPEZ, ENRIQUE RAÚL y  
BARRANCO HERNÁNDEZ, GUSTAVO**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

**ES 2 428 342 T3**

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

**DESCRIPCIÓN**

Composición farmacéutica que comprende un analgésico y vitaminas

**Campo técnico**

5 La presente invención se refiere a las combinaciones farmacéuticas de sales de ketorolaco y complejo-B; a procedimientos usados para fabricar dichas combinaciones; y particularmente, a las combinaciones sinérgicas de ketorolaco y complejo-B útiles en el tratamiento de pacientes que sufren de dolor moderado a grave y neuralgias en sitios diferentes.

**Antecedentes de la invención**

10 Un tratamiento satisfactorio del dolor es una de las más importantes sintomatologías que no ha sido resuelta del todo, lo que provoca un fuerte impacto en los pacientes y en el sistema sanitario en su conjunto.

15 El dolor se genera por dos de los siguientes mecanismos: (a) mecanismos directos como resultado de seccionar terminaciones nerviosas en todas las diferentes estructuras afectadas por la agresión quirúrgica; y (b) mecanismos indirectos que consisten en la administración de sustancias algogénicas capaces de activar y/o sensibilizar los receptores encargados de procesar la sensación nociceptiva. A través de ellos se origina una serie de impulsos nociceptivos que, tras alcanzar el sistema nervioso central, desencadenan una reacción en cascada, afectando a diferentes sistemas: respiratorio, cardiocirculatorio, digestivo, endocrino y metabólico. El tratamiento inadecuado del dolor aumenta la morbilidad post-quirúrgica, prolongando la estancia hospitalaria y los costos hospitalarios.

20 Una de las terapias más utilizadas en el periodo post-quirúrgico inmediato para evitar el dolor es mediante el uso de analgésicos parenterales, tales como los opioides t. Sin embargo, las restricciones en el uso de opioides se encuentran asociadas con los efectos secundarios, entre los que se encuentran prurito, náuseas, vómito, retención urinaria, estreñimiento, sedación y depresión respiratoria potencial, íleo paralítico, tolerancia, ansiedad y síndrome de abstinencia.

25 Una alternativa al uso de opioides y sus efectos secundarios corresponde al uso de fármacos antiinflamatorios no esteroides (AINE) dado que mejoran la analgesia y evitan la sensibilidad de los nociceptores. En general, los fármacos antiinflamatorios no esteroides más empleados son: acetaminofeno, indometacina, ibuprofeno, meloxicam, diclofenaco y ketorolaco, entre otros.

30 Asimismo, se conoce la combinación de un fármaco antiinflamatorio no esteroide con un analgésico opiáceo. Por ejemplo en la solicitud de patente mexicana N.º: PA/a/2002/010828, que describe cápsulas que contienen ketorolaco (AINE) y tramadol (opiáceo) para el tratamiento del dolor. La desventaja de dicha composición está relacionada con los efectos adversos de opiáceos, tales como: tolerancia, ansiedad, síndrome de abstinencia y/o depresión respiratoria.

35 La solicitud de patente Estadounidense N.º: 11/078.902, con número de publicación 20050232869 (fecha de publicación 11 de marzo, 2005) describe un kit terapéutico de espuma de aerosol. Dicha composición contiene un fármaco antiinflamatorio no esteroide y se pueden añadir a la composición vitamina B o un derivado de la misma. La desventaja de esta composición reside en su administración, que es exclusivamente tópica y se indica para tratar afecciones de la piel, hinchazón y otros trastornos inflamatorios. Así, dicha solicitud no revela específicamente una formulación que contenga ketorolaco y complejo-B para diversas vías de administración.

40 La patente US 6.051.587 (equivalente a las solicitudes EP 1071430 y PCT/CA99/00331) se refiere a una composición farmacéutica que contiene un analgésico antiinflamatorio (AINE) en combinación con piridoxina equivalente a vitamina B6. Sin embargo, dicha composición se desarrolló para el tratamiento de la hipertensión relacionada con la edad iatrogénica y es diferente de la composición de la presente invención, que contiene un analgésico con una dosis por debajo de la habitual usada en terapia y complejo-B.

45 Actualmente, hay un medicamento que se está comercializando que incluye diclofenaco y complejo-B. Una de las desventajas de esta composición reside en el riesgo de necrosis causada por la administración parenteral repetida durante más de dos días, situación que limita el tiempo de terapia del producto. El diclofenaco es un compuesto antiinflamatorio-antirreumático que causa efectos adversos y hemorragia intestinal, entre otras cosas. Por otro lado, la presente invención usa dosis menores de principio activo que presenta un efecto analgésico comparable a los compuestos opioides y hay una disminución de eventos adversos.

55 La técnica anterior relevante adicional incluye MEDINA-SANTILLÁN ROBERTO Y COLS.: "B vitamins increase the analgesic effect of ketorolac in the formalin test in the rat", WESTERN PHARMACOLOGY

SOCIETY. PROCEEDINGS, WESTERN PHARMACOLOGY SOCIETY, TUCSON, AZ, EE.UU., vol. 47, 1 de enero de 2004 (1-1-2004), páginas 95-99 y documento 2003191187.

5 No obstante lo anteriormente descrito sobre el campo técnico, sigue existiendo la necesidad de una composición farmacéutica con una eficacia terapéutica alta y amplio margen de seguridad. Se considera que un medicamento tipo AINE tal como ketorolaco, utilizado en dosis menores a las habitualmente empleadas en combinación con el complejo de vitamina B, puede cumplir estos dos requerimientos, además de mostrar sinergismo entre los dos componentes en evitar dolor moderado a grave y neuralgias en diferentes sitios del cuerpo y una disminución significativa de los efectos adversos, tales como entre otros hemorragia digestiva.

10 La composición farmacéutica de la presente invención cumple con las necesidades antes descritas y proporciona ventajas tal como se explica en la siguiente memoria descriptiva.

### **Breve descripción de los dibujos**

Las figuras ilustran el comportamiento de los fármacos cuando se administran a los pacientes en estudio.

La figura 1 muestra la evaluación del efecto de actividad anti-nociceptiva del ketorolaco.

15 La figura 2 muestra la evaluación del efecto de actividad anti-nociceptiva del complejo-B.

La figura 3 muestra la evaluación del efecto de actividad anti-nociceptiva de la riboflavina.

La figura 4 muestra la evaluación del efecto de actividad anti-nociceptiva de combinación de ketorolaco y complejo-B.

20 La figura 5 muestra la evaluación del efecto de actividad anti-nociceptiva de combinación de ketorolaco y complejo-B.

La figura 6 muestra la evaluación del efecto de actividad anti-nociceptiva cuando se administra ketorolaco, riboflavina y complejo-B.

La figura 7 muestra la evaluación del efecto anti-nociceptivo cuando se administra ketorolaco y riboflavina así como ketorolaco y complejo-B.

25 La figura 8 muestra isobogramas que muestran el efecto aditivo de la combinación de ketorolaco y riboflavina, así como la interacción sinérgica de la combinación de ketorolaco y complejo-B.

### **Descripción de la invención**

30 Casi todos los así llamados AINE usados hoy día, inhiben la actividad de la ciclooxigenasa 1 (COX-1) presente en los elementos constitutivos de casi cada célula y median reacciones fisiológicas; y a la ciclooxigenasa 2 (COX-2) presente en el tejido lesionado, necesita ser inducida, se expresa en forma transitoria y casi exclusivamente en células inflamatorias estimuladas y promueve la formación a gran escala y rápida de mediadores de la inflamación.

35 La actividad antiinflamatoria de los AINE se obtiene por medio de la inhibición de la COX-2 en el sitio de la inflamación. Estos fármacos son también capaces de inhibir la COX-1 en los tejidos gastrointestinal y renal, lo que genera efectos indeseables y puede limitar su utilidad terapéutica. En otras palabras, la proporción riesgo-beneficio de los AINE dependerá de su capacidad de bloquear las formas de ciclooxigenasas COX en un mayor o menor grado.

40 El ketorolaco, al igual que otros AINE, inhibe la enzima ciclooxigenasa (COX), por consiguiente, la producción de prostaglandinas decrece, reduciendo también las reacciones inflamatorias y los mecanismos iniciadores de la transmisión nociceptiva. Ello también produce efectos antinociceptivos a nivel central. El ketorolaco inhibiendo la formación de prostanglandinas disminuye los factores de citoprotección, los tromboxanos se inhiben causando sangrados. En la presente formulación, que usa solo la mitad de la dosis habitual de ketorolaco, se disminuyen de forma importante los efectos adversos, lo que beneficia significativamente al paciente sin perder los efectos terapéuticos y analgésicos del ketorolaco.

45 El trome tamina ketorolaco, ácido (±)-5(benzoil)-2,3-dihidro-1N-pirrolizina-1-carboxílico trishidroximetilaminometano, es un fármaco, antiinflamatorio no esteroide (AINE), que pertenece a los derivados carboxílicos y pirrolpirrólicos, que es efectivo en el tratamiento de dolor de moderado a grave.

50 La administración de ketorolaco en seres humanos sanos muestra una rápida absorción, tanto oral como intramuscular; el tiempo para alcanzar la concentración plasmática máxima (tmáx) se ha reportado en 53 y 46 minutos, respectivamente. Asimismo, el 92 % del ketorolaco se excreta en orina y 6 % en heces.

La dosis habitual de ketorolaco en forma parenteral intramuscular es 30 mg cada 4-6 horas, la dosis oral es 10 mg desde 1 hasta 4 veces al día y no debe exceder de 40 mg en adultos.

5 El ketorolaco es altamente soluble en agua. Estudios clínicos han mostrado que el ketorolaco es un analgésico potente y eficaz. En comparación con los analgésicos opioides, el ketorolaco no produce efectos adversos a diferencia de los opioides, adicionalmente, es un antipirético moderado. El ketorolaco es uno de los pocos analgésicos antiinflamatorios no esteroideos aprobados para administración parenteral. Sin embargo, cuando se administra en combinación con otras sustancias, usualmente presenta problemas de estabilidad. Pruebas de laboratorio han demostrado que su estabilidad disminuye significativamente cuando están presentes soluciones ácidas.

10 El complejo-B se compone de vitaminas del grupo B, tales como: vitamina B1 (clorhidrato o mononitrato de tiamina), vitamina B2 (riboflavina), vitamina B3 (niacina), vitamina B6 (clorhidrato de piridoxina), vitamina B8 (biotina), vitamina B12 (cianocobalamina), vitamina B15 (ácido pangámico o DIEDI) entre otras. Las vitaminas B pueden ser hidrosolubles y liposolubles, las vitaminas B son importantes para el mantenimiento de una buena salud.

15 En la realización preferida de la presente invención, el término "complejo-B" se refiere a las siguientes vitaminas:

20 Tiamina (B1): parte de una coenzima que descompone y asimila carbohidratos; es esencial para los ácidos nucleicos, ADN y ARN (portadores de los genes). Promueve el apetito y normaliza las funciones del sistema nervioso, por lo tanto, es indispensable para mantener la integridad funcional del sistema nervioso, cardiovascular y digestivo.

Tiamina (B6): promueve el metabolismo de grasas y proteínas e interviene en la transformación de triptófano, un aminoácido, en niacina, estimula la actividad fagocítica de los glóbulos blancos.

Cianocobalamina (B12): ayuda en la formación de ácidos nucleicos, contribuye al funcionamiento normal de los glóbulos rojos y ayuda a mantener la célula nerviosa.

25 El complejo-B tiene múltiples aplicaciones terapéuticas en seres humanos, tales como: deficiencias de las vitaminas que integran este complejo, en estado pre o post-quirúrgico, neuritis, polineuritis, diarrea crónica, polineuropatías y encefalopatías de Wernicke. También se utiliza en tratamiento complementario para pacientes con SIDA o cirrosis hepática, en problemas neurodegenerativos tales como esclerosis múltiple; además, el complejo-B tiene un efecto terapéutico antiinflamatorio.

30 La composición farmacéutica de ketorolaco y complejo-B de la presente invención es nueva, dado que en el estado de la técnica no hay divulgación de una composición con ambos aspectos técnicos que la caracterizan. El ketorolaco es un analgésico antiinflamatorio no esteroide, el complejo-B posee propiedades anti-nociceptivas. En combinación la presente invención logra un efecto sinérgico para tratar a pacientes que sufren de dolor moderado a grave y neuralgias de diversa localización. Es importante resaltar que cuando se usa una dosis de ketorolaco menor que las dosis terapéuticas usadas típicamente, se obtiene una reducción de efectos adversos.

35 El ketorolaco es uno de los pocos analgésicos antiinflamatorios no esteroideos aprobados para administración parenteral, sin embargo, cuando se administra en combinación con otras sustancias, presenta problemas graves de estabilidad. En la presente invención al combinar ketorolaco con complejo-B se obtiene una composición estable, lo que permite que esta nueva composición se administre parenteralmente.

40 Es importante mencionar que actualmente existen formulaciones inyectables de ketorolaco puro (forma farmacéutica individual) y complejo-B solo (forma farmacéutica individual) lo que puede llevarnos a creer que se puede hacer una mezcla simple de estas dos formulaciones. Sin embargo, esto no es posible, ya que existe una serie de implicaciones fisicoquímicas para cada compuesto. Por ejemplo, el ketorolaco, debido a sus características fisicoquímicas, presenta mayor estabilidad en un rango de pH entre neutro y ligeramente básico. Por el contrario el complejo-B presenta mayor estabilidad a pH ácido. Lo anteriormente mencionado dificulta la preparación de una composición farmacéutica en la que coexistan ambos componentes sin afectar la estabilidad de cada uno de ellos. Por lo anterior se observa que la combinación directa de ketorolaco con complejo-B no es posible.

45 Actualmente no existe en el mercado una presentación para administración individual parenteral de ketorolaco a 15 mg/ml y de complejo-B, tal y como se describe en esta invención.

50 Al combinar el ketorolaco de las presentaciones existentes en el mercado (a diferentes concentraciones, por ejemplo de 5, 10, 15 y 20 mg/ml) con complejo-B, comienza la degradación del ketorolaco ya que el pH se desplaza a niveles demasiado ácidos.

5 Cuando se combina una solución de ketorolaco a concentraciones de 30 mg o más altas con el complejo-B, la solución muestra inestabilidad física evidente, evidenciada por turbidez que puede ir hasta la formación de un precipitado. La situación anterior hace imposible combinar simplemente ketorolaco y complejo-B, haciendo necesarios la investigación y el desarrollo de un sistema que proporcione características de estabilidad adecuadas para administración parenteral.

10 Por lo tanto, durante el desarrollo de la composición farmacéutica de esta solicitud de patente, se solucionaron varios problemas técnicos para lograr composición segura y estable, dado que usando una dosis pequeña de ketorolaco se esperaba una degradación evidente, debido a que en combinación con el pH ácido de la formulación de complejo-B, prevalecería el pH ácido. Sin embargo, en la composición farmacéutica de esta invención, para contrarrestar el pH ácido del complejo-B mediante tampones de pH adecuados para esta composición, haciendo posible obtener una composición homogénea estable.

15 Lograr la estabilidad de la combinación de ketorolaco y complejo-B es un punto crítico de la composición farmacéutica. Dicha estabilidad se logró fortaleciendo el ketorolaco por ajuste de pH a un nivel máximo en el que mantiene sus propiedades fisicoquímicas inalteradas usando soluciones tampón aceptables para uso parenteral.

En base a lo anterior, lograr una composición estable que sea segura y eficaz, entre un AINE y un complejo-B representa un reto técnico considerable.

20 La composición farmacéutica de la presente invención logra estabilidad de una solución de ketorolaco-complejo-B, usando dosis de ketorolaco menores que las típicas de 30 mg/ml; en su lugar, se usaron dosis de 15 mg/ml. Es importante destacar que esta dosis menor de ketorolaco no disminuye su efecto terapéutico pues en combinación con el complejo-B se logra una sinergia terapéutica equivalente al efecto que se logra con la administración típica de 30 mg de ketorolaco.

25 Otra ventaja adicional de esta composición farmacéutica radica en que usa un volumen más bajo de la solución a administrarse con respecto a aquel usado para las medicinas existentes en el mercado, que consiste en una combinación de AINE y complejo-B. Así el volumen total a administrarse de la composición de esta invención llega a ser tres veces más bajo que el volumen típico usado actualmente. El beneficio práctico de lo anterior es disminuir el dolor causado al paciente cuando la medicina se administra intramuscularmente.

30 En el caso de una administración intravenosa lenta, cuando es necesaria una monitorización constante de la respuesta del paciente, la composición farmacéutica de la invención lo permite; ya que ha demostrado ser fisicoquímicamente estable incluso cuando se expone a la luz, haciendo posible su administración lenta.

35 La composición de esta invención debida a su formulación en solución novedosa y a su estabilidad fisicoquímica puede administrarse intravenosamente, pero previamente disuelta con soluciones fisiológicas tales como: solución salina de cloruro de sodio al 0,9 %, solución de dextrosa al 5 %, solución Hartmann y otras.

40 Otras ventajas relacionadas con esta invención es que ella permite: a) emplear dosis menores de ketorolaco que las típicas indicadas, sin disminuir los efectos analgésico y antiinflamatorio; (b) un tratamiento de 5 o más días o lo que el médico prescriba; esto se logra por la acción sinérgica de esta combinación.

Lo anterior no es posible usando formulaciones de de diclofenaco-complejo-B, ya que después de dos días ello puede causar necrosis tisular en administración intramuscular.

45 Un beneficio adicional de la presente composición farmacéutica es que no genera los efectos adversos causados por los analgésicos opioides tales como: tolerancia, ansiedad, efecto de abstinencia, trastornos respiratorios.

Esta invención está relacionada con una composición farmacéutica que consiste en cantidades terapéuticamente efectivas de una SAL de ketorolaco, complejo-B y excipientes farmacéuticamente aceptables.

## Formulaciones

### 50 Ejemplo 1: formulaciones parenterales.

Este ejemplo divulga una composición farmacéutica que consiste en cantidades terapéuticamente efectivas de una sal de ketorolaco, complejo-B, soluciones tampón, vehículos y agua para inyección; en donde dicha composición tiene un pH de 3,5 a 5,5.

La composición farmacéutica consiste en dos unidades de solución parenteral:

- a) una primera unidad de solución con cantidades terapéuticamente efectivas de una sal de ketorolaco, agua y vehículos farmacéuticamente aceptables, donde el pH de la solución es de 7,5 a 9,5.
- 5 b) una segunda unidad de solución con cantidades terapéuticamente efectivas de complejo-B, vehículos farmacéuticamente aceptables y agua para inyección, donde el pH de la solución es de 2,5 a 4,5.

Es importante mencionar que la primera y la segunda unidades se mezclan formando una composición en solución, que es estable fisicoquímicamente para administración.

A continuación se describen algunos ejemplos de la invención:

Unidad 1

Principios activos y excipientes	Cantidad en mg/ml
Ketorolaco trometamina	2,0 a 30,0 mg
Alcohol etílico 96°GL	85 a 115 mg
Fosfato dibásico de sodio anhidro	28,5 a 38,5 mg
Ácido cítrico	1,1 a 1,5 mg
Agua para fabricación de inyectables	c.s.a. 1,0 ml
Total	1,00 ml

10

Unidad 2

Principios activos y excipientes	Cantidad en mg/ml
Clorhidrato de tiamina	15 a 250 mg
Clorhidrato de piridoxina	15 a 250 mg
Cianocobalamina	0,1 a 10mg
Edetato disódico	0,08 a 0,115 mg
Propilparabeno	0,068 a 0,092 mg
Metilparabeno	0,52 mg a 1,08 mg
Solución de hidróxido de sodio	0,06 ml a 0,08ml
Propilenglicol	0,085 ml a 0,15 ml
Agua para fabricación de inyectables	c.s.a. 1,0 ml
Total	1,0 ml

**Preparación de la unidad 1**

La siguiente información es la realización preferida de la invención.

- 15 La formulación de la unidad 1 es la siguiente:

Principios activos y excipientes	Cantidad en mg/ml
Ketorolaco	15 mg
Alcohol etílico 96°GL	100 mg
Fosfato dibásico de sodio anhidro	33,55 mg

(continuación)

Principios activos y excipientes	Cantidad en mg/ml
Ácido cítrico	1,33 mg
Agua para fabricación de inyectables	c.s.a. 1,0 ml
Total	1,0 ml

Las etapas para preparar la formulación de unidad 1 son como sigue:

Pesar los componentes de la formulación.

Preajustar un recipiente al tamaño del lote y añadir 49 % de agua para inyección.

- 5 Iniciar la agitación seguida por la adición lenta de la sal de ketorolaco.

Después, añadir el excipiente de tampón. Es importante mencionar que el tampón está seleccionado de fosfato dibásico de sodio anhidro, solución de boratos o cualquier otro tampón farmacéuticamente aceptable para la administración parenteral que mantendría la estabilidad de la solución.

Añadir un 30 % de agua para inyección agitando mientras aún constantemente.

- 10 Añadir el ácido cítrico anhidro y agitar hasta que se disuelva completamente.

Añadir el codisolvente y agitar hasta que la mezcla llegue a homogeneizarse. Es importante mencionar que el codisolvente está seleccionado de alcohol etílico o cualquier otro disolvente farmacéuticamente aceptable para administración parenteral.

Llevar la solución al 95 % del volumen total añadiendo agua para inyección.

- 15 Poner a prueba el pH y si es necesario, ajustar en el intervalo de 7,5-9,35 con la adición de solución de hidróxido de sodio 1,0 N.

Llevar a cabo el ensayo de acuerdo con las especificaciones mencionadas en la Farmacopea.

Una vez aprobado el producto, se filtra la solución a través de una membrana de porosidad de 0,22 micrómetros.

- 20 Llenar unidades con la solución obtenida hasta un volumen de 1,0 ml.

### Preparación de la unidad 2

La siguiente información es la realización preferida de la invención.

La formulación de la unidad 2 es como sigue:

Forma farmacéutica a.

Principios activos y excipientes	Cantidad en mg/ml
Clorhidrato de tiamina	100 mg
Clorhidrato de piridoxina	100 mg
Cianocobalamina	1 mg
Edetato disódico	0,10 mg
Propilparabeno	0,08 mg
Metilparabeno	0,72 mg
Solución de hidróxido de sodio	0,07 ml
Propilenglicol	0,10 ml

(continuación)

Principios activos y excipientes	Cantidad en mg/ml
Agua para fabricación de inyectables	c.s.a. 1,00 ml
Total	1,00 ml

Forma farmacéutica b.

Principios activos y excipientes	Cantidad en mg/ml
Clorhidrato de tiamina	100 mg
Clorhidrato de piridoxina	100 mg
Cianocobalamina	5 mg
Edetato disódico	0,10 mg
Propilparabeno	0,08 mg
Metilparabeno	0,72 mg
Solución de hidróxido de sodio	0,07 ml
Propilenglicol	0,10 ml
Agua para fabricación de inyectables	c.s.a. 1,00 ml
Total	1,00 ml

- 5 Las etapas para preparar la Unidad 2 para cada una de las 2 presentaciones farmacéuticas a y b son las siguientes:
1. Pesar los componentes de la fórmula.
  2. Añadir propilenglicol en un recipiente de 500 ml.
  3. Agitar y añadir lentamente los conservantes agitando constantemente hasta la disolución total. Cabe mencionar que los conservantes preferidos son propilparabeno y metilparabeno. Sin embargo, la invención no está limitada a ellos y se pueden usar otros conservantes seleccionados por un experto en la materia.
  - 10 4. En un segundo recipiente de 2500 ml, añadir 1000 ml de agua y agitar.
  5. Añadir solución de hidróxido de sodio 1,0 M y agitar incorporando la mezcla.
  - 15 6. Añadir edetato disódico a la mezcla obtenida en la etapa 5 y agitar vigorosamente hasta disolución total.
  7. La mezcla obtenida en la etapa 3 se incorpora a la obtenida en la etapa 5 con agitación constante.
  8. Añadir las vitaminas a la mezcla de la etapa 7 y agitar hasta su disolución total.
  9. Llevar la solución al 95 % del volumen total con agua para inyección.
  - 20 10. Poner a prueba el pH y si es necesario, ajustarlo en un intervalo de 2,5-9,5 con solución de hidróxido de sodio 1,0 N.
  11. Llevar la mezcla al volumen total con agua para inyección.
  12. Una vez se aprueba el producto, filtrar la solución a través de membrana de 0,22 micrómetros.
  13. La solución obtenida se envasa en unidades de 1,0 ml de volumen por carga aséptica.

14. Las unidades se sitúan en sus respectivas cajas.  
 15. El producto se muestrea y se analiza como un producto terminado.

**Ejemplo comparativo 2. Formulación oral**

<b>Ingrediente</b>	<b>Miligramos/unidad</b>
Ketorolaco trometamina	4,25-5,75
Clorhidrato de tiamina (vitamina B1)	42,5-57,5
Clorhidrato de piridoxina (vitamina B6)	42,5-57,5
Cianocobalamina (vitamina B12)	0,85-1,15
Núcleos inertes 24-30	168,8-228,5
Azúcar granulada	17-23
Celulosa microcristalina PH101	42,5-57,5
Almidón de maíz.	12,75-17,75
Aerosil	0,85-1,15
Estearato de Magnesio	2,5-3,5
EDTA	0,025-0,035
Ácido cítrico	0,25-0,35
Opadry	10,2-13,8
Polivinilpirrolidona	2,55-3,45
Agua purificada*	c.s.a.
*Se evapora durante el proceso	

- 5 La siguiente formulación es la realización preferida de la invención.

<b>Ingrediente</b>	<b>Miligramos/unidad</b>
Ketorolaco trometamina	5,0
Clorhidrato de tiamina (vitamina B1)	50
Clorhidrato de piridoxina (vitamina B6)	50
Cianocobalamina (vitamina B12)	1,0
Núcleos inertes 24-30	198,6
Azúcar granulada	20
Celulosa microcristalina PH101	50
Almidón de maíz.	15
Aerosil	1,0
Estearato de Magnesio	3,0
EDTA	0,03
Ácido cítrico	0,30

(continuación)

Ingrediente	Miligramos/unidad
Opadry	12
Polivinilpirrolidona	3,0
Agua purificada*	c.s.a.

Debe mencionarse que los siguientes excipientes pueden sustituir a aquellos descritos en la formulación anterior.

5 La celulosa microcristalina puede sustituirse por lactosa y por cualquier otro excipiente equivalente seleccionado correctamente por un experto en la técnica.

El almidón de maíz puede sustituirse por cualquier otro almidón, tal como el de arroz, el de patata, etc.

El estearato de magnesio puede sustituirse por estearil fumarato de sodio, talco o cualquier otro excipiente equivalente seleccionado correctamente por un experto en la técnica.

10 La polivinilpirrolidona puede sustituirse por hidroxipropilmetilcelulosa o cualquier otro excipiente equivalente seleccionado correctamente por un experto en la técnica.

Opadry puede sustituirse por hidroxipropilmetilcelulosa, Lustre Clear o cualquier otro excipiente equivalente seleccionado correctamente por un experto en la técnica.

Las etapas para el desarrollo de la composición oral son como sigue:

1. Pesar los componentes de la fórmula.
- 15 2. Mezclar en el siguiente orden Avicel, Aerosil, almidón, azúcar, ketorolaco, tiamina y piridoxina, durante un tiempo de 5 minutos en una bolsa de plástico. Agregar estearato de magnesio y mezclar durante aproximadamente 3 minutos más.
3. Pasar por una malla 30 el producto obtenido en la etapa 2.
4. Disolver: ácido cítrico, EDTA, PVP y cianocobalamina en agua.
- 20 5. Agregar las esferas (núcleos inertes) al equipo Glatt GPCG 1.1
6. Agregar la mezcla de polvos obtenida en el punto 3 al dosificador de polvos (equipo Glatt GPCT).
7. Abrir la corriente de fluidización y manteniendo el plato del rotor girando, agregar el polvo de la etapa 6 con una aspersion simultánea del líquido preparado en la etapa 4. Usar el sacudidor de filtros en modo asincrónico.
- 25 8. Detener el flujo de aire y el equipo. Agitar los filtros permitiendo que todo el polvo adherido a ellos caiga sobre el material procesado.
9. Reiniciar el proceso de adhesión de polvo sobre las esferas, usando el disco giratorio y la aspersion del líquido incorporando el material desprendido de los filtros.
10. Repetir los pasos 9 y 10 hasta que no se observe ninguna caída de polvo mientras se agitan los filtros.
- 30 11. Preparar la dispersión de Opadry al 12 % en agua.
12. Aplicar en rotoprocess la dispersión de Opadry.
13. Pasar las esferas a través de una malla número 12 y eliminar el polvo fino no adherido a las esferas.

**Ejemplo 3: estudio de pruebas de factibilidad de la composición con respecto a soluciones fisiológicas farmacéuticamente aceptables.**

35 A la composición farmacéutica de ketorolaco/complejo-B se le realizaron pruebas de compatibilidad en combinación con soluciones fisiológicas farmacéuticamente aceptables.

Las soluciones utilizadas fueron dextrosa al 5 %, solución Hartmann y solución de cloruro de sodio al 0,9 %.

Se mezclaron una unidad de ketorolaco y una unidad de complejo-B en 100 ml de cada una de las soluciones fisiológicas, se midió la concentración del ketorolaco y de las vitaminas del complejo-B y también su pH a diferentes tiempos (0, 3, 4, 6, 8, 24 horas); los resultados muestran que el producto estaba estable en dichas soluciones fisiológicas; estando las concentraciones de ketorolaco y complejo-B dentro de la especificación 90 %-110 %. Las soluciones tenían un pH de  $4,3 \pm 0,5$ , mostrando estabilidad en cada una de las soluciones fisiológicas empleadas en cada punto temporal.

**Ejemplo 4: estudio preclínico uno**

Metodología: los autores de la presente invención trabajaron con cinco grupos de ocho ratas cada uno.

El efecto antinociceptivo se evaluó mediante el modelo de estimulación térmica en la pata de la rata.

10 Sustancias empleadas: solución salina, carragenina produciendo efecto nociceptivo (dolor), ketorolaco, riboflavina y complejo-B (vitaminas B1, B6 y B12).

Para la curva dosis-respuesta, cada grupo recibió una dosis de ketorolaco de tal modo que se administraron 0,32, 1, 1,8, 3,2 y 10 mg/kg de peso por vía oral. Se midió el efecto antinociceptivo durante 6 horas.

15 Se trazaron curvas de tiempo de latencia (el tiempo que tarda la rata antes de mover su pata evitando el dolor) en función del tiempo.

Se empleo solución salina como solución de control negativo (estableciendo el nivel basal) y carragenina produciendo un efecto sensibilizador (inflamación).

20 Se evaluó el efecto antinociceptivo de ketorolaco, de complejo-B en las siguientes proporciones 100:100:1 de B1, B6 y B12 (respectivamente), de riboflavina, de la combinación de ketorolaco y complejo-B y de las combinaciones de ketorolaco y riboflavina.

Se administró lo siguiente: riboflavina (sola), ketorolaco (solo), complejo-B (solo), combinación de ketorolaco y riboflavina y combinación de ketorolaco y complejo-B.

**Resultados:**

25 Con el fin de evaluar la interacción entre el ketorolaco y el complejo-B se hicieron isobogramas utilizando los valores de las DE25 (dosis efectivas) obtenidos de las curvas de dosis-respuesta de los fármacos administrados solos o combinados. La diferencia estadística entre el punto de efecto aditivo teórico y el punto experimental obtenido se evaluó mediante una prueba de "t" de Student.

30 Después de la administración de solución salina isotónica y de carragenina los autores de la presente invención pueden observar claramente como se produce una sensibilización muy importante en las ratas que reciben carragenina, ya que el tiempo de latencia disminuye considerablemente.

Las Figuras 1, 2 y 3 muestran las curvas de dosis-respuesta para ketorolaco, complejo-B y riboflavina (respectivamente). En los resultados anteriores, los autores de la presente invención pueden observar que en todos los casos existió una respuesta dependiente de la dosis.

35 Particularmente, la Figura 1 muestra la curva dosis-respuesta del ketorolaco en el modelo de estimulación térmica en la pata de la rata. El efecto está expresado como el área bajo la curva de latencia como una función del tiempo (eje Y) y el eje X indica las dosis de ketorolaco en mg/kg.

40 Particularmente, la Figura 2 muestra la curva dosis-respuesta del complejo-B (vitaminas B1, B6 y B12 en una proporción 100:100:1) en el modelo de estimulación térmica en la pata de la rata. El efecto está expresado como el área bajo la curva de la latencia como una función del tiempo (eje Y) y el eje X representa la dosis de complejo-B en mg/kg.

45 Particularmente, la Figura 3 muestra la curva dosis-respuesta de la riboflavina en el modelo de estimulación térmica en la pata de la rata. El efecto está expresado como el área bajo la curva de la latencia como una función del tiempo (eje Y) y el eje X representa la dosis de riboflavina en mg/kg. Cada barra corresponde a un promedio de 8 animales  $\pm$  el error estándar.

50 Cuando se puso a prueba la combinación de ketorolaco y complejo-B se observó un efecto dosodependiente y ello alcanzó los niveles del control de solución salina (ratas que no recibieron carragenina) indicando un sorprendente e importante efecto antinociceptivo, es decir un importante efecto de disminución del dolor (véase Figura 4). Por otra parte, la administración de ketorolaco combinado con riboflavina también produjo un efecto dosodependiente.

Particularmente, la Figura 4 muestra una curva dosis-respuesta del ketorolaco combinado con el complejo-

B (vitaminas B1, B6 y B12 en una proporción 100:100:1) en el modelo de estimulación térmica en la pata de la rata. El efecto está expresado como el área bajo la curva de la latencia como una función del tiempo (eje Y) y las dosis de ketorolaco-complejo-B en mg/kg.

- 5 En particular, la Figura 5 presenta la curva dosis-respuesta del ketorolaco combinado con riboflavina en el modelo de estimulación térmica en la pata de la rata. El efecto está expresado como el área bajo la curva de la latencia en función del tiempo (eje Y) y el eje X representa las dosis de ketorolaco-riboflavina en mg/kg.

#### Conclusiones:

- 10 En base a lo que se mencionó anteriormente, se observa el objeto de este estudio, un efecto antinociceptivo, en ketorolaco, en complejo-B, en riboflavina y en combinación ketorolaco-complejo-B y en combinación ketorolaco-riboflavina.

Al asociar tanto el ketorolaco con las vitaminas del complejo-B como el ketorolaco con la riboflavina, se observó que existe una interacción aditiva en ambos casos.

- 15 Sin embargo, en el caso de la combinación de ketorolaco con complejo-B hubo una reducción a la mitad de la dosis requerida. Esto significa que a pesar de que no es de significancia estadística está bastante claro que se requiere una cantidad más baja de ketorolaco y vitaminas produciendo un mismo efecto antinociceptivo que el que se tiene con dosis conocidas de ketorolaco.

- 20 De este estudio se desprende que la administración de la combinación de ketorolaco y complejo-B reduce considerablemente las dosis necesarias, pues se alcanza un efecto antinociceptivo, con la consiguiente reducción de la probabilidad de producir eventos adversos.

#### Ejemplo 5: estudio preclínico 2

Se trabajó con cinco grupos de ocho ratas cada uno. El efecto de antinocicepción se evaluó mediante la prueba de la formalina (50  $\mu$ l al 1 %), las ratas se colocan en una cámara de observación de material acrílico. La conducta nociceptiva se evaluó en base al número de sacudidas de la pata inyectada.

- 25 Sustancias empleadas: solución salina, formalina (produce efecto nociceptivo), ketorolaco, riboflavina y complejo-B (vitaminas B1, B6 y B12).

Para la curva dosis-respuesta, cada grupo recibió una dosis de ketorolaco de 0,32-10 mg/kg, 6,25-100 mg/kg de riboflavina, 56-316 mg/kg de complejo-B, combinación ketorolaco-complejo-B y combinaciones ketorolaco-riboflavina.

- 30 Se midió el efecto antinociceptivo durante sesenta minutos. La conducta nociceptiva inducida por formalina presenta un comportamiento bifásico. Fase aguda o inicial de 0 a 10 minutos y fase tónica de 15 a 60 minutos.

Se trazaron curvas del número de sacudidas contra el tiempo y se obtuvo el área bajo la curva (ABC) de la segunda fase, utilizando el procedimiento del trapecioide.

- 35 La curva dosis-respuesta de cada compuesto se trazó como el tanto por ciento del efecto máximo posible.

Se evaluó el efecto antinociceptivo del ketorolaco, del complejo-B en proporciones 100:100:1 de B1, B6 y B12 (respectivamente), de la riboflavina, así como de las combinaciones de ketorolaco-complejo-B y ketorolaco-riboflavina.

- 40 Los resultados se procesaron estadísticamente por la prueba t de Student y un valor significativamente menor que el valor aditivo teórico de la dosis efectiva ( $p < 0,05$ ) se consideró como un indicador de interacción sinérgica.

Se empleó solución salina como solución de control negativo (nivel basal).

Administración: riboflavina (sola), ketorolaco (solo), complejo-B (solo), combinación ketorolaco-riboflavina y combinación ketorolaco-complejo-B.

- 45 **Resultados:**

La administración de formalina produjo efecto nociceptivo.

En la figura 6, se observa la evaluación del efecto anti-nociceptivo al administrar ketorolaco, riboflavina y complejo-B. Se ilustran las curvas dosis-respuesta y se aprecia que hay una respuesta dependiente de la dosis. El efecto está expresado como el área bajo la curva de latencia como una función del tiempo; las

barras son el promedio  $\pm$  error estándar de la media (EEM) de al menos 8 animales, donde el \* significa la diferencia significativa respecto del grupo control ( $p < 0,005$ ) determinada mediante ANOVA unidireccional seguida de la prueba de Turkey. Esta prueba permite obtener la diferencia entre las medias de cada grupo, con respecto al control, con sus respectivos intervalos de confianza.

5 Con la administración de complejo-B se observó un decrecimiento en el número de sacudidas dependientes de dosis durante la fase dos, alcanzando un efecto máximo del 29 % (DE25 238,3  $\pm$  33,0 mg/kg). Además, la administración de riboflavina (6,25–100 mg/kg) y ketorolaco (0,32–10 mg/kg) redujeron con un efecto dependiente de la dosis, el número de sacudidas, alcanzando un efecto máximo del 33 % (DE25 39,8  $\pm$  7,1 mg/kg) para riboflavina y del 36 % (DE25 2,1  $\pm$  0,5 mg/Kg) para ketorolaco.

10 En la figura 7 se muestra la evaluación del efecto anti-nociceptivo tras la administración de ketorolaco y riboflavina, así como de ketorolaco y complejo-B. La co-administración de ketorolaco y vitamina riboflavina, así como la de ketorolaco y complejo-B mostró un efecto antinociceptivo dosodependiente en la segunda fase de la prueba de formalina.

15 En la figura 8 los isoblogramas muestran el efecto aditivo de la combinación de ketorolaco y riboflavina, así como la interacción sinérgica de la combinación de ketorolaco y complejo-B. La combinación de ketorolaco y complejo-B mostró una interacción sorprendentemente sinérgica en los isoblogramas, mientras que la combinación de ketorolaco y riboflavina mostró un efecto aditivo.

20 Las barras horizontales y verticales indican el EEM, la línea que une el eje de las X con el eje de las Y representa la línea de aditividad teórica. El punto a la mitad de la línea (T) representa el punto de aditividad teórico calculado de las DE25 de ambos fármacos. El punto (E) debajo de la línea de aditividad teórica es el punto experimental, que es de naturaleza aditiva para la combinación ketorolaco-riboflavina y de naturaleza sinérgica para la combinación ketorolaco-complejo-B.

25 El valor teórico estimado de la combinación de ketorolaco y complejo-B fue significativamente más alto que el valor de la DE25 experimental obtenido. En la combinación de ketorolaco y riboflavina no hubo diferencia estadística respecto al valor teórico.

### Conclusiones:

Los agentes empleados muestran un efecto anti-nociceptivo.

Se demostró que el ketorolaco, la riboflavina y el complejo-B son capaces de reducir el dolor inflamatorio.

30 Los autores de la presente invención pueden observar sorprendentemente en los isoblogramas que la combinación de ketorolaco y complejo-B muestra una interacción sinérgica, el efecto es mayor que la suma de los efectos de cada agente administrado por sí solo, mientras que la combinación de ketorolaco y riboflavina muestra un efecto aditivo (el efecto es equivalente a la suma del efecto de cada agente administrado solo), que es el efecto más comúnmente observado.

### Ejemplo 6: estudio clínico

35 En un estudio con diez pacientes post-operadas de cesárea con evolución post-quirúrgica normal sin patología de base y sin ningún antecedente de alergia a los componentes de la formulación.

Una dosis de ketorolaco (15 mg) y complejo-B (100 mg de vitamina B1, 100 mg de vitamina B6 y 5 mg de vitamina B12), se administró intramuscularmente a las pacientes

40 Las diez pacientes mostraron una mejoría contra el dolor a los 30 minutos y pudieron trasladarse desde el quirófano hasta una habitación general en el hospital, no hubo ninguna reacción de irritación local en las pacientes causada por la composición.

Los resultados de los estudios clínicos revelan la existencia de un efecto sinérgico logrado con esta composición.

45 Cualquier persona experta en el campo de la técnica de la presente invención puede ser capaz de llevar a cabo modificaciones no descritas en la presente solicitud. Sin embargo, si cualquier cambio necesitase de la materia objeto reivindicada en las siguientes reivindicaciones, en ese caso dicha composición estará incluida dentro del alcance de la invención.

**REIVINDICACIONES**

1. Una composición farmacéutica para administración parenteral **caracterizada por** comprender las dos unidades de solución parenteral siguientes:

Unidad 1

<b>Principios activos y excipientes</b>	<b>Cantidad en mg/ml</b>
Ketorolaco trometamina	2,0 a 30,0 mg
Alcohol etílico 96 °GL	85 a 115 mg
Fosfato dibásico de sodio anhidro	28,5 a 38,5 mg
Ácido cítrico	1,1 a 1,5 mg
Agua para fabricación de inyectables	c.s.a. 1,0 ml
Total	1,00 ml

5

donde el pH de la solución es 7,5 a 9,5; y

Unidad 2

<b>Principios activos y excipientes</b>	<b>Cantidad en mg/ml</b>
Clorhidrato de tiamina	15 a 250 mg
Clorhidrato de piridoxina	15 a 250 mg
Cianocobalamina	0,1 a 10mg
Edetato disódico	0,08 a 0,115 mg
Propilparabeno	0,068 a 0,092 mg
Metilparabeno	0,52 mg a 1,08 mg
Solución de hidróxido de sodio	0,06 ml a 0,08ml
Propilenglicol	0,085 ml a 0,15 ml
Agua para fabricación de inyectables	c.s.a. 1,0 ml
Total	1,0 ml

donde el pH de la solución es 2,5 a 4,5;

10 en la que las unidades primera y segunda son mezcladas para formar una composición en solución, con un pH final de 3,5 a 5,5.

FIGURA 1

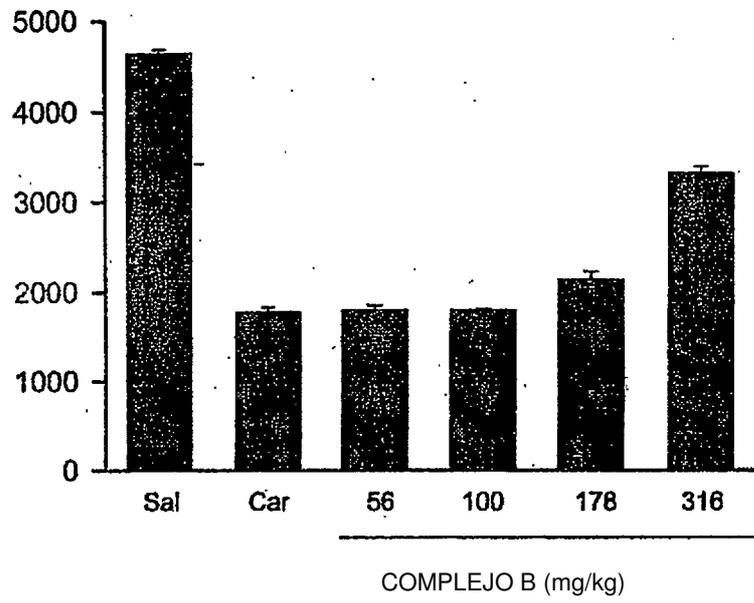


FIGURA 2

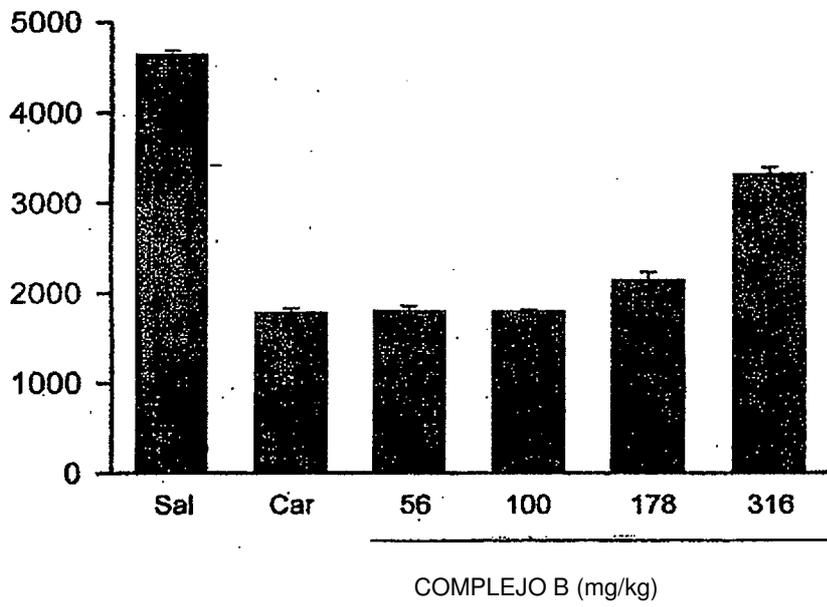


FIGURA 3

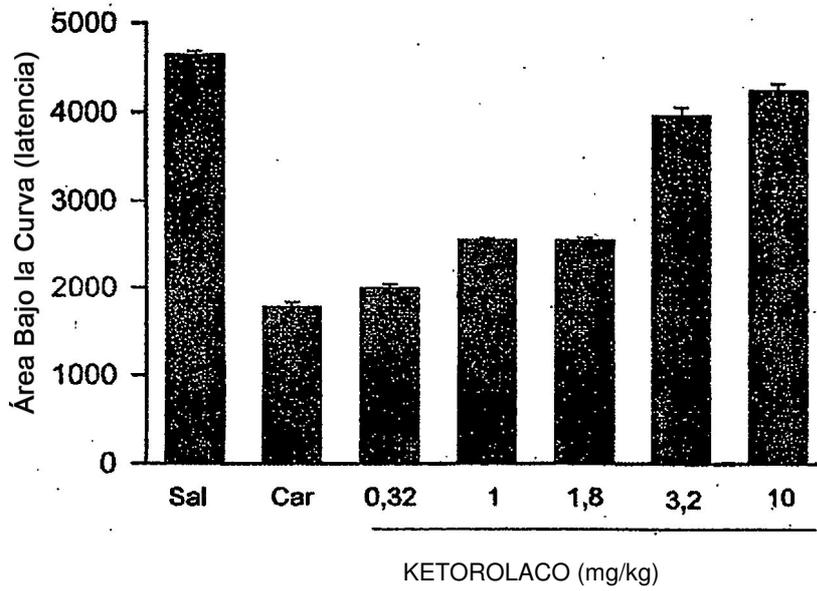


FIGURA 4

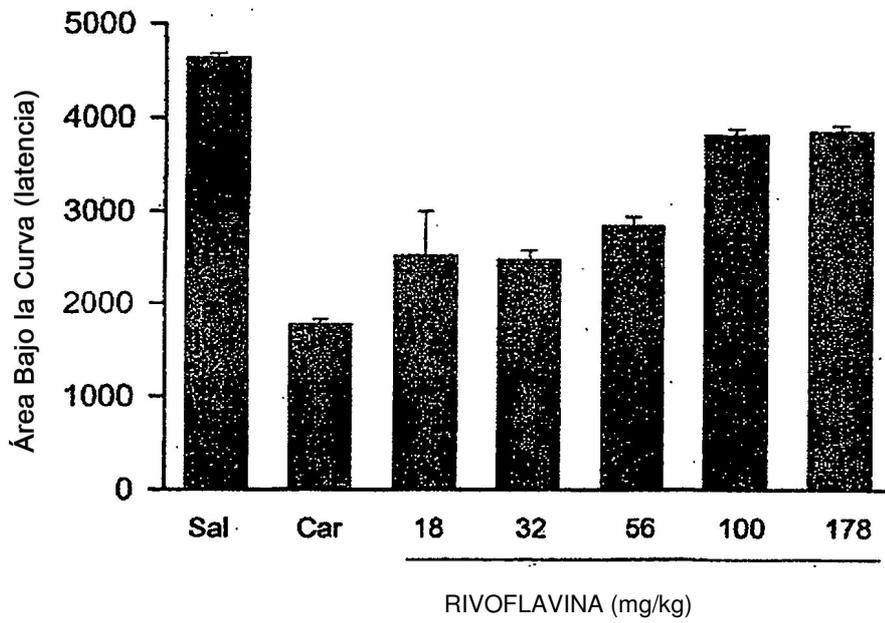


FIGURA 5

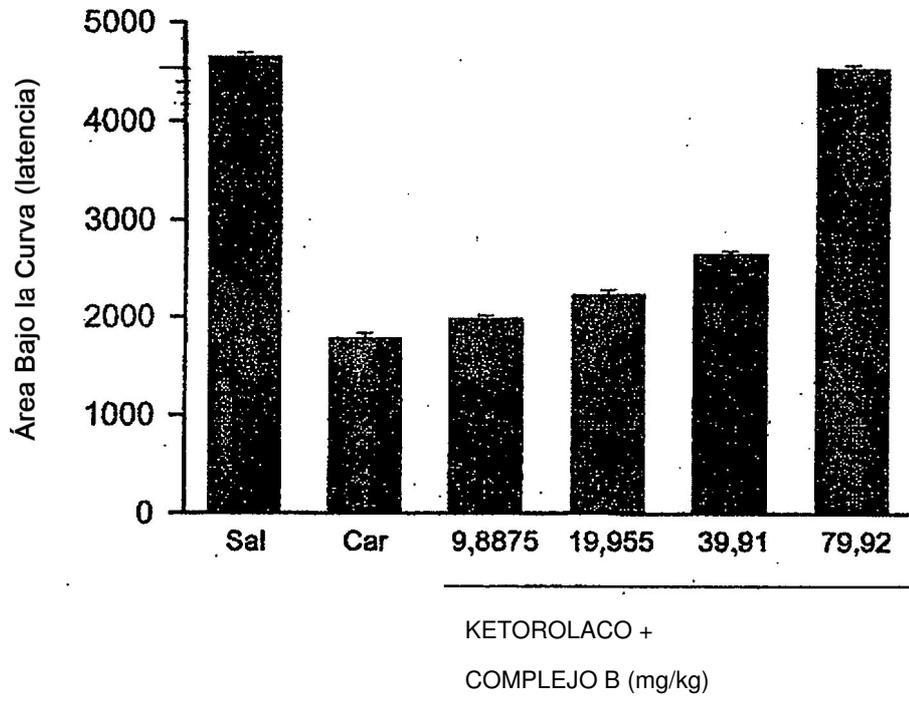


FIGURA 6

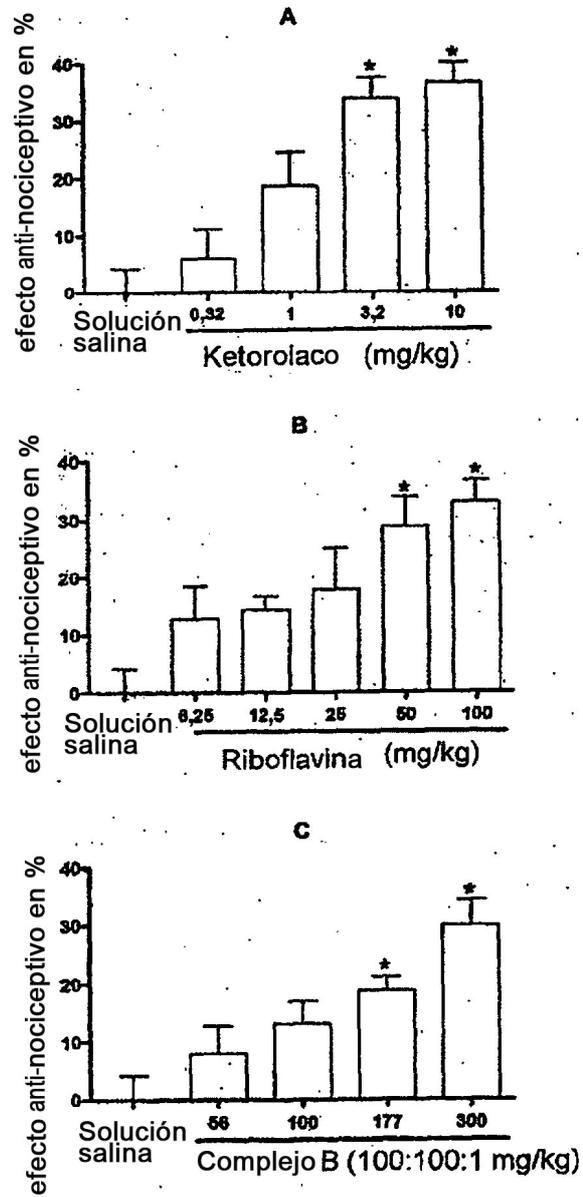


FIGURA 7

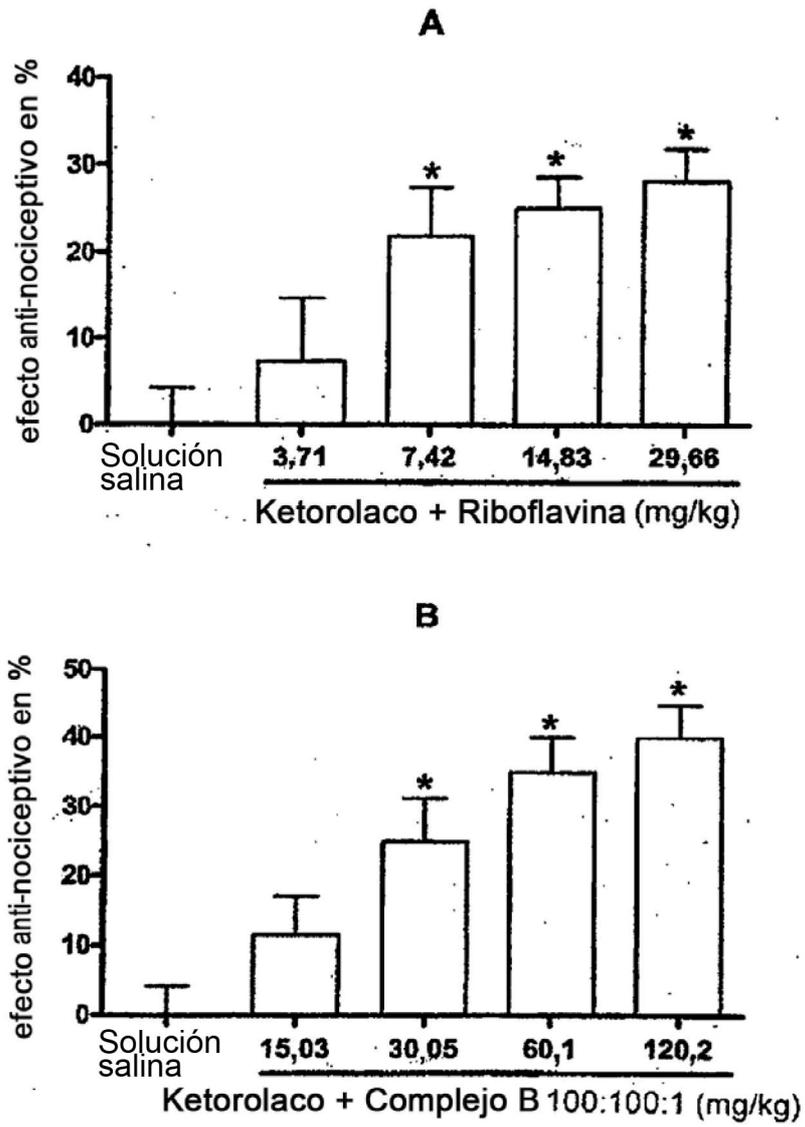
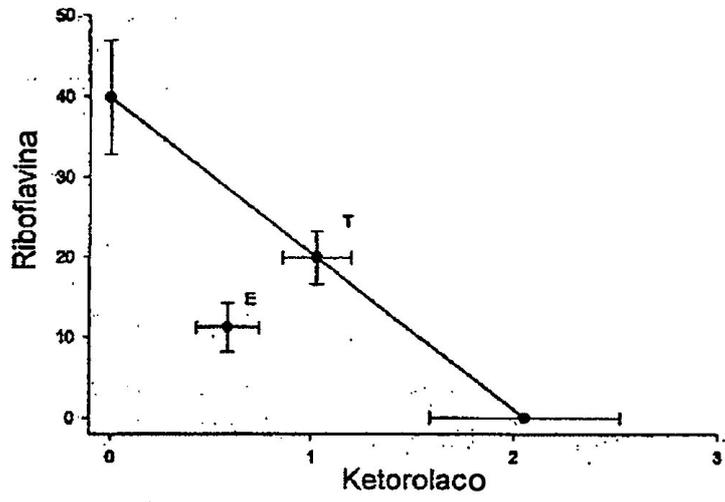


FIGURA 8

A



B

