

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 526 359**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01) **A61K 31/4415** (2006.01)
A61K 9/16 (2006.01)
A61K 9/24 (2006.01)
A61K 9/48 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61K 9/50 (2006.01)
A61K 31/405 (2006.01)
A61K 31/407 (2006.01)
A61K 31/51 (2006.01)
A61K 31/714 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.03.2009 E 09717937 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.09.2014 EP 2255803**

54 Título: **Formulación galénica oral que comprende ketorolaco y vitaminas del complejo B, en la que la vitamina B6 se encuentra en una capa externa separada del resto de principios activos**

30 Prioridad:

07.03.2008 MX 2008003230

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
09.01.2015

73 Titular/es:

LABORATORIOS SENOSIAIN, S.A. DE C.V.
(100.0%)
Andres Bello 45-10 Col. Chapultepec Polanco
Distrito Federal 11560, MX

72 Inventor/es:

SENOSIAIN AGUILAR, JUAN AURELIO;
GARCÍA SALGADO LÓPEZ, E. RAÚL;
ARZOLA PANIAGUA, M. ANGÉLICA y
BARRANCO HERNÁNDEZ, GUSTAVO

74 Agente/Representante:

FERNÁNDEZ PRIETO, Ángel

Observaciones :

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

ES 2 526 359 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).

DESCRIPCION

Formulación galénica oral que comprende ketorolaco y vitaminas del complejo B, en la que la vitamina B6 se encuentra en una capa externa separada del resto de principios activos

5 Campo de la Invención

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica oral sólida que comprende la combinación de Ketorolaco y Complejo B, compuesto, entre otros, de tiamina piridoxina y cianocobalamina (vitaminas B1, B6 y B12, respectivamente) y/o sus sales farmacéuticamente aceptables, adicionalmente, vehículos y/o excipientes farmacéuticamente aceptables; el proceso de fabricación de la composición y el uso de dicha composición con actividad terapéutica sinérgica, indicada para el tratamiento de dolor de moderado a severo o neuralgias de diversa localización.

Antecedentes de la invención

El tratamiento del dolor de origen inflamatorio requiere el uso de diferentes estrategias, entre ellas, el uso de agentes anti-inflamatorios no esteroideos (AINE's). Sin embargo, dependiendo de la magnitud del dolor, el solo uso de AINEs no es capaz de controlar el dolor de manera satisfactoria, y adicionalmente, pueden aparecer con el uso crónico de estos agentes eventos adversos importantes, sobre todo el daño gástrico, úlceras gástricas (Gambero et al., 2005).

Para la presente invención se desarrolló una formulación oral estable y eficaz, con menos efectos adversos, donde coexisten, un analgésico reconocido por su eficacia terapéutica (ketorolaco) y Complejo B, compuesto por tiamina (vitamina B1), piridoxina (vitamina B6) y/o cianocobalamina (vitamina B12). Dadas las interacciones fisicoquímicas que se presentan entre los principios activos de la presente invención, se dificulta crear una composición farmacéutica por simple asociación de los principios activos.

El ketorolaco trometamina, (+-)-5(benzoil)-2,3-dihidro-1N-pirrolizina-1-ácido carboxílico tris hidroximetilaminometano, es un analgésico antiinflamatorio no esteroide (AINE), altamente soluble en agua, con un pH de neutro hasta ligeramente básico de 9,0, punto de fusión de 160 a 161°C.

Ketorolaco actúa sobre la enzima ciclooxigenasa II que interviene en el proceso inflamatorio y doloroso, con vida media plasmática de 4 a 6 horas. Mas del 99% se haya unido a proteínas y alrededor del 90% se excreta sin cambios en la orina, el restante es excretado en las heces.

En estudios clínicos, se ha demostrado que el ketorolaco es un analgésico potente (semejante a un analgésico del tipo opiáceo) y eficaz, útil en el tratamiento del dolor de moderado a severo.

Adicionalmente a su efecto analgésico, es un antipirético moderado y, en comparación con los analgésicos opiáceos, no produce los efectos adversos de éstos como: náuseas, vómito, sedación o tolerancia. El ketorolaco es un analgésico con acción periférica que no interfiere con la unión de los opiáceos y no exacerba la sedación o depresión respiratoria relacionada con el uso de los mismos.

La dosis orales habituales de ketorolaco van desde 10mg hasta 30mg tres a cuatro veces al día, dosis que puede aumentar dependiendo de la forma farmacéutica, severidad y tipo de dolor.

En la presente composición se emplean vitaminas del Complejo B, éstas pueden ser hidrosolubles y liposolubles, presentan un pH de entre 3,0 y 5,0; son muy sensibles a la luz y al medio ambiente en general. En esta invención se emplean las vitaminas B1, B6 y/o B12, vitaminas hidrosolubles y su empleo no limita el uso de otras vitaminas que forman parte del Complejo B.

La tiamina (vitamina B1) es parte de una coenzima que participa en las reacciones metabólicas de grasas y carbohidratos, normaliza las funciones del sistema nervioso, cardiovascular y digestivo.

La piridoxina (vitamina B6) promueve el metabolismo de grasas y proteínas a aminoácidos y estimula la actividad fagocitaria de los glóbulos blancos.

La cianocobalamina (vitamina B12) ayuda a formar ácidos nucleicos, contribuye al funcionamiento normal de los glóbulos rojos y ayuda a mantener en buen estado funcional las células nerviosas.

El Complejo B (vitaminas B1, B6 y/o B12) tiene múltiples aplicaciones terapéuticas, tales como: deficiencias vitamínicas, en estado pre o postoperatorio, neuritis, polineuritis, diarrea crónica, poli neuropatías y encefalopatías de Wernicke, entre otras actividades terapéuticas.

Por las características del ketorolaco y de las vitaminas del complejo B, al asociarlas en una composición farmacéutica oral se presentan problemas de incompatibilidad ya que se presentan reacciones químicas que promueven la degradación de los principios activos ketorolaco y las vitaminas del complejo B, provocando que la formulación no cumpla con el requisito de estabilidad y, por ende, con el efecto terapéutico deseado.

Para la presente invención se comprobó experimentalmente que al combinar ketorolaco con vitaminas del complejo B, el ketorolaco modifica sus propiedades fisicoquímicas. Particularmente al combinarlo con piridoxina (vitamina B6), se presenta una mayor inestabilidad de la formulación, siendo esta vitamina la que en mayor medida provoca la degradación de ketorolaco en la asociación farmacéutica.

La coexistencia en una misma unidad de dosis de ketorolaco con vitaminas del complejo B por una simple asociación no es posible, dada la degradación que se puede presentar debido a las propiedades fisicoquímicas particulares de los principios activos.

Actualmente, se sabe que una de las terapias utilizadas en el postoperatorio inmediato para tratar el dolor es el uso de analgésicos combinados con opiáceos como lo describe el documento de patente N° PA/a/2002/010828. Se refiere a una composición farmacéutica en cápsulas que comprende la asociación de un analgésico antiinflamatorio no esteroide (AINE), que es ketorolaco y un opiáceo, que es tramadol, utilizado para el tratamiento del dolor.

La desventaja de la composición anterior se relaciona con los efectos adversos del opiáceo tramadol, la restricción de uso de opiáceos se encuentra asociada a los efectos secundarios, siendo los principales la presencia de: prurito, náuseas, vómito, retención urinaria, estreñimiento, íleo paralítico, potencialmente depresión respiratoria, sedación, tolerancia, ansiedad, síndrome de abstinencia y/o depresión respiratoria.

En el estado de la técnica existen combinaciones de analgésicos con piridoxina (vitamina B6), como lo describe el documento de patente WO/1999/053928. En dicho documento se revela un método para aliviar condiciones inflamatorias en pacientes que sufren de hipertensión y que son tratados con un AINE. La composición relacionada comprende la administración, junta o separada, de un AINE y vitaminas B6, en concreto se mencionan las combinaciones de diclofenaco, indometacina y acetilsalicilato con vitamina B6. Cabe aclarar que aunque en este documento se menciona de forma general el ketorolaco, no existe evidencia experimental en el documento WO/1999/053928 de la combinación de ketorolaco con vitamina B6.

A su vez, la patente US 4.564.614, se refiere a una composición farmacéutica antiinflamatoria útil para el tratamiento de padecimientos gástricos o úlceras gástricas. Dicha composición contempla la unión directa de piroxicam y piridoxina (vitamina B6) en una formulación oral de tabletas. A diferencia de la presente invención, la indicación terapéutica es diferente y las características fisicoquímicas del AINE utilizado. Por lo tanto, dicho antecedente no contempla las posibles interacciones entre un AINE y alguna de las vitaminas del complejo B.

La solicitud de patente PA/a/2006/004020 se refiere a composiciones farmacéuticas de ketorolaco y Complejo B con actividad terapéutica en el tratamiento del dolor de moderado a severo y al proceso de obtención de dichas composiciones. Dicha invención revela una formulación inyectable y su proceso de obtención, así como una formulación farmacéutica en cápsulas con microesferas recubiertas, donde el objetivo era mantener la vitamina B12 protegida y aislada de las interacciones fisicoquímicas del resto de los principios activos de la formulación, ya que es una vitamina inestable y la que se incluye en menor cantidad en la formulación.

La presente invención, a diferencia de la solicitud de patente PA/a/2006/004020, se refiere únicamente a composiciones orales de ketorolaco y Complejo B donde se logra que coexistan ketorolaco trometamina y Complejo B en una misma unidad de dosis. Se contienen los principios activos en compartimientos independientes y separados utilizando un número reducido de excipientes lo que mejora los tiempos y costes de operación, la estabilidad se logra sin el empleo de un sistema de protección por medio de amortiguadores buffer o antioxidantes (como el ácido cítrico) empleados típicamente en las formulaciones farmacéuticas. En la presente invención vitamina B6 es aplicada como parte de la capa externa.

Actualmente, existen formulaciones de combinaciones farmacéuticas que comprenden un AINE (diclofenaco, meloxicam o ketoprofeno) y Complejo B (vitamina B1, B6 y B12) o, un AINE como ketorolaco combinado con el opiáceo tramadol. Para estas formulaciones los efectos adversos que se pueden presentar son de diversa índole y severidad.

Las formulaciones de diclofenaco, indicadas para tratar el dolor a corto plazo, una vez en el organismo presentan el efecto de la primera etapa de absorción metabólica, esto conlleva alcanzar el máximo de concentración plasmática en un mayor tiempo en comparación con ketorolaco que no presenta el efecto de la primera etapa metabólica y su absorción es inmediata.

Para el caso de la formulación oral de ketoprofeno con Complejo B, se administran de 200mg a 300mg por día, siendo la vida media de ketoprofeno de aproximadamente 1 a 3 horas. Cuando se administra con alimentos, la

absorción se hace más lenta, lo que resulta en un retraso y reducción del pico de concentración (C_{max}). La administración de ketoprofeno y Complejo B a las dosis habituales mencionadas pueden presentar cefalea, confusión, rash cutáneo, náuseas, vómito e irritación gástrica, ocasionalmente puede causar síndrome de Stevens-Johnson.

Para el caso de la formulación oral de meloxicam con Complejo B su principal efecto terapéutico es antiinflamatorio, con una indicación terapéutica diferente a la de la presente invención.

Por otra parte, al llevar un régimen de tratamiento del dolor con AINE's se recomienda realizar una estrecha vigilancia en los pacientes que padecen de trastornos gastrointestinales o con historial que sugiera la presencia de úlcera gástrica o intestinal, con menor incidencia pueden presentarse: síndrome de Stevens-Johnson, síndrome de Lyell, eritrodermia (dermatitis exfoliativa), alopecia, reacciones de fotosensibilidad, púrpura y en algunos casos reacciones alérgicas.

En el caso de tratamiento del dolor, con un AINE combinado con analgésico opiáceo como es tramadol, su uso es más delicado, ya que su uso prolongado puede causar lesiones gástricas, se puede presentar somnolencia, cefalea, náuseas, tolerancia, ansiedad, efecto de abstinencia, problemas respiratorios, sedación, confusión e incluso resistencia y tolerancia.

Por lo antes descrito, es conveniente contar con una formulación farmacéutica que atienda los padecimientos de dolor de moderado a severo sin que provoque los efectos adversos propios de los AINE's. La formulación oral de la presente invención de ketorolaco y complejo B esta dirigida a atender padecimientos de dolor de moderado a severo y neuralgias de diversa localización con un menor riesgo de padecer efectos adversos, al utilizarse una dosis menor de Ketorolaco a la habitual terapéutica.

A diferencia de las formulaciones de diclofenaco, ketoprofeno, tramadol y combinación de los mismos con Complejo B, la presente invención, por su efecto sinérgico y el uso de ketorolaco en una dosis menor a la habitual terapéutica, no presenta los efectos adversos que estas composiciones, además cabe resaltar que se puede incrementar el tiempo de tratamiento si es necesario y se obtiene un efecto mayor o se logra mantener el efecto terapéutico analgésico contra dolores de moderados a severos y neuralgias de diversa localización.

En la presente invención se logra la coexistencia de los activos en una misma unidad de dosis, al lograr aislar los activos del contacto directo mediante su inclusión en compartimientos separados. En la composición de la presente invención se identificó que la vitamina B6 en presencia de ketorolaco muestra mayor reacción de oxidación, por lo que se desarrolló un sistema de compartimientos separados previniendo la formación de estas interacciones.

Un diseño de la composición de comprimidos en tabletas consiste en aislar ketorolaco, vitamina B1, vitamina B12, vehículo de compresibilidad, aglutinante diluyente, antiestático, lubricante, plastificante y desintegrante en un primer compartimiento. Sobre éste se adiciona una cubierta o capa aislante que se compone de un polímero de recubrimiento que le confiere protección y que corresponde al segundo compartimiento. Seguidamente se adiciona la piridoxina y polímero ligante aglutinante formando un tercer compartimiento. Finalmente puede o no adicionársele una cubierta final con un polímero de recubrimiento y acabado final, dicho polímero le proporciona color y brillo así como protección de una posible fotólisis y/o hidrólisis.

Una forma de realización preferente de la presente invención es el uso de 5mg o menos de la dosis habitual de ketorolaco (10mg), debido a esto es posible que la formulación de la presente invención origine menores efectos adversos que las formulaciones convencionales ya existentes que contienen un fármaco AINE.

La presente formulación hace más fácil su administración para personas que no desean o no pueden recibir tratamiento de administración parenteral, como son los pacientes postoperatorios, personas de la tercera edad u otros, ya que es un comprimido de pequeño tamaño, de no más de medio centímetro de diámetro.

Breve descripción de los dibujos

Las figuras adjuntas ilustran el comportamiento de los medicamentos.

En la figura 1 se muestra el curso temporal de la escala visual análoga (AVS) después de la administración de diclofenaco-vitaminas B (círculos negros) y ketorolaco-vitaminas B (círculos blancos) cada ocho horas.

En la figura 2 se muestra el curso temporal de las primeras ocho horas de la escala visual análoga (AVS) en pacientes que recibieron diclofenaco-vitamina B (círculos negros) y ketorolaco-vitamina B (círculos blancos).

En la figura 3 se muestra el área bajo la curva (AUC) de 24 horas del curso temporal de la escala visual análoga. Los datos se expresan como el promedio $\pm$ el error estándar.

En la figura 4 se muestra el Área bajo la curva (AUC) de 8 horas del curso temporal de la escala visual análoga. Los datos se expresan como el promedio $\pm$ el error estándar.

Descripción de la invención

El reto al que se enfrentó el desarrollo de la presente invención es la obtención de una composición farmacéutica oral estable, segura y con eficacia terapéutica en una misma unidad de dosis que incluye fármacos que son fisicoquímicamente incompatibles entre sí como lo son el ketorolaco y Complejo B, con una marcada disminución de tiempos de operación y uso de excipientes.

Existen formulaciones orales de monofármacos de ketorolaco y formulaciones que contienen complejo B, con lo que se podría pensar que es posible realizar una composición por la simple mezcla de estas composiciones. Sin embargo, esto no es posible, ya que existen una serie de interacciones fisicoquímicas que se presentan al contener directamente estos principios activos.

El ketorolaco por sus características fisicoquímicas presenta mayor estabilidad en solución en un medio básico, en un rango de pH entre 7,0 y 9,5. El Complejo B presenta mayor estabilidad en un pH ácido en un rango entre 3,0 y 5,0. Estas características de los activos dificulta el proceso de fabricación de la composición farmacéutica sin afectar la estabilidad de cada uno de ellos. Al realizar una combinación simple en solución de ketorolaco-Complejo B, se muestra de manera evidente inestabilidad física y degradación de los activos, se presenta turbidez, formación de precipitado y pH ácido entre 3,5 y 5,0, que es un pH desfavorable a la estabilidad de ketorolaco.

En la presente invención se logra la coexistencia de los activos en una misma unidad de dosis, al lograr aislar los activos del contacto directo mediante su inclusión en compartimientos separados. Estas formulaciones se pueden presentar en comprimidos o núcleos recubiertos.

Un diseño de la composición de comprimidos en tabletas consiste en aislar ketorolaco, vitamina B1, vitamina B12, vehículo de compresibilidad, aglutinante diluyente, antiestático, lubricante, plastificante y desintegrante en un primer compartimiento. Sobre este se adiciona una cubierta o capa aislante que se compone de un polímero de recubrimiento que le confiere protección y que corresponde al segundo compartimiento. Seguidamente se adiciona la piridoxina y polímero ligante aglutinante formando un tercer compartimiento. Finalmente puede o no adicionársele una cubierta final con un polímero de recubrimiento y acabado final, dicho polímero que le proporciona color y brillo, así como protección de una posible fotólisis y/o hidrólisis.

Uno de los principales usos de los excipientes poliméricos en las formulaciones farmacéuticas sólidas es la de ofrecerles protección tanto para otros procesos de fabricación, (por ejemplo recubrimientos o compresión) o de factores externos como son humedad y luz, entre otros. Sin embargo, en la presente invención es importante resaltar que en esta formulación se utiliza una cubierta o capa polimérica que contiene el principio activo, vitamina B6, proceso que no es común realizarlo.

Una forma de reducir los tiempos de proceso es incluir al principio activo conjuntamente con el polímero. Sin embargo, la aplicación conjunta del polímero de recubrimiento con cantidades de principio activo (vitamina B6) podría ocasionar problemas durante el proceso, tal como no cumplir con la uniformidad de dosis. Esta dificultad técnica representó un reto importante para la presente invención, que se solucionó, y la formación de la película es homogénea, logrando el objetivo de contener la vitamina B6 y conferir protección a la tableta.

Por lo tanto, durante el desarrollo de la composición farmacéutica de la presente invención, se superaron diversos problemas técnicos para lograr la estabilidad y seguridad de dicha composición, blindando los activos con excipientes poliméricos y protegiendo la formulación de la intensidad de la luz y el medio ambiente en general.

Formulaciones

Debido a que la formulación oral es de las más aceptadas por su comodidad de administración y facilidad de transporte, la presente composición se puede presentar en comprimidos como tabletas.

A continuación se describe la formulación y proceso de fabricación de la misma que contiene principios activos de ketorolaco y Complejo B y/o sus sales farmacéuticamente aceptables y, adicionalmente, vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables. Las cantidades en peso de los principios activos, vehículos y/o excipientes pueden ser utilizadas dentro de los rangos mencionados en la descripción de los componentes de la formulación.

Ejemplo 1. Formulación oral en comprimido, tableta.

Descripción de los componentes de la formulación:

5 Principios activos, los descritos o sus sales farmacéuticamente aceptables:

- Ketorolaco trometamina, que puede comprender desde 2mg hasta 40mg por unidad de dosis y/o de 0,2% hasta 6,0% en peso de la composición.
- 10 • Tiamina clorhidrato o mononitrato (vitamina B1), que puede comprender desde 15mg hasta 250mg por unidad de dosis y/o de 2,5% hasta 60,0% en peso de la composición.
- Piridoxina clorhidrato (vitamina B6), que puede comprender desde 15mg hasta 250mg por unidad de dosis y/o de 2,5% hasta 60,0% en peso de la composición.
- 15 • Cianocobalamina (vitamina B12), que puede comprender desde 0,1mg hasta 10mg por unidad de dosis y/o de 0,05% hasta 1,5% en peso de la composición.

Excipientes y/o vehículos farmacéuticamente aceptables:

- 20 • **Vehículo de compresibilidad:** funciona como base de los principios activos y de los demás componentes de la formulación. Puede seleccionarse de: celulosa microcristalina, lactosa, almidón, mezcla de ellos u otro excipiente equivalente, de los cuales se prefiere celulosa microcristalina. El vehículo de compresibilidad puede comprender desde 90,0mg hasta 120mg por unidad de dosis y/o de 15,0% hasta 60,0% en peso de la composición.
- 25 • **Aglutinante diluyente:** funciona como soporte de los principios activos y de los demás componentes de la formulación, puede seleccionarse de: lactosa, dextrosa, sucrosa, manitol, de los cuales, la lactosa es la base preferida. El excipiente puede comprender desde 50mg hasta 90mg por unidad de dosis y/o de 5,0% hasta 60,0% en peso de la composición.
- 30 • **Antiestático:** permite eliminar las cargas electrostáticas y facilitar el flujo de la formulación durante el proceso de fabricación, se selecciona de dióxido de silicio, talco, mezcla de los mismos u otro excipiente equivalente; el antiestático preferido es dióxido de silicio. El antiestático puede presentarse desde 0,5mg hasta 3,0mg por unidad de dosis y/o de 0,002% hasta 1,0% en peso de la composición.
- 35 • **Desintegrante:** Facilita la dilatación de la forma farmacéutica al entrar en contacto con agua permitiendo la desintegración del comprimido una vez en el organismo, se puede seleccionar de croscarmelosa de sodio, glicolato sódico de almidón, mezcla de los mismos u otro excipiente equivalente; el desintegrante preferido es croscarmelosa de sodio. El desintegrante puede presentarse en la formulación desde 2,0mg hasta 6,0mg por unidad de dosis y/o de 0,5% hasta 2,5% en peso de la composición.
- 40 • **Lubricante:** se selecciona de estearato de magnesio, fosfato de magnesio, ácido esteárico, estearato de glicerilo, polietilenglicol, estearil fumarato de sodio, talco, mezcla de ellos u otro excipiente equivalente; el preferido es estearato de magnesio. El lubricante puede presentarse desde 3,0mg hasta 5,0mg por unidad de dosis y/o de 0,5% hasta 2,5% en peso de la composición.
- 45 • **Plastificante:** se incorpora para reducir la fragilidad y modificar las propiedades de plasticidad y elasticidad de la película, se puede seleccionar de polietilenglicol, propilenglicol, entre otros derivados de glicoles; el plastificante preferido es propilenglicol. El plastificante se puede presentar desde 1,5mg hasta 3,5mg por unidad de dosis y/o de 0,2% hasta 11,5% en peso de la composición.
- 50 • **Polímero ligante aglutinante:** facilita la adhesión y cohesión de los componentes de la formulación, se selecciona de polivinilpirridona, hidroxipropilcelulosa, hipromelosa, mezcla de los mismos u otro excipiente equivalente; el polímero ligante aglutinante preferido es hipromelosa. El polímero puede presentarse en la formulación desde 25,0mg hasta 45,0mg por unidad de dosis y/o de 5,0% hasta 40,0% en peso de la composición.
- 55 • **Polímero de recubrimiento:** le confiere protección al comprimido, mejora la resistencia a la manipulación y a la estabilidad durante el almacenamiento, seleccionado de derivados copolímeros de metacrilatos (Opadry), hidroxipropilmetilcelulosa, polivinilpirridona o cualquier otro excipiente equivalente; el polímero de recubrimiento preferido es Opadry. El polímero puede presentarse desde 10,0mg hasta 16,0mg por unidad de dosis y/o de 1,5% hasta 7,5% en peso de la composición.
- 60 • **Polímero de recubrimiento y acabado:** mejora la presentación y es distintiva de la formulación, enmascara el gusto u olor desagradables además de proveer un buen aspecto puede seleccionarse de derivados de celulosa y metacrilatos (Opaglos), polivinilpirridona, alcohol polivinílico, hidroxipropilmetilcelulosa, polietilenglicol o

cualquier otro excipiente equivalente; el polímero de recubrimiento y acabado preferido es polietilenglicol u Opaglos. El polímero puede presentarse desde 1,0mg hasta 3,0mg por unidad de dosis y/o de 0,5% hasta 7,5% en peso de la composición.

- 5 En la tabla siguiente se presenta la fórmula general, sin limitar la formulación ya que es posible fabricar la composición variando los componentes dentro de los límites de rangos permisibles de uso.

TABLA 1. FORMULACIÓN GENERAL DE COMPRIMIDOS, TABLETAS.

Ingredientes	Limites permisibles de uso miligramos/unidad de dosis
Ketorolaco trometamina	2 – 40
Tiamina clorhidrato	15 – 250
Piridoxina clorhidrato	15 – 250
Cianocobalamina	0,1 – 10
Vehículo de compresibilidad	90 – 300
Aglutinante diluyente	50,0 – 90,0
Desintegrante	2 – 15
Antiestático	0,5 – 10,0
Lubricante	2,5 – 7,5
Polímero ligante aglutinante	25 – 65
Plastificante	1,5 – 7,5
Polímero de recubrimiento	10 – 20
Polímero de recubrimiento y acabado	1,0 – 3,0
Agua purificada*	Cbp
Total	340 – 1000mg aprox.

- 10 *Se evapora durante el proceso

El siguiente ejemplo, ilustra el objeto de la invención mediante tabletas sin que no obstante se limite por ello.

TABLA 2. FORMULACIÓN ORAL DE COMPRIMIDO, TABLETAS

15

Ingredientes	Formulación 1	Formulación 2	Formulación 3
	Miligramos / unidad de dosis		
Ketorolaco trometamina	2	5,0	40
Tiamina clorhidrato	15	50,0	250
Piridoxina clorhidrato	15	50,0	250
Cianocobalamina	0,1	1,0	10
Vehículo de compresibilidad	300	110,4	90
Aglutinante diluyente	90	73	50
Desintegrante	15	4,3	2
Antiestático	10	1,5	0,5
Lubricante	7,5	4,3	2,5
Polímero ligante aglutinante	65	35,7	25
Plastificante	7,5	2,3	1,5
Polímero de recubrimiento	20	13,0	10
Polímero de recubrimiento y acabado	3,0	2,1	1,0
Agua purificada*	cbp	cbp	cbp
Total	440mg aprox.	440mg aprox.	1000mg aprox.

*Se evapora durante el proceso

A continuación se describe una forma de preparar la composición. El siguiente ejemplo, ilustra el objeto de la invención mediante la formulación de tabletas sin que, no obstante, se limite por ello.

20

1. Pesar los componentes de la formulación.

25

2. Mezclar el vehículo de compresibilidad celulosa microcristalina 110,4mg; los principios activos: ketorolaco 5,0mg, tiamina 50,0mg, cianocobalamina 50,0mg; antiestático: dióxido de silicio 1,5mg; aglutinante diluyente: lactosa 73,0mg; lubricante: estearato de magnesio 4,3mg, desintegrante: croscarmelosa de sodio 4,3mg y plastificante: propilenglicol 2,3mg.

3. Comprimir la mezcla obtenida en el punto 2.

4. Recubrir el comprimido con hipromelosa 34,6mg.
5. Aparte, disolver en agua el principio activo de piridoxina 50mg.
6. Aplicar la solución del punto 5 sobre el comprimido del punto 4.
7. Aplicar sobre el comprimido del punto 6 una cubierta con el polímero de recubrimiento, preferentemente Opadry 13,0mg.
8. Opcionalmente se puede aplicar sobre el comprimido del punto 7 una solución de polímero y acabado preferentemente polietilenglicol 2,1mg u Opaglos 2,1mg.
9. Acondicionar el comprimido.

Las formulaciones en comprimidos recubiertos fueron evaluadas con estudios de estabilidad para comprobar que son formulaciones robustas y que cumplen y conservan su estabilidad.

Cuadro 1. Estudio de estabilidad de composiciones orales en comprimidos, tabletas. Estos comprimidos fueron preparados según la forma preferida de la formulación 2 de la tabla 2.

Los parámetros evaluados fueron la apariencia, la valoración y la estabilidad de la formulación.

Resultados del estudio de estabilidad.

Parámetro a evaluar	Tiempo inicial		Tiempo final	
	Formulación por simple asociación de los activos	Formulación de la presente invención	Formulación por simple asociación de los activos	Formulación de la presente invención
Apariencia	Excelente	Excelente	No satisfactorio	Excelente
Valoración	96,0 %	96,7 %	59,3 %	93,0 %
Estabilidad	98,0 %	99,2 %	62,3 %	94,0 %

Donde, excelente, satisfactorio y no satisfactorio significan:

Excelente: La integridad de la tableta (circular) es completa, con cubierta o capa uniforme, color de la tableta homogéneo.

Satisfactorio: Integridad de la tableta (circular) completa, de cubierta o capa uniforme, color de la tableta opaco y/o no completamente homogéneo.

No satisfactorio. Tableta con porosidad, cubierta o capa fraccionada, color de la tableta no homogéneo.

Por los resultados obtenidos, las formulaciones de la presente invención demuestran ser estables y robustas ante las condiciones de medio ambiente, lo que indica que son seguras para ser administradas y cumplir su actividad terapéutica.

Por otra parte, se realizó un estudio clínico comparativo entre la formulación de la presente invención y una formulación comercial de diclofenaco con complejo B en pacientes con artrosis de rodilla o cadera grados III y IV antes de ser sometidos a cirugía de reemplazo.

Se comparó el efecto analgésico de ketorolaco-vitaminas B con el de diclofenaco-vitaminas B en pacientes con dolor crónico por enfermedad articular degenerativa. El estudio se aplicó a personas entre 40 y 60 años, hombres o mujeres con un dolor mayor o igual a 5 en escala análoga visual (1 – 10), que no consumían medicamentos que pudieran interferir con la farmacocinética o eficacia de los principios activos de las formulaciones en estudio, hospitalizados por ser candidatos a cirugía programada.

Las formulaciones estudiadas fueron: Diclofenaco combinado con vitaminas B1, B6 y B12 de 50mg, 50mg, 50mg y 0,25mg (Dolo-neurobión®) y ketorolaco combinado con vitaminas B1, B6 y B12 de 5mg, 50mg, 50mg y 1mg.

El estudio se realizó de acuerdo a un diseño experimental paralelo. Se formaron dos grupos de 10 pacientes cada uno. Los pacientes recibieron ketorolaco-vitaminas B o diclofenaco-vitaminas B cada 8 horas por día y se registró el dolor mediante la escala visual análoga.

El grupo 1 recibió una formulación que contenía diclofenaco y complejo B (formulación comercial), mientras que el grupo 2 recibió una formulación que contenía 5mg de ketorolaco, 50mg de tiamina, 50mg de piridoxina y 1mg de

cianocobalamina. Cabe resaltar que la formulación de diclofenaco y complejo B utilizada en este estudio, contiene 5mg de ketorolaco que representa la mitad de la dosis habitual utilizada en las formulaciones comerciales orales de ketorolaco 10mg por unidad de dosis.

Se construyeron los cursos temporales del efecto y se calculó el área bajo la curva de dicho efecto.

La asignación al tratamiento se realizó de manera aleatoria y se administró una formulación cada 8 horas. Se evaluó el dolor mediante una escala análoga visual de 10cm antes de la administración de las formulaciones y a las 0,5, 1, 2, 4, 6, 8, 12, 16 y 24 horas después de la administración de los fármacos. Al final del estudio, se interrogó al paciente para la evaluación global del alivio del dolor, con respecto al dolor al ingresar al estudio.

En la figura 1 se muestra el curso temporal de la escala visual análoga en 10 pacientes que recibieron tratamiento con diclofenaco-vitaminas B cada 8 horas (círculos negros) y de 10 pacientes que recibieron ketorolaco-vitaminas B también cada 8 horas (círculos blancos). Los datos se expresan como el promedio $\pm$ el error estándar.

Se puede ver que el dolor con el que inician los pacientes es, de media, entre 8 y 9 (indicando dolor severo). Bajo esas condiciones, se pudo observar que ambos tratamientos fueron capaces de producir efecto analgésico en una magnitud similar, no encontrándose diferencia significativa entre los tratamientos.

En la figura 2 se muestra el curso temporal de las primeras ocho horas de la escala visual análoga en pacientes que recibieron diclofenaco-vitamina B (círculos negros) y ketorolaco-vitamina B (círculos blancos). Puede verse un comportamiento similar con los dos tratamientos, con una pequeña tendencia a producir un mayor efecto con ketorolaco-vitaminas B. Se graficó el Área Bajo la Curva (AUC) hasta 24 horas (figura 3) y hasta las 8 horas (figura 4). En ambos casos se pudo observar que el ketorolaco-vitaminas B (columna A) produjo un efecto ligeramente superior al de diclofenaco-vitaminas B (Columna B), sobre todo a las 24 horas. Por otro lado, se pudo observar que el 80% de los pacientes tratados con la combinación de ketorolaco-vitaminas B reportaron alivio completo y 20% alivio moderado. Mientras que en el caso del tratamiento de diclofenaco-vitaminas B, 50% de los pacientes reportaron alivio completo y 50% alivio moderado.

En este estudio se evaluó si la combinación de ketorolaco-vitaminas B es al menos tan efectiva como la combinación de diclofenaco-vitaminas B en un esquema de dosificación similar.

Es importante tener en cuenta que en un tratamiento habitual con ketorolaco como monofármaco la dosis es de 10mg cada 6 horas, en este estudio se trabajó con una combinación de ketorolaco con complejo B donde el ketorolaco se presenta en dosis de 5mg y se administró cada 8 horas. Se administró menos de la mitad de la dosis diaria de ketorolaco, lo que resultará en una menor incidencia de eventos adversos.

Con base en los resultados del estudio clínico, se puede concluir que la combinación de ketorolaco con vitaminas B es una buena alternativa para el tratamiento del dolor y se justifica plenamente.

Por lo descrito previamente, la presente invención presenta composiciones farmacéuticas indicadas en la prevención y tratamiento del dolor de moderado a severo que se pueden administrar en una misma unidad de dosis.

Las formulaciones presentadas en esta invención son fisicoquímicamente estables y eficaces en su efecto terapéutico, esto se logró desarrollando composiciones que evitan que se encuentren en contacto directo los principios activos incompatibles entre sí mediante su contención en compartimientos separados, lo que les preserva de las interacciones fisicoquímicas.

Al formular la composición en compartimientos separados, donde de manera aislada e independiente se adicionan los principios activos y excipientes, se logra un equilibrio no oxidante, evitando de esta manera las interacciones de degradación que se presentarían entre los principios activos.

Las formulaciones obtenidas no limitan el contenido de los principios activos a las formulaciones presentadas como ejemplos ya que estas mismas se pueden presentar con variantes de ketorolaco y Complejo B. Es decir, ketorolaco se puede presentar desde 5mg, 10mg, 15mg, 30mg y hasta 40mg por unidad de dosis. El Complejo B puede presentarse desde 25mg, 50mg, 100mg, 150mg y hasta 250mg de tiamina; 25mg, 50mg, 100mg, 150mg y hasta 250mg de piridoxina y de 1mg, 2mg, 5mg y 10mg de cianocobalamina.

Una formulación preferida sin limitar el alcance de la presente invención es la que contiene 5,0mg de ketorolaco, 50,0mg de vitamina B1, 50,0mg de vitamina B6 y 1,0mg de vitamina B12.

Las formulaciones de la presente invención ofrecen un mejor control de los niveles plasmáticos de los fármacos al distribuirse uniformemente en el tracto gastrointestinal, esto se debe a que son de fácil disolución y de liberación inmediata lo que da como resultado, una menor variabilidad de su biodisponibilidad, logrando un mejor control del régimen de administración y seguimiento terapéutico.

La presente invención, comparada con los productos existentes de AINE's solos, AINE con Complejo B y opiáceo con Complejo B, puede presentar una marcada disminución de efectos adversos, esto se debe a la baja dosis de ketorolaco empleada sin comprometer el efecto terapéutico, ya que el ketorolaco actúa de manera sinérgica con Complejo B en el tratamiento del dolor.

La presente invención en comprimidos en tabletas, no es limitativa de su presentación y se pueda aplicar a otras formas farmacéuticas como pueden ser cápsulas con microesferas, microcápsulas u otros sistemas de partículas esféricas o no esféricas y algunas otras formas farmacéuticas sólidas en comprimidos.

Para el caso de formulaciones en microencapsulación se utilizan en su mayoría los excipientes mencionados para tabletas más o en lugar de: núcleos inertes, secuestrantes antioxidantes y antioxidantes, sin limitar su uso.

TABLA 3. FORMULACIÓN ORAL EN CÁPSULAS CON MICROESFERAS

Ingredientes	Rango de uso miligramos/unidad de dosis
Ketorolaco trometamina	2 – 40
Tiamina clorhidrato	15 – 250
Piridoxina clorhidrato	15 – 250
Cianocobalamina	0,1 – 10
Núcleos inertes	160 - 400
Polímero de recubrimiento	10 – 20
Secuestrante antioxidante	0,02 - 0,5
Polímero ligante aglutinante	0,02 - 0,5
Antioxidante	0,001 - 0,5
Polímero de recubrimiento y acabado	10 - 20
Agua purificada*	cbp
Total	

En virtud de lo anterior, la presente invención pone a disposición composiciones farmacéuticas orales que comprenden ketorolaco y complejo B en una misma unidad de dosis, sin comprometer la liberación de los mismos, útiles en el tratamiento del dolor de moderado a severo con la reducción de la incidencia y severidad de los efectos adversos.

La invención se ha descrito lo suficiente como para que una persona con conocimientos medios en la materia pueda reproducir y obtener los resultados que mencionamos en la presente descripción. Sin embargo, cualquier experto en la materia de la presente invención puede ser capaz de hacer modificaciones no descritas en la presente invención. Sin embargo, si para la aplicación de estas modificaciones en una composición determinada se requiriese el objeto que se reivindica en las siguientes reivindicaciones, dichas composiciones se deberían considerar dentro del alcance de la presente invención.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición farmacéutica, para administración oral, de comprimidos en tableta **caracterizada porque** comprende:

10 un primer compartimiento que comprende cantidades terapéuticamente efectivas de ketorolaco, vitamina B1 y vitamina B12, o sus sales farmacéuticamente aceptables, vehículo de compresibilidad, aglutinante diluyente, antiestático, lubricante, plastificante y desintegrante;

15 un segundo compartimiento que comprende una cubierta o capa aislante formada de un polímero de recubrimiento; y

un tercer compartimiento que comprende piridoxina o sus sales farmacéuticamente aceptables, y polímero ligante aglutinante.
- 20 2. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 1, que comprende además una cubierta final formada por un polímero de recubrimiento y acabado.
- 25 3. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 1, en la que dicha composición comprende de 2 a 120mg de dicha sal de ketorolaco por unidad de dosis; de 15 a 250mg de dicha sal de vitamina B1 por unidad de dosis; de 15 a 250mg de dicha sal de vitamina B6 por unidad de dosis y de 0,1 a 10mg de dicha sal de vitamina B12 por unidad de dosis.
- 30 4. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 1, en la que dicha composición comprende de 15,0 a 60,0% de dicho vehículo de compresibilidad en peso de la composición; de 5,0 a 60,0% de dicho aglutinante diluyente en peso de la composición; de 0,002 a 1,0% de dicho antiestático en peso de la composición; de 0,5 a 2,5% de dicho desintegrante en peso de la composición; de 0,5 a 2,5% de dicho lubricante en peso de la composición; de 0,2 a 11,5% de dicho plastificante en peso de la composición; de 5,0 a 40,0% de dicho polímero ligante aglutinante en peso de la composición y de 1,5 a 7,5% de dicho polímero de recubrimiento en peso de la composición.
- 35 5. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 2, en la que dicha composición comprende de 1,0 a 3,0mg de dicho polímero de recubrimiento y acabado por unidad de dosis.
- 40 6. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 1, en la que dicha composición comprende 5mg de dicha sal de ketorolaco, 50mg de dicha vitamina B1, 50mg de dicha vitamina B6 y 1mg de dicha vitamina B12, por unidad de dosis.
- 45 7. Un proceso para preparar la composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 1, comprendiendo dicho proceso las etapas de:

a) mezclar y comprimir ketorolaco, vitamina B1 y vitamina B12, o sus sales farmacéuticamente aceptables, vehículo de compresibilidad, aglutinante diluyente, antiestático, lubricante, plastificante y desintegrante;

50 b) recubrir el comprimido obtenido en la etapa a) con el polímero de recubrimiento; y

c) recubrir dicho comprimido con una solución que contiene vitamina B6 o su sal farmacéuticamente aceptable y polímero ligante aglutinante.
- 55 8. El uso de la composición farmacéutica de la reivindicación 1 para preparar un medicamento para el tratamiento de dolor de moderado a severo.
9. El uso de la composición farmacéutica de la reivindicación 1 para preparar un medicamento para el tratamiento de neuralgias de diversa localización.
- 60 10. Una composición farmacéutica, para administración oral, de formulaciones en microencapsulación que comprende:

un primer compartimiento que comprende núcleos inertes, cantidades terapéuticamente efectivas de ketorolaco, vitamina B1 y vitamina B12, o sus sales farmacéuticamente aceptables, polímero ligante aglutinante, secuestrante antioxidante y antioxidante; y

un segundo compartimiento que comprende vitamina B6 o sus sales farmacéuticamente aceptables, y polímero de recubrimiento.

- | | | |
|----|-----|---|
| 5 | 11. | La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 10, que comprende además una cubierta final formada por un polímero de recubrimiento y acabado. |
| 10 | 12. | La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 10, en la que dicha composición comprende de 2 a 120mg de dicha sal de ketorolaco por unidad de dosis; de 15 a 250mg de dicha sal de vitamina B1 por unidad de dosis; de 15 a 250mg de dicha sal de vitamina B6 por unidad de dosis; de 0,1 a 10mg de dicha sal de vitamina B12 por unidad de dosis; de 160 a 400mg de dichos núcleos inertes por unidad de dosis; de 10 a 20mg de dicho polímero de recubrimiento por unidad de dosis; de 0,02 a 0,5mg de dicho secuestrante antioxidante por unidad de dosis; de 0,02 a 0,5mg de dicho polímero ligante aglutinante por unidad de dosis; de 0,001 a 0,5mg de dicho antioxidante por unidad de dosis. |
| 15 | 13. | La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 11, en la que dicha composición comprende de 10 a 20mg de dicho polímero de recubrimiento y acabado por unidad de dosis. |
| 20 | 14. | El uso de la composición farmacéutica de la reivindicación 10 para preparar un medicamento para el tratamiento de dolor de moderado a severo. |
| | 15. | El uso de la composición farmacéutica de la reivindicación 10 para preparar un medicamento para el tratamiento de neuralgias de diversa localización. |

FIGURA 1

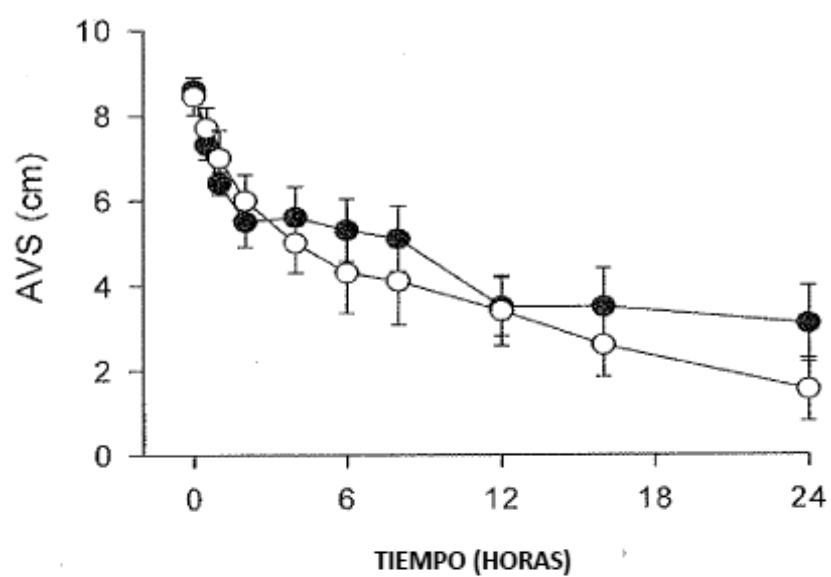


FIGURA 2

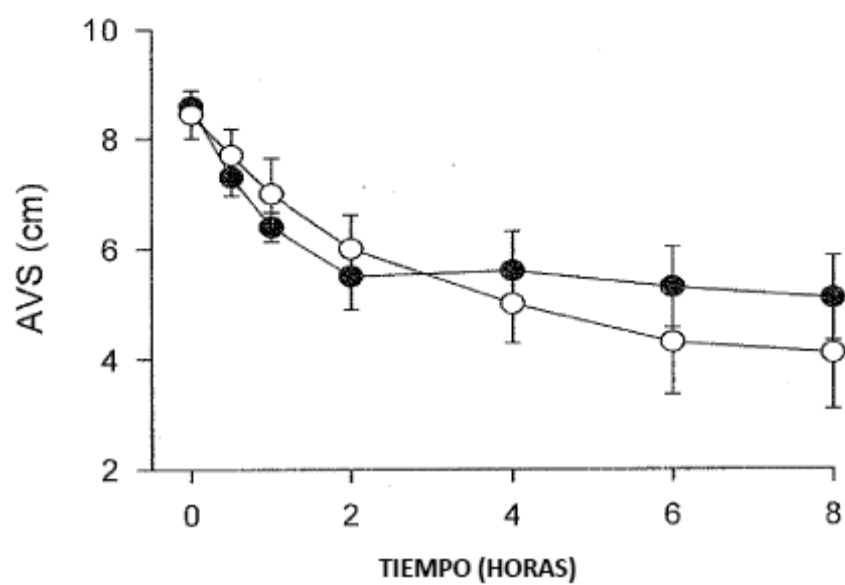


FIGURA 3

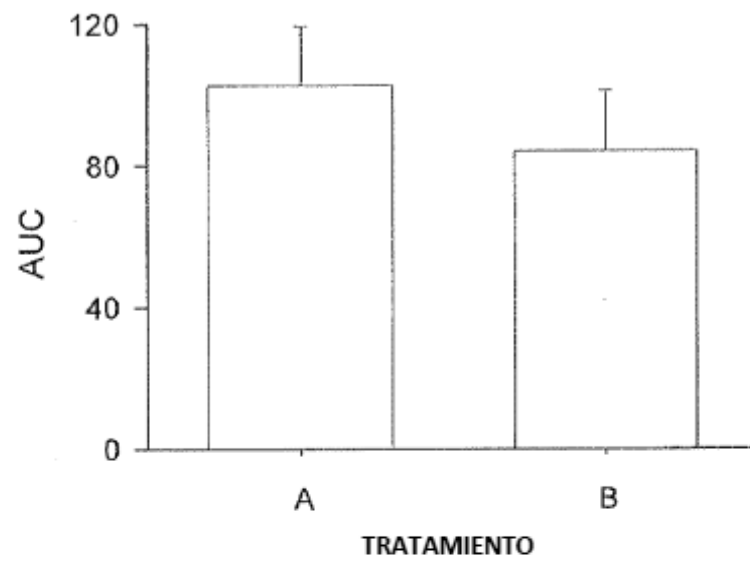


FIGURA 4

