



Organización y  
Regulación CSA Ltda



CSA125866

# Industria y Comercio

## SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-109151-00000-0000

Fecha: 2010-09-03 14:56:05 Dep. 2020 DIR NULVASCH  
Tra. 2 PATENTES Eve: 1 REGDEPOSITO  
Act. 411 PRESENTACION Folios: 93

SOLICITUD

## PATENTE DE INVENCION

# 10-109151

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO FORMULACION GALENICA ORAL QUE COMPRENDE  
KETOROLACO Y VITAMINAS DEL COMPLEJO B, EN LA QUE  
LA VITAMINA B6 SE ENCUENTRA EN UNA CAPA EXTERNA  
SEPARADA DEL RESTO DEL PRINCIPIO ACTIVO.

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

71. SOLICITANTE LABORATORIOS SENSIAIN S.A. DE C.V.

DOMICILIO MÉXICO

74. APODERADO JUAN CARLOS DEIBE RESTEPO

22. BOGOTÁ, D.C., SEPTIEMBRE 03 DE 2010

|                                                                                                                                                                                                                                                   |  |                                                                                                                                                                                                                                                               |            |                                                                                                                                                                                                            |  |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
|                                                                                                                                                                  |  | <b>PET</b>                                                                                                                                                                                                                                                    |            | SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO                                                                                                                                                                   |  |
|                                                                                                                                                                                                                                                   |  |                                                                                                                                                                             |            | No. 10-109151-00000-0000                                                                                                                                                                                   |  |
|                                                                                                                                                                                                                                                   |  | Fecha: 2010-09-03 14:56:05                                                                                                                                                                                                                                    |            | Dep. 2020 DIR NULVASCR                                                                                                                                                                                     |  |
|                                                                                                                                                                                                                                                   |  | Tra. 2 PATENTES                                                                                                                                                                                                                                               |            | Eva: 1 REGDEPOSITO                                                                                                                                                                                         |  |
|                                                                                                                                                                                                                                                   |  | Act. 411 PRESENTACION                                                                                                                                                                                                                                         |            | Folios: 93                                                                                                                                                                                                 |  |
| <b>FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE</b>                                                                                                                                                                                                   |  |                                                                                                                                                                                                                                                               |            |                                                                                                                                                                                                            |  |
| <b>1 SOLICITUD DE:</b>                                                                                                                                                                                                                            |  |                                                                                                                                                                                                                                                               |            |                                                                                                                                                                                                            |  |
| <input checked="" type="checkbox"/> Patente de Invención <input type="checkbox"/> Patente de Modelo de Utilidad                                                                                                                                   |  |                                                                                                                                                                                                                                                               |            |                                                                                                                                                                                                            |  |
| <b>2 SOLICITANTE</b>                                                                                                                                                                                                                              |  | Nombre: LABORATORIOS SENOSIAN S.A. DE C.V.<br>Dirección: ANDRÉS BELLO 45-10, COL. CHAPULTEPEC<br>POLANCO, DISTRITO FEDERAL 11500, MÉXICO<br>Nacionalidad o Domicilio: MÉXICO<br>Lugar de Constitución: MÉXICO<br>Teléfono: _____ Fax: _____<br>E-mail: _____  |            | <b>IDENTIFICACIÓN</b><br><input type="checkbox"/> C.C. <input type="checkbox"/> NIT<br><input type="checkbox"/> C.E. <input type="checkbox"/> Otro<br>Cúal _____<br>Número _____                           |  |
| <b>3 REPRESENTANTE O APODERADO</b>                                                                                                                                                                                                                |  | Nombre: JUAN CARLOS URIBE RESTREPO<br>Dirección: CALLE 93B No. 12-46, Piso 4o.<br>BOGOTÁ, D.C., COLOMBIA<br>Teléfono: 6019660 Fax: 6114209<br>E-mail: tum@turnet.com                                                                                          |            | <b>IDENTIFICACIÓN</b><br><input checked="" type="checkbox"/> C.C. <input type="checkbox"/> NIT<br><input type="checkbox"/> C.E. <input type="checkbox"/> Otro<br>Cúal _____<br>Número 79.159.313 TP 54.496 |  |
| En caso de haber presentado poder general para asuntos que se adelanten ante la Delegatura de Propiedad Industrial, sírvase indicar el número de radicación (del poder): _____                                                                    |  |                                                                                                                                                                                                                                                               |            |                                                                                                                                                                                                            |  |
| <b>4 INVENTOR (ES)</b><br>(72)                                                                                                                                                                                                                    |  | Nombre: i) JUAN AURELIO SENOSIAN AGUILAR, ii) ERAÚL GARCÍA SALGADO LÓPEZ, iii) M. ANGELICA ARCELA PANIAGUA, iv) GUSTAVO BARRANCO HERNÁNDEZ<br>Dirección: LAGO SILVERIO 177, COL. ANAHUAC, DISTRITO FEDERAL, 11320, MÉXICO<br>Nacionalidad o Domicilio: MÉXICO |            |                                                                                                                                                                                                            |  |
| <b>5 Título (54)</b>                                                                                                                                                                                                                              |  | FORMULACIÓN GALÉNICA ORAL QUE COMPRENDE METOROLACO Y VITAMINAS DEL COMPLEJO B, EN LA QUE LA VITAMINA B6 SE ENCUENTRA EN UNA CAPA EXTERNA SEPARADA DEL RESTO DE PRINCIPIOS ACTIVOS. (Folio 45)                                                                 |            |                                                                                                                                                                                                            |  |
| <b>6 Número de reivindicaciones</b>                                                                                                                                                                                                               |  | 37                                                                                                                                                                                                                                                            |            |                                                                                                                                                                                                            |  |
| <b>7 Clasificación Internacional (51)</b>                                                                                                                                                                                                         |  | A61F 31/405 (2006.01) / A61F 31/51 (2006.01) / A61F 31/4415 (2006.01) / A61F 31/714 (2006.01) / A61F 29/00 (2006.01)                                                                                                                                          |            |                                                                                                                                                                                                            |  |
| <b>8 Prioridad</b><br><input checked="" type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO                                                                                                                                                          |  | (33) País de Origen                                                                                                                                                                                                                                           | (32) Fecha | (31) Número de Solicitud                                                                                                                                                                                   |  |
|                                                                                                                                                                                                                                                   |  | MÉXICO                                                                                                                                                                                                                                                        | 07.03.2003 | M*/a/2008/003230                                                                                                                                                                                           |  |
|                                                                                                                                                                                                                                                   |  |                                                                                                                                                                                                                                                               |            |                                                                                                                                                                                                            |  |
|                                                                                                                                                                                                                                                   |  |                                                                                                                                                                                                                                                               |            |                                                                                                                                                                                                            |  |
|                                                                                                                                                                                                                                                   |  |                                                                                                                                                                                                                                                               |            |                                                                                                                                                                                                            |  |
| <b>9 Para publicar a partir de la fecha de la presente solicitud o de la prioridad invocada a los:</b><br><input type="checkbox"/> Inmediato <input type="checkbox"/> 6 meses <input type="checkbox"/> 12 meses <input type="checkbox"/> 18 meses |  |                                                                                                                                                                                                                                                               |            |                                                                                                                                                                                                            |  |
| <b>10 Comprobante de pago No.</b> _____ <b>Fecha</b> _____                                                                                                                                                                                        |  |                                                                                                                                                                                                                                                               |            |                                                                                                                                                                                                            |  |
| Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página                                                                                                                                                        |  |                                                                                                                                                                                                                                                               |            |                                                                                                                                                                                                            |  |

11

Anexos

☒

Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.

☐

Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación.

☒

Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.

☒

Documento que acredite la existencia y representación legal de la persona jurídica petitioner, en cuanto no estén inscritas en alguna Cámara de Comercio Colombiana.

☒

Poder, si fuere el caso.

☐

Certificado de la fecha de presentación de la solicitud prioridad ~~de~~ pedida por la autoridad correspondiente y una copia certificada de la primera solicitud, si se reivindica prioridad

☒

Traducción simple de la primera solicitud, si se reivindica prioridad.

☐

Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.

☐

Resumen

☒

Descripción de la invención.

☒

Una o más reivindicaciones.

☒

Dibujos y/o planos necesarios.

☐

De ser el caso, copia del contrato de acceso.

☐

De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.

☐

De ser el caso, certificado de depósito del material biológico

☐

Arte final 12x12 cm.

☐

De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.

12

FIGURA CARACTERÍSTICA:

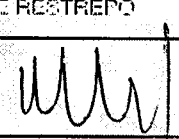
13

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE:

JUAN CARLOS URIBE RESTREPO

FIRMA:



C.C.

79.150.313

TP

54.496

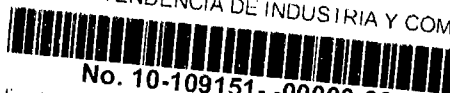
Instrucciones para la presentación de los anexos, ver reverso de esta página.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 73,514  
FECHA : SEPTIEMBRE 2 DE 2010

NIT

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-109151-00000-0000

Fecha: 2010-09-03 14:56:05 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR  
Tra. 2 PATENTES Eve: 1 REGDEPOSITO  
Act. 411 PRESENTACION Folios: 93

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

| DEPOSITANTE              | TIPO PAGO    | BANCO           | CUENTA    | No. PAGO  | FECHA PGO  | Vr. PAGO     |
|--------------------------|--------------|-----------------|-----------|-----------|------------|--------------|
| TRIANA URIBE & MICHELSEN | CONSIGNACION | BANCO DE BOGOTA | 062754387 | 383696272 | 02/09/2010 | 3,894,000.00 |

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

| CANT. | RENTISTICO  | CONCEPTO                          | TOTAL CONCEPTO |
|-------|-------------|-----------------------------------|----------------|
| 1     | 50005-01-01 | SOLICITUDES                       |                |
| 1     |             | TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN | 554,000.00     |
|       |             | TOTAL :                           | \$ 554,000.00  |

SON: QUINIENTOS CINCUENTA Y CUATRO MIL PESOS

RESPONSABLE :

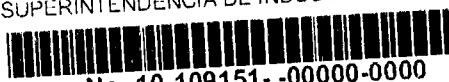
RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. \_\_\_\_\_

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 73,517  
FECHA : SEPTIEMBRE 2 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-109151- -00000-0000

Fecha: 2010-09-03 14:56:05 Dep. 2020 DIR NULVASCR  
Tra. 2 PAIENTES Eje: 1 REGDEPOSITO  
Act. 411 PRESENTACION Folios: 93

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

| DEPOSITANTE                           | TIPO PAGO | BANCO           | CUENTA    | No. PAGO  | FECHA PGO  | Vr. PAGO     |
|---------------------------------------|-----------|-----------------|-----------|-----------|------------|--------------|
| TRIANA URIBE & MICHELSEN CONSIGNACION |           | BANCO DE BOGOTA | 062754387 | 383696272 | 02/09/2010 | 3,894,000.00 |

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

| CANT. | RENTISTICO  | CONCEPTO                              | TOTAL CONCEPTO |
|-------|-------------|---------------------------------------|----------------|
| 27    | 50005-01-01 | SOLICITUDES                           |                |
|       |             | *** REIVINDICACION UNITARIA ADICIONAL | 702,000.00     |
|       |             | TOTAL :                               | \$ 702,000.00  |

SON: SETECIENTOS DOS MIL PESOS

RESPONSABLE : \_\_\_\_\_

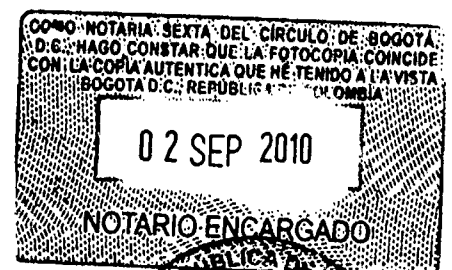
RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. \_\_\_\_\_



# NOTARÍA 103

ARMANDO GÁLVEZ PÉREZ ARAGÓN

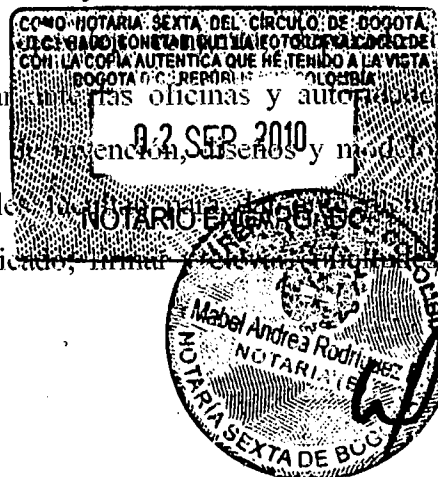
TESTIMONIO QUE CONTIENE:



## MÉXICO, D.F.



--- UNICA.- "LABORATORIOS SENOSIAIN", SOCIEDAD ANONIMA DE CAPITAL VARIABLE, sociedad organizada y existente conforme a las leyes de los Estados Unidos Mexicanos, domiciliada en Andrés Bello cuarenta y cinco guión diez Colonia Chapultepec Polanco, Distrito Federal once mil quinientos sesenta, Estados Unidos Mexicanos, y representado por el señor Químico JUAN AURELIO SENOSIAIN AGUILAR, OTORGA en favor de los señores FERNANDO TRIANA, "tpa." número "45.265 c.c." número "79.154.036"; LAURA MICHELSEN, "tpa." número "67.897 c.c." número "39.783.287"; JUAN CARLOS URIBE, "tpa." número "54.493 c.c." número "79.159.313" y JUAN PABLO TRIANA, "tpa. 63.077 c.c." número "79.487.222"; domiciliados en la Calle noventa y tres "B" número "12-48 (204)", Bogotá, "D.C.", Colombia, para que lo solicite, ante las autoridades nacionales que correspondan, el pedido de patentes de invención, diseños y modelos industriales y modelos de utilidad, a cuyo efecto les otorga el presente Poder Especial, para que ante las autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado, firma y eleva a fe pública.



declaraciones, y reclamos, formular descripciones, enmiendas, oposiciones; abonar todos los impuestos y tasas, recibir documentos y valores dando el descargo correspondiente, llenar cualesquiera otros requisitos y adoptar todas las medidas que creyeren apropiadas al resguardo de los intereses de la Sociedad Poderdante, incluyendo contestar oposiciones y apelar en sede administrativa, junto con todas las demás facultades que resulten necesarias.-----

--- **YO, EL NOTARIO, HAGO CONSTAR BAJO MI FE:**-----

--- **I.-** Que me identifiqué ante el compareciente con credencial expedida por el Gobierno del Distrito Federal, en donde se me acredita como Notario Público Número Ciento Tres del Distrito Federal.-----

--- **II.-** Que conozco personalmente al compareciente y lo conceptúo capacitado legalmente para la celebración de este acto.-----

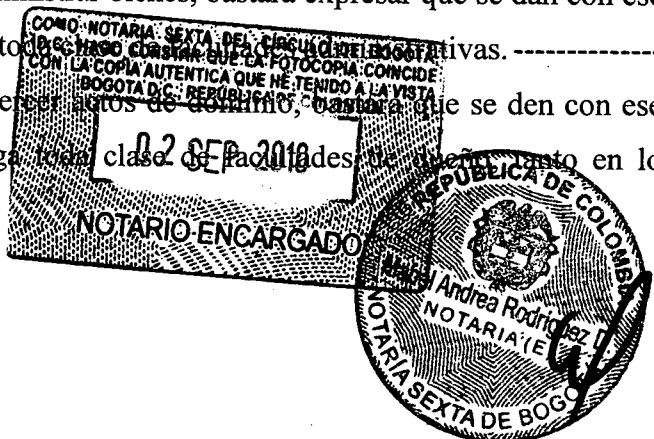
--- **III.-** Que el señor Químico **JUAN AURELIO SENOSIAIN AGUILAR**, en representación de "**LABORATORIOS SENOSIAIN**", **SOCIEDAD ANONIMA DE CAPITAL VARIABLE**, manifiesta que su representado se encuentra capacitado legalmente para la celebración de este acto y acredita la personalidad que ostenta, que no le ha sido revocada ni en forma alguna limitada, con el documento que Yo, el Notario, agrego al apéndice de esta escritura con la letra "A", del que otro ejemplar agregaré a los testimonios que de la presente escritura expida.-----

--- **IV.-** Para dar cumplimiento a lo dispuesto por el artículo Dos Mil Quinientos Cincuenta y Cuatro del Código Civil vigente para el Distrito Federal y del Código Civil Federal, se transcribe el texto íntegro del mismo:-----

--- "**ARTICULO 2554.-** En todos los poderes generales para pleitos y cobranzas, bastará que se diga que se otorga con todas las facultades generales y las especiales que requieran cláusula especial conforme a la Ley, para que se entiendan conferidos sin limitación alguna.-----

--- En los poderes generales para administrar bienes, bastará expresar que se dan con ese carácter para que el apoderado tenga todas las facultades de administración.-----

--- En los poderes generales, para ejercer actos de dominio, bastará que se den con ese carácter para que el apoderado tenga todas las facultades de dominio.-----



ARMANDO GÁLVEZ PÉREZ ARAGÓN  
NOTARÍA 103  
MÉXICO, D.F.



- 3 -

relativo a los bienes, como para hacer toda clase de gestiones, a fin de defenderlos. -----

--- Cuando se quisieren limitar, en los tres casos antes mencionados, las facultades de los apoderados, se consignarán las limitaciones o los poderes serán especiales. -----

--- Los notarios insertarán este artículo en los testimonios de los poderes que otorguen". -

--- V.- Que por sus generales y advertido de las penas en que incurre quien declara falsamente, el compareciente manifestó ser:-----

--- Mexicano por nacimiento, originario de la Ciudad de México, Distrito Federal, lugar donde nació el día quince de abril de mil novecientos cuarenta y cuatro, casado, químico, con domicilio en la calle Lope de Vega número ciento diecisiete interior mil dos, Colonia Chapultepec Morales, Delegación Miguel Hidalgo, en esta Ciudad de México, Distrito Federal.-----

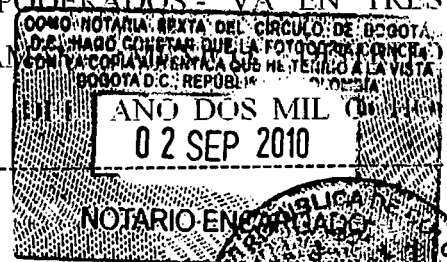
--- VI.- Que tuve a la vista los documentos citados en esta escritura. -----

--- VII.- Que leída y explicada esta escritura al compareciente y haciéndoles saber en el mismo acto el derecho que tiene para leerla por sí mismo, manifestó su conformidad con ella y la firmó el día veintinueve de octubre del año dos mil ocho, mismo momento en que la autorizo.- Doy fe.-----

- - - FIRMAS DE LOS SEÑORES: JUAN AURELIO SENOSIAIN AGUILAR. RUBRICA.- ARMANDO GALVEZ PEREZ ARAGON.- RUBRICA.- EL SELLO DE AUTORIZAR. -----

- - - ES PRIMER TESTIMONIO, PRIMERO EN SU ORDEN, QUE EXPIDO PARA LOS SEÑORES FERNANDO TRIANA, LAURA MICHELSEN, JUAN CARLOS URIBE Y JUAN PABLO TRIANA.- COMO APODERADOS.- VA EN TRES PÁGINAS Y PROTEGIDAS POR KINEGRAMA.- BOGOTÁ, D.C., REPUBLICA DE COLOMBIA, A VEINTINUEVE DE OCTUBRE DEL AÑO DOS MIL OCHO. DOY FE.-----

Liliana/tvf\*\*



N



1

2

3

4

5

6

7



DOCUMENTO MARCADO CON LA LETRA "A", DEL APENDICE DE ESTA ESCRITURA

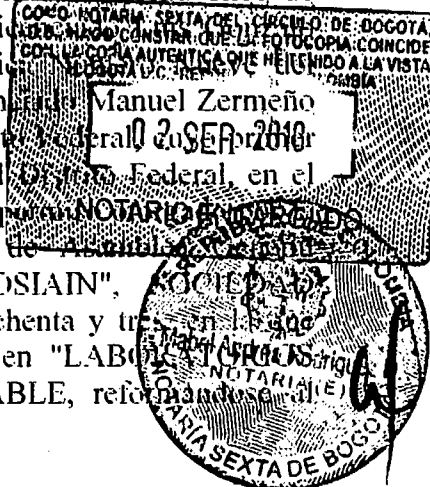
--- Licenciado ARMANDO GALVEZ PEREZ ARAGON, Titular de la Notaría Pública Número Ciento Tres del Distrito Federal, CERTIFICÓ: Que el señor Químico **JUAN AURELIO SENOSIAIN AGUILAR**, me acredita la legal existencia de "**LABORATORIOS SENOSIAIN**", **SOCIEDAD ANONIMA DE CAPITAL VARIABLE**, así como su carácter de Apoderado de la misma, como sigue:-----

--- A).- Por escritura número mil seiscientos sesenta y uno, de fecha veintinueve de octubre de mil novecientos cuarenta y ocho, otorgada ante el Licenciado Andrés Ruíz Izunza, quien fuera Titular de la Notaría Pública Número Ciento Treinta y Uno del Distrito Federal, cuyo primer testimonio quedó inscrito en el Registro Público de la Propiedad y del Comercio del Distrito Federal, en el libro tercero, volumen doscientos cuarenta y cinco, a fojas cuatrocientas sesenta y dos, bajo el número trescientos cuarenta y cuatro, en la Sección de Comercio, previo permiso otorgado por la Secretaría de Relaciones Exteriores, se constituyó "**LABORATORIOS SENOSIAIN**", **SOCIEDAD ANONIMA**, con domicilio en la Ciudad de México, Distrito Federal, duración de noventa y nueve años, capital social mínimo de **DOSCIENTOS CINCUENTA MIL PESOS, MONEDA NACIONAL**, actualmente **DOSCIENTOS CINCUENTA PESOS, MONEDA NACIONAL**, con cláusula de admisión de extranjeros y teniendo por objeto el precisado en dicho instrumento. -----

--- De dicha escritura copio en su parte conducente lo que es del tenor literal siguiente: -----

--- "...**CLAUSULAS.-...DECIMA SEPTIMA.-** Además podrá haber un Apoderado General, con las mismas facultades del Administrador, el que solo podrá ser nombrado o removido de su encargo, por la Asamblea General de Accionistas.-...**DECIMA NOVENA.-** El Administrador tendrá las facultades y obligaciones que determina la Ley y el Poder General que en este acto le queda conferido, para que en nombre de la Sociedad lo ejerceite sin limitación alguna, para pleitos y cobranzas, para administrar bienes y para actos de dominio, en los términos del artículo dos mil quinientos cincuenta y cuatro del Código Civil para el Distrito Federal, con todas las facultades generales y aún las especiales que requieran cláusula especial conforme a la Ley. De una manera enunciativa y no limitativa tendrá, además, las siguientes facultades: a).- Otorgar y suscribir toda clase de títulos de crédito, sin limitación alguna; b).- Aportar bienes muebles e inmuebles de la Sociedad a otras Compañías análogas y suscribir acciones o tomar participaciones o partes de interés en las mismas; c).- Nombrar y remover a los demás funcionarios y empleados de la Sociedad, con la excepción hecha en la cláusula Décima-Séptima de esta escritura, señalándoles sus facultades, deberes y remuneraciones, otorgando a dichos funcionarios o a extraños los poderes generales o especiales que estime convenientes, así como revocarlos; d).- Ejecutar los acuerdos de las Asambleas de Accionistas; y e).- En general, llevar a cabo los actos y operaciones que sean necesarios o convenientes para el objeto de la Sociedad, excepción hecha de los expresamente reservados por la Ley y por esta escritura a la Asamblea.-...". -----

--- B).- Por escritura número sesenta y ocho mil quinientos sesenta, de fecha once de noviembre de mil novecientos ochenta y tres, otorgada ante el Licenciado Manuel Zermeno Maeda, en aquel entonces Titular de la Notaría Pública Número Seis del Distrito Federal, actuando como asociado en el protocolo del Licenciado Manuel Zermeno y Pérez, Titular de la Notaría Número Sesenta y Cuatro del Distrito Federal, cuyo testimonio quedó inscrito en el Registro Público de Comercio del Distrito Federal, en el folio mercantil número ocho mil quinientos setenta y siete, previo permiso de la Secretaría de Relaciones Exteriores, se protocolizó un Acta de Asamblea Extraordinaria de Accionistas de "**LABORATORIOS SENOSIAIN**", **SOCIEDAD ANONIMA**, de fecha cinco de septiembre de mil novecientos ochenta y tres, en el que entre otros acuerdos se tomó el de transformar a la sociedad en "**LABORATORIOS SENOSIAIN**", **SOCIEDAD ANONIMA DE CAPITAL VARIABLE**, reformándose el



efecto los artículos primero, sexto y octavo de sus estatutos sociales.

--- C).- Por escritura número mil quinientos ochenta y cuatro, de fecha diecisiete de noviembre de mil novecientos noventa y ocho, otorgada ante el Licenciado Antonio Andere Pérez Moreno, Titular de la Notaría Pública Número Doscientos Treinta y Uno del Distrito Federal, cuyo primer testimonio quedó inscrito en el Registro Público de Comercio del Distrito Federal, en el folio mercantil número ocho mil quinientos setenta y siete, se protocolizó un Acta de Asamblea General Extraordinaria de Accionistas de "LABORATORIOS SENOSIAIN", SOCIEDAD ANONIMA DE CAPITAL VARIABLE, en la que se tomó el acuerdo de la escisión de "LABORATORIOS SI OSIAIN", SOCIEDAD ANONIMA DE CAPITAL VARIABLE, subsistiendo, y creando tres nuevas sociedades anónimas.

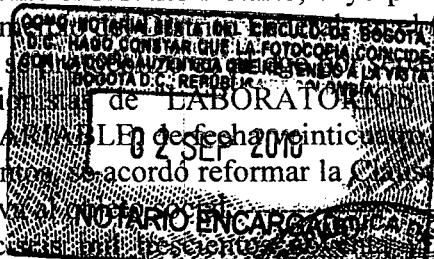
--- D).- Por escritura número dos mil quinientos ochenta y siete, de fecha veinticinco de enero del año dos mil, otorgada ante el Licenciado Antonio Andere Pérez Moreno, Titular de la Notaría Pública Número Doscientos Treinta y Uno del Distrito Federal, cuyo primer testimonio quedó inscrito en el Registro Público de Comercio del Distrito Federal, en el folio mercantil número ocho mil quinientos setenta y siete, se protocolizó un Acta de Asamblea General Extraordinaria de Accionistas de "LABORATORIOS SENOSIAIN", SOCIEDAD ANONIMA DE CAPITAL VARIABLE, de fecha veintiséis de noviembre de mil novecientos noventa y nueve, en la que se tomó el acuerdo de reformar el artículo sexto de sus estatutos sociales, relativo al capital social.

--- E).- Por escritura número cuarenta y dos mil ochenta y siete, de fecha veintitrés de noviembre del año dos mil uno, otorgada ante el Licenciado Carlos Rubén Cuevas Senties, Titular de la Notaría Pública Número Ocho del Distrito Federal, cuyo primer testimonio quedó inscrito en el Registro Público de Comercio del Distrito Federal, en los folios mercantiles números ocho mil quinientos setenta y siete, doscientos ochenta y cinco mil setenta y siete y doscientos ochenta mil seiscientos tres, se hizo constar la fusión de sociedades que otorgaron "LABORATORIOS SENOSIAIN", SOCIEDAD ANONIMA DE CAPITAL VARIABLE, como sociedad fusionante, "EKIR", SOCIEDAD ANONIMA DE CAPITAL VARIABLE y "CIBACO", SOCIEDAD ANONIMA DE CAPITAL VARIABLE, como sociedades fusionadas, y como consecuencia de la misma desaparecen las fusionadas y subsiste "LABORATORIOS SENOSIAIN", SOCIEDAD ANONIMA DE CAPITAL VARIABLE.

--- F).- Por escritura número noventa y cinco mil trescientos cuarenta y uno, de fecha tres de diciembre del año dos mil dos, otorgada ante el suscrito Notario, cuyo primer testimonio quedó inscrito en el Registro Público de Comercio del Distrito Federal, en el folio mercantil número ocho mil quinientos setenta y siete, se protocolizó un Acta de Asamblea General Extraordinaria de Accionistas de "LABORATORIOS SENOSIAIN", SOCIEDAD ANONIMA DE CAPITAL VARIABLE, de fecha veintisiete de noviembre del año dos mil dos, en la que entre otros asuntos, se acordó la escisión de "LABORATORIOS SENOSIAIN", SOCIEDAD ANONIMA DE CAPITAL VARIABLE, subsistiendo, y creando dos nuevas sociedades anónimas de capital variable.

--- G).- Por escritura número ciento trece mil ciento ochenta y nueve, de fecha treinta de diciembre del año dos mil cinco, otorgada ante el suscrito Notario, cuyo primer testimonio quedó inscrito en el Registro Público de Comercio del Distrito Federal, en el folio mercantil número ocho mil quinientos setenta y siete, se protocolizó un Acta de Asamblea General Extraordinaria de Accionistas de "LABORATORIOS SENOSIAIN", SOCIEDAD ANONIMA DE CAPITAL VARIABLE, de fecha veinticinco de octubre del año dos mil cinco, en la que entre otros asuntos, se acordó reformar la Clausula Segunda de los Estatutos Sociales de la Sociedad, relativo al capital social.

--- H).- Por escritura número ciento dieciséis mil doscientos ochenta y nueve, de fecha





- 3 -

diecinueve de julio del año dos mil seis, otorgada ante el suscrito Notario, cuyo primer testimonio quedó inscrito en el Registro Público de Comercio del Distrito Federal, en el folio mercantil número ocho mil quinientos setenta y siete, se protocolizó un Acta de Asamblea General Extraordinaria de Accionistas de "LABORATORIOS SENOSIAIN", SOCIEDAD ANÓNIMA DE CAPITAL VARIABLE, de fecha diez de enero del año dos mil seis, en la que entre otros asuntos se acordó reformar la Cláusula Segunda de los Estatutos Sociales de la Sociedad, relativa al objeto social. -----

--- De dicha escritura copio en su parte conducente lo que es del tenor literal siguiente: -----

--- "CLAUSULA SEGUNDA.- La preparación, elaboración, investigación, importación, exportación de toda clase de productos farmacéuticos, farmoquímicos, complementos alimenticios, sales, artículos de tocador y de belleza, así como el comercio en general con las mismas, tanto en la línea humana como veterinaria. -----

--- La distribución, representación de artículos de esas mismas clases, nacionales o extranjeras, y la compra-venta de toda clase de materias primas, maquinarias, equipo, útiles, enseres, accesorios, refacciones, vehículos y todos los demás insumos necesarios para el objeto de la sociedad, así como su importación y exportación. -----

--- La sociedad también tendrá por objeto comprar, vender, permutar, traspasar, rentar, construir, adaptar, fraccionar, subdividir, modificar, lotificar y acondicionar, toda clase de predios e inmuebles y sujetarlos incluso al régimen de condominio y copropiedad, afectar en fideicomiso y en general realizar cualquier tipo de negocio con bienes inmuebles. -----

--- La construcción de casas, edificios, naves industriales, bodegas o cualquier otra edificación dentro del territorio de la República Mexicana; la realización de diseños de ingeniería en general en el ramo de la construcción; la instalación de plantas industriales, bodegas, almacenes o centros de distribución, en especial plantas farmacéuticas y de alimentos entre otros. -----

--- Otorgar y recibir toda clase de garantías, ya sean reales, personales o de cualquier otra naturaleza, incluyendo el otorgamiento de avales o fianzas y la suscripción de cualquier clase de títulos de crédito o títulos valor, tanto para empresas que pertenezcan al mismo grupo de interés, como terceros con quienes se tengan de manera directa o indirecta relaciones de negocios. -----

--- La sociedad podrá realizar todas las operaciones necesarias para su objeto, de naturaleza civil, mercantil, industrial, financiera, laboral y demás que se relacionen con el objeto de la empresa, bien en forma directa, anexa o conexas. -----

--- La adquisición, renta, subarrendamiento a terceros o terceros de todos los bienes muebles e inmuebles necesarios o convenientes para la empresa en todas sus actividades." -

--- I).- "LABORATORIOS SENOSIAIN", SOCIEDAD ANÓNIMA DE CAPITAL VARIABLE actualmente se encuentra administrada por un Consejo de Administración, integrado por las siguientes personas: -----

--- PRESIDENTE: INGENIERO HECTOR SENOSIAIN AGUILAR

--- SECRETARIO: QUIMICO JUAN AURELIO SENOSIAIN AGUILAR

--- CONSEJERO: ARQUITECTO JAVIER SENOSIAIN AGUILAR

--- CONSEJERO: LICENCIADO CARLOS SENOSIAIN AGUILAR

--- CONSEJERO: SEÑOR ALBERTO SENOSIAIN AGUILAR

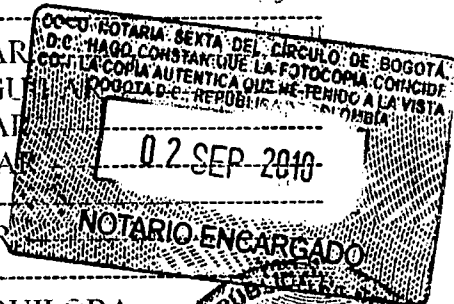
--- CONSEJERO: LICENCIADO JORGE SENOSIAIN AGUILAR

--- CONSEJERO: DANIEL ARREDONDO BAYARDI

--- CONSEJERO: SEÑORA MARIA MERCEDES SENOSIAIN RUILOBA

--- J).- El capital social de "LABORATORIOS SENOSIAIN", SOCIEDAD ANÓNIMA DE CAPITAL VARIABLE está representado por cien millones de acciones de \$100.00 cada una, de nominal.

--- K).- Por escritura número ciento veinte mil quinientos cincuenta y nueve



diecisiete de mayo del año dos mil siete, otorgada ante el suscrito Notario, cuyo primer testimonio quedó inscrito en el Registro Público de Comercio del Distrito Federal, en el Folio Mercantil número ocho mil quinientos setenta y siete, se protocolizó el Acta de Junta del Consejo de Administración de "LABORATORIOS SENOSIAIN", SOCIEDAD ANONIMA DE CAPITAL VARIABLE, de fecha catorce de diciembre del año dos mil seis, en la que entre otros asuntos, se acordó otorgar diversos poderes en favor de los señores INGENIERO HECTOR SENOSIAIN AGUILAR, QUIMICO JUAN AURELIO SENOSIAIN AGUILAR, LICENCIADO CARLOS SENOSIAIN AGUILAR y LICENCIADO JORGE SENOSIAIN AGUILAR, en los términos que enseguida copio, como sigue:-----

--- "...ANTECEDENTES.-...DECIMO SEGUNDO.- Los miembros del Consejo de Administración de "LABORATORIOS SENOSIAIN", SOCIEDAD ANONIMA DE CAPITAL VARIABLE, celebraron una Junta el día catorce de diciembre del año dos mil seis, de la que se levantó el acta que obra asentada de la página ochenta y seis a la página ochenta y nueve, inclusive, en el Libro de Juntas del Consejo de Administración de dicha Sociedad,...El acta antes referida se transcribe a continuación, como sigue:-----

----- "LABORATORIOS SENOSIAIN, S.A. DE C.V." -----

----- ACTA DE JUNTA DE CONSEJO DE ADMINISTRACIÓN -----

----- 14 DE DICIEMBRE DE 2006 -----

Acta de la Junta del Consejo de Administración de LABORATORIOS SENOSIAIN, S.A. DE C.V., celebrada el día 14 de Diciembre de 2006, a las 9:00 horas en el domicilio fiscal ubicado en Lago Silverio Núm. 177, Col. Anáhuac en México, Distrito Federal.-----

Actuó como Presidente el Ing. Héctor Senosiain Aguilar y como Secretario el Quím. Juan Aurelio Senosiain Aguilar, quien procedió a levantar la lista de asistencia, misma que se transcribe a continuación:-----

----- Presidente: --- Ing. Héctor Senosiain Aguilar -----

----- Secretario: --- Quím. Juan Aurelio Senosiain Aguilar -----

----- Consejero: --- Arq. Javier Senosiain Aguilar -----

----- Consejero: --- Lic. Carlos Senosiain Aguilar -----

----- Consejero: --- Cap. Alberto Senosiain Aguilar -----

----- Consejero: --- Lic. Jorge Senosiain Aguilar -----

----- Consejero --- Daniel Arredondo Bayardi -----

----- Consejero: --- Sra. María Mercedes Senosiain Ruiloba -----

Acto seguido, el Presidente declaró legalmente instalada la sesión, por haber quórum y propuso el desahogo del siguiente:-----

----- ORDEN DEL DÍA-----

--- I. Otorgamiento de nuevos poderes.-----

--- II. Designación de Delegados Especiales.-----

Aprobado el anterior, por unanimidad de votos, se procedió a su desahogo, como sigue:-----

I. OTORGAMIENTO DE PODERES.-----

En el desahogo del primer punto de la Orden del Día, el Presidente señaló que en cumplimiento de los acuerdos otorgados en la junta de consejo de 15 de noviembre pasado, en relación a la reestructuración de los poderes de la sociedad, se propone el otorgamiento de facultades a los señores Héctor Senosiain Aguilar, Juan Aurelio Senosiain Aguilar, Carlos Senosiain Aguilar y Jorge Senosiain Aguilar, en el futuro a la sociedad.-----

Discutido que fue lo anterior, los consejeros votaron por unanimidad el siguiente:-----

----- ACEPTADO 2 SEP 2010 -----

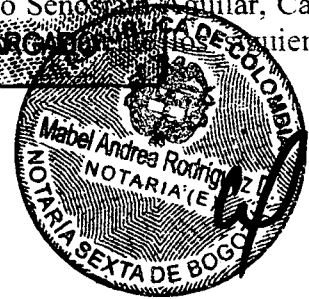
Se otorgan a los señores Héctor Senosiain Aguilar, Juan Aurelio Senosiain Aguilar, Carlos Senosiain Aguilar y Jorge Senosiain Aguilar, los siguientes,-----

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCUITO DE BOGOTÁ  
QUE HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA CONFIJO  
CON LA COPIA AUTENTICA QUE HE TENIDO A LA VISTA

BOGOTÁ D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA

2 SEP 2010

NOTARIO ENCARGADO





poderes y facultades como en seguida se menciona: -----

--- PODER GENERAL PARA ACTOS DE DOMINIO.-----

--- Poder General para Actos de Dominio en los términos del tercer párrafo del artículo 2554 del Código Civil del Distrito Federal, de sus correlativos de los Códigos Civiles de los Estados de la Federación y del Código Civil Federal, teniendo todas las facultades de dueño respecto de los bienes de la sociedad, así como para hacer toda clase de gestiones, a fin de defenderlos, teniendo también la facultad de constituir todo tipo de gravámenes sobre los mismos. Estas facultades las podrán ejercer conjunta o separadamente.-----

--- LIMITACIÓN: Tratándose de compraventa de acciones, las facultades se ejercerán en forma conjunta con la firma de por lo menos dos de los apoderados.-----

--- PODER GENERAL PARA ACTOS DE ADMINISTRACION.-----

--- Poder General para Actos de Administración, sin limitación alguna, en los términos del segundo párrafo del artículo 2554 del Código Civil para el Distrito Federal, de sus correlativos de los Códigos Civiles de los Estados de la Federación y del Código Civil Federal, con toda clase de facultades administrativas para poder realizar todas las operaciones inherentes al objeto de la sociedad. Estas facultades las podrán ejercer conjunta o separadamente.-----

--- PODER GENERAL PLEITOS Y COBRANZAS.-----

Poder General para Pleitos y Cobranzas, con todas las facultades generales y aún las especiales que conforme a la ley requieran cláusula especial, en los términos del primer párrafo del artículo 2554 del Código Civil, para el Distrito Federal y de sus correlativos de los Códigos Civiles de los Estados de la Federación, y del Código Civil Federal, quedando expresamente autorizados para ejecutar las facultades que se determinan en el artículo 2587 del citado ordenamiento. De manera enunciativa y no limitativa, el apoderado tendrá las siguientes facultades:-----

- (i) ---- Para desistirse -----
- (ii) ---- Para transigir-----
- (iii) --- Para comprometer en árbitros-----
- (iv) --- Para absolver y articular posiciones -----
- (v) ---- Para hacer cesión de bienes -----
- (vi) ---- Para recusar-----
- (vii) --- Para recibir pagos -----
- (viii) --- Para los demás actos que expresamente determine la ley.-----

--- (ix) ---- Interponer y desistirse del juicio de amparo.-----

--- (x) ---- Para interponer y desistirse de toda clase de procedimientos y recursos, ya sean ante autoridades judiciales, civiles, penales, administrativas, laborales o fiscales, del fuero Federal, Estatal o Municipal.-----

--- (xi) Actuar como coadyuvante del Ministerio Público, presentar denuncias y querellas en materia penal y otorgar el perdón. Estas facultades las podrán ejercer conjunta o separadamente.-----

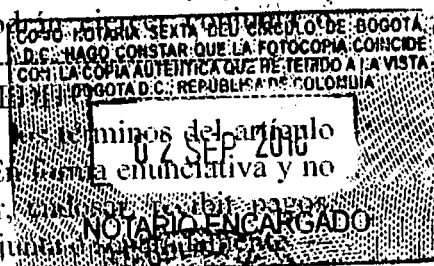
--- PODER PARA OTORGAR Y SUSCRIBIR TITULOS DE CREDITO.-----

--- Poder General para Otorgar y Suscribir Títulos de Crédito en los términos del artículo Noveno de la Ley General de Títulos y Operaciones de Crédito. En forma enunciativa y no limitativa, se otorgan las siguientes facultades: suscribir, avalar, protestar títulos de crédito. Estas facultades las podrán ejercer conjunta o separadamente.-----

--- PODER PARA MANEJO DE CUENTAS BANCARIAS.-----

--- Poder para abrir, operar y cerrar por cuenta de la sociedad, cuentas bancarias de ahorro o de inversión y otorgar autorizaciones a funcionarios de la sociedad para operar en dichas cuentas bancarias. Estas facultades las podrán ejercer conjunta o separadamente.-----

--- PODER LABORAL -----



--- Poder para actos de administración en materia laboral para que como representante legal de la sociedad esté expresamente facultado para representar a ésta, y pueda actuar ante o frente a los sindicatos con los cuales estén celebrados contratos colectivos de trabajo y la represente para todos los efectos de conflictos individuales; en general para todos los asuntos obrero patronales y para comparecer ante cualesquiera de las autoridades del trabajo y servicios sociales a que se refiere el artículo 523 de la Ley Federal del Trabajo; podrá asimismo comparecer ante las Juntas de Conciliación y Arbitraje, ya sean Locales o Federales; en consecuencia llevará la representación patronal para efectos de los artículos 11, 46 y 47 de la mencionada Ley y también la representación legal de la empresa, para efectos de acreditar la personalidad y la capacidad en juicio o fuera de él en los términos del artículo 692 fracciones II y III de la Ley Federal del Trabajo; podrá comparecer al desahogo de la prueba confesional en los términos de los artículos 785 y 788 de la Ley Federal del Trabajo, con facultades para absolver y articular posiciones, desahogar la prueba confesional en todas sus partes; podrá señalar domicilios para oír y recibir notificaciones en los términos del artículo 866 de la Ley Federal del Trabajo, y podrá comparecer con toda la representación legal bastante y suficiente, para acudir a la audiencia a que se refiere el artículo 873 en sus tres fases de conciliación, de demanda, excepciones y de ofrecimiento y admisión de pruebas, en los términos de los artículos 875, 876, fracción I y VI, 877, 878, 879, 880 de la citada ley; también podrá acudir a la audiencia de desahogo de pruebas, en los términos de los artículos 873 y 874; asimismo, se confieren igualmente facultades para proponer arreglos conciliatorios, celebrar transacciones, para tomar toda clase de decisiones, para negociar y suscribir convenios laborales; al mismo tiempo podrá actuar como representante de la empresa en calidad de administrador respecto y para toda clase de juicios o procedimientos de trabajo que se tramiten ante cualesquiera autoridades.---

--- Al mismo tiempo podrá realizar actos de celebración de contratos de trabajo y rescindirlos. Podrá contestar denuncias, querellas y acusaciones penales; podrá constituirse en coadyuvante del Ministerio Público, en términos del artículo 188 y los demás conducentes del Código Federal de Procedimientos Penales, podrá otorgar el perdón a que se refiere el artículo 93 del Código Penal; podrá recibir pagos e intentar toda clase de recursos, juicios y procedimientos, ya sean civiles, mercantiles, penales, administrativos, laborales e incluso el juicio de amparo, y desistirse de unos y otros; podrá representar a la sociedad ante toda clase de tribunales de cualquier fuero y ejercitar toda clase de acciones, excepciones, defensas y reconvencciones, comprometerse en árbitros y arbitradores, para los efectos anteriores el apoderado contará con las facultades que se señalan en los artículos 2554 en sus tres primeros párrafos, y 2587 del Código Civil para el Distrito Federal. Estas facultades las podrán ejercer conjunta o separadamente.-----

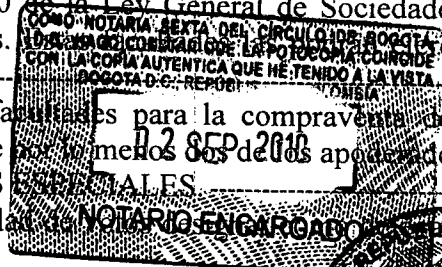
--- PODER PARA OTORGAR Y REVOCAR PODERES:-----

--- Poder para sustituir total o parcialmente los poderes que se le otorgan, sin perder su ejercicio y revocar dichas sustituciones conforme a los artículos 2574 y 2593, del Código Civil para el Distrito Federal, de sus correlativos de los Códigos Civiles de los Estados de la Federación y del Código Civil Federal, así como para que dentro del ámbito de sus facultades, otorgue poderes generales o especiales y, en general, revoque todo tipo de poderes otorgados por cualquier órgano u apoderado de la sociedad, contando para ello con las facultades que los artículos 149 y 150 de la Ley General de Sociedades Mercantiles otorgan a los Administradores y Gerentes.-----

--- LIMITACIÓN: El otorgamiento de facultades para la compraventa de acciones, se realizará en forma conjunta con la firma de por lo menos dos de los apoderados.-----

II. NOMBRAMIENTO DE DELEGADOS ESPECIALES

A dicha propuesta se acordó por unanimidad a los





- 7 -

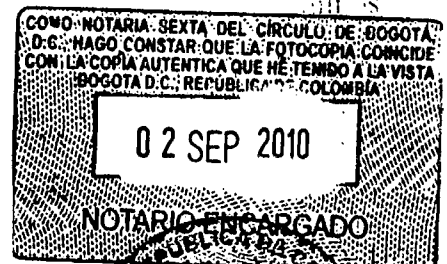
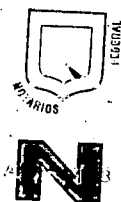
al Lic. Carlos Senosiain Aguilar, al Ing. Héctor Senosiain Aguilar y al Quím. Juan Aurelio Senosiain Aguilar, para que conjunta o separadamente, concurren ante notario para protocolizar la presente, en caso de ser necesario. -----

No habiendo otro asunto que tratar, se dio por terminada la sesión, redactando la presente acta, la cual fue aprobada en forma unánime por los concurrentes, levantándose la sesión a las 10:00 horas del día de su fecha. -----

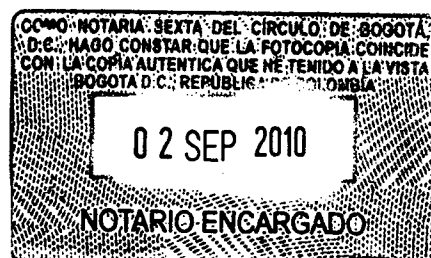
--- Presidente.- Rúbrica.- Ing. Héctor Senosiain Aguilar.- Secretario.- Rúbrica.- Quím. Juan Aurelio Senosiain Aguilar. -----

---...EXPUESTO LO ANTERIOR, EL COMPARECIENTE OTORGA LA SIGUIENTE:  
C L A U S U L A.- UNICA.- Queda protocolizada para todos los efectos legales a que haya lugar, el Acta de Junta del Consejo de Administración de "LABORATORIOS SENOSIAIN", SOCIEDAD ANONIMA DE CAPITAL VARIABLE, celebrada el día catorce de diciembre del año dos mil seis, transcrita en el antecedente décimo segundo de esta escritura y que se tiene aquí por reproducida como si se insertase a la letra, en la que se acordó, entre otros asuntos, OTORGAR DIVERSOS PODERES EN FAVOR DE LOS SEÑORES INGENIERO HECTOR SENOSIAIN AGUILAR, QUIMICO JUAN AURELIO SENOSIAIN AGUILAR, LICENCIADO CARLOS SENOSIAIN AGUILAR y LICENCIADO JORGE SENOSIAIN AGUILAR, para que los ejerciten en los términos señalados en el acta antes mencionada.---". -----

--- Y PARA ACREDITAR LA LEGAL EXISTENCIA DE "LABORATORIOS SENOSIAIN", SOCIEDAD ANONIMA DE CAPITAL VARIABLE, ASI COMO LA PERSONALIDAD DEL SEÑOR QUÍMICO JUAN AURELIO SENOSIAIN AGUILAR, COMO APODERADO DE LA MISMA, EXPIDO LA PRESENTE CERTIFICACION DEBIDAMENTE COTEJADA, SELLADA Y FIRMADA POR MI.- DOY FE.-----



SIN TEXTO



3.

4.

5.

6.

7.

8.

9.



GOBIERNO DEL DISTRITO FEDERAL  
CONSEJERÍA JURÍDICA Y  
DE SERVICIOS LEGALES  
Dirección General Jurídica  
y de Estudios Legislativos



México

D. F.

Apostille  
(Convention de la Haye du 5 octobre 1961)  
57.00

Derechos \$

No. Orden 17593

En Mexico el presente documento público ha sido firmado

por LIC. ARMANDO GALVEZ PEREZ ARAGON

quien actúa en calidad de NOTARIO No. 103 DISTRITO FEDERAL

y está revestido del sello correspondiente a NOTARIA No. 103 DISTRITO  
FEDERAL. MEXICO.



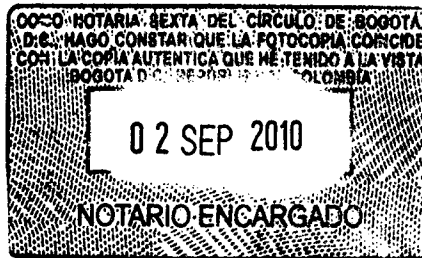
Certificado en MEXICO, D.F. por NORMA LETICIA AGUIAR  
ESTRADA JEFA DE LA UNIDAD DEPARTAMENTAL CONSULTIVA DE LA D.G.J.E.L.  
DE LA CONSEJERIA JURIDICA Y DE SERVICIOS LEGALES.

MEXICO D.F. el 30 de OCTUBRE de 2008

DISTRITO FEDERAL  
CONSEJERÍA JURÍDICA Y  
DE SERVICIOS LEGALES  
Dirección General Jurídica  
y de Estudios Legislativos

*Aguiar*  
Firma

NLAE/IVC/A393193/17593



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 INVENCION**

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  
10 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,  
15 indicada para el tratamiento de dolor de moderado a severo o  
neuralgias de diversas localización.

**ANTECEDENTES DE LA INVENCION**

El tratamiento del dolor de origen inflamatorio requiere  
20 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  
25 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  
30 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  
5 crear una composición farmacéutica por simple asociación de los  
principios activos.

El ketorolaco trometamina, (+-)-5(benzoyl)-2,3-dihidro-1N-  
pirrolizina-1-ácido carboxílico tris hidroximetilaminometano,  
es un analgésico antiinflamatorio no esteroide (AINE),  
10 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  
15 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  
opíáceo) y eficaz, útil en el tratamiento del dolor de moderado  
20 a severo.

Adicionalmente a su efecto analgésico, es un antipirético  
moderado y, en comparación con los analgésicos opioides, no  
produce los efectos adversos de éstos como: nauseas, vomito,  
sedación o tolerancia. El ketorolaco es un analgésico con  
25 acción periférica que no interfiere con la unión de los  
opíáceos 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 pH ácido 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, 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.

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

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 de 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  
5 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  
10 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  
15 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 opioides como lo describe el documento de patente No. PA/a/2002/010828. Se refiere a una  
20 composición farmacéutica en cápsulas, 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  
25 los efectos adversos del opiáceo tramadol, la restricción de uso de opioides se encuentra asociada a los efectos secundarios, siendo los principales la presencia de: prurito, náuseas, vómito, retención urinaria, constipación, 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 conjunta o separada de un AINE y vitaminas B6, en específico se mencionan las combinaciones de diclofenaco, indometacina y acetilsalicilato con vitamina B6. Cabe aclarar que aunque en este documento se menciona de forma general a 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.

El documento 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 fue mantener protegida y aislada de las interacciones fisicoquímicas a la vitamina B12 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 del documento 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 costos 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 en un tratamiento a corto plazo, una vez en el organismo presenta el efecto del primer paso de absorción metabólica, esto conlleva a alcanzar el máximo de concentración plasmática en un mayor tiempo en comparación con ketorolaco que no

presenta el efecto del primer paso metabólico y su absorción es inmediata.

Para el caso de la formulación oral de ketoprofeno con Complejo B, se administra 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 (Cmax). 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 realicar 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, nauseas, tolerancia, ansiedad, efecto de abstinencia, desordenes

respiratorios, sedación, confusión e inclusive 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 desarrollo 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 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, misma que le proporciona color y brillo así como protección de una posible fotólisis y/o hidrólisis.

Una modalidad preferida en 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 y que contiene 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, adultos mayores u otros, ya que es una comprimido de pequeño tamaño, de no más de medio centímetro de diámetro.

#### **BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS**

Las figuras colocadas ilustran el comportamiento de los medicamentos al ser administrados en los sujetos de estudio.

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

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

10 En la figura 3 se muestra el área bajo la curva 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 de 8 horas del curso temporal de la escala visual análoga. Los datos se expresan como el promedio  $\pm$  el error estándar.

15

#### DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

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.

25 Existen formulaciones orales de monofármacos de ketorolaco y formulaciones que contienen complejo B, podría pensarse que es posible realizar una composición por la simple mezcla de estas composiciones. Sin embargo, esto no es posible, ya que existe 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, misma que le

proporciona color y brillo así como protección de una posible fotolisis y/o hidrólisis.

Uno de los principales usos de los excipientes poliméricos en las formulaciones farmacéuticas sólidas es la de ofrecerles  
5 protección tanto para otros procesos de fabricación, (por ejemplo recubrimientos o compresión) o de factores externos como son humedad, 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 al  
10 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  
15 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, mismo que fue resuelto y la formación de la película es homogénea, logrando  
20 el objetivo de contener a la vitamina B6 y conferirle 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  
25 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  
5 tabletas.

A continuación se describe la formulación y proceso de manufactura de la misma que contiene principios activos de ketorolaco y Complejo B y/o sus sales farmacéuticamente aceptables, adicionalmente, vehículos o excipientes  
10 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.**

15 Descripción de los componentes de la formulación:

**Principios activos,** los descritos o sus sales farmacéuticamente aceptables de los mismos:

- Ketorolaco trometamina, que puede comprender desde 2mg hasta 40mg por unidad de dosis y/o de 0.2% hasta 6.0% en peso de  
20 la composición.
- 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  
25 desde 15mg hasta 250mg por unidad de dosis y/o de 2.5% hasta 60.0% en peso de la composición.
- 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:**

- **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.
- **Aglutinante diluyente:** funciona como soporte del principio activo 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.
- **Antiestático:** permite eliminar las cargas electrostáticas y facilitar el flujo 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.
- **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 sodico 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.

- **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.

- **Plastificante:** este 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.

- **Polímero ligante aglutinante:** facilita la adhesión y cohesión de los componentes de la formulación, se selecciona de polivinilpirrolidona, 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.

- **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, polivinilpilirridona 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.

- **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), polivinilpilirridona, 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.

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

TABLA 1. FORMULACIÓN GENERAL DE COMPRIMIDOS, TABLETAS.

| Ingredientes                | Limites permisibles de uso<br>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. |

\*Se evapora durante el proceso

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

5

TABLA 2. FORMULACIÓN ORAL DE COMPRIMIDO, TABLETAS

| 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. |

10 \*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.

- 5 1. Pesar los componentes de la formulación.
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  
10 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.
- 15 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  
20 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.
- 25 9. Acondicionar el comprimido.

Las formulaciones en comprimidos tabletas recubiertas 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, 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 contra diclofenaco-vitaminas B en pacientes con dolor crónico por enfermedad articular degenerativa. El estudio se aplicó a personas entre 40 y 60 años de edad, hombres o mujeres con un dolor mayor o igual a 5 en escala análoga visual (1 - 10), que no consumían medicamentos que puedan 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, 50 mg, 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 paralelo. Se formaron dos grupos de 10 pacientes cada uno. Los pacientes recibieron ketorolaco-vitaminas B o diclofenaco-vitaminas B cada 8 horas por un 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 ketorolaco-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.

5        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  
10       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.

15       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 claros). Los datos se expresan como el promedio  
20        $\pm$  el error estándar.

Se puede ver que el dolor con el que inician los pacientes es en promedio 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,  
25       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 paciente que recibieron diclofenaco-vitamina B (círculos negros) y

ketorolaco-vitamina B (círculos claros). 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 (ABC) 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 tomar en cuenta que el tratamiento habitual con ketorolaco como monofármaco la dosis es de 10mg cada 6 horas, en este estudio se trabajo 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 oxidativo, 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 los alcances 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, microcapsulas 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<br>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.

El invento ha sido descrito suficientemente 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 persona hábil en el campo de la técnica que compete el presente invento puede ser capaz de hacer modificaciones no descritas en la presente solicitud. Sin embargo, si para la aplicación de estas modificaciones en una composición determinada se requiere de la materia reclamada en las siguientes reivindicaciones, dichas composiciones deberán ser comprendidas dentro del alcance de la presente invención.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica para administración oral de comprimidos en tabletas caracterizada porque comprende:

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

10 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.

15 2. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 1 caracterizada porque comprende adicionalmente una cubierta final formada por un polímero de recubrimiento y acabado.

20 3. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 1 caracterizada porque comprende de 2 a 120mg de la sal de ketorolaco por unidad de dosis.

4. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 1 caracterizada porque comprende de 0.2 a 6.0% de la sal de ketorolaco en peso de la composición.

25 5. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 1 caracterizada porque comprende de 15 a 250 mg de la sal de vitamina B1 por unidad de dosis.

30 6. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 1 caracterizada porque comprende de 2.5 a 60.0% de la sal de vitamina B1 en peso de la composición.

Reivindicad.

7. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 1 caracterizada porque comprende de 15 a 250 mg de la sal de vitamina B6 por unidad de dosis.

5 8. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 1 caracterizada porque comprende de 2.5 a 60.0% de la sal de vitamina B6 en peso de la composición.

9. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 1 caracterizada porque comprende de 0.1 a 10 mg de la sal de vitamina B12 por unidad de dosis.

10 10. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 1 caracterizada porque comprende de 0.05 a 1.5% de la sal de vitamina B12 en peso de la composición.

15 11. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 1 caracterizada porque comprende de 15.0 a 60.0% del vehículo de compresibilidad en peso de la composición.

12. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 1 caracterizada porque comprende de 5.0 a 60.0% del aglutinante diluyente en peso de la composición.

20 13. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 1 caracterizada porque comprende de 0.002 a 1.0% del antiestático en peso de la composición.

14. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 1 caracterizada porque comprende de 0.5 a 2.5% del desintegrante en peso de la composición.

25 15. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 1 caracterizada porque comprende de 0.5 a 2.5% del lubricante en peso de la composición.

16. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 1 caracterizada porque comprende de 0.2 a 11.5% del plastificante en peso de la composición.

5 17. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 1 caracterizada porque comprende de 5.0 a 40.0% del polímero ligante aglutinante en peso de la composición.

18. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 1 caracterizada porque comprende de 1.5 a 7.5% del polímero de recubrimiento en peso de la composición.

10 19. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 2 caracterizada porque comprende de 0.5 a 7.5% del polímero de recubrimiento y acabado en peso de la composición.

15 20. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 1 caracterizada porque comprende 5 mg de la sal de ketorolaco, 50 mg de vitamina B1, 50 mg de vitamina B6 y 1 mg de vitamina B12, por unidad de dosis.

20 21. Un proceso para preparar la composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 1 caracterizado porque comprende las etapas de:

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

25 b) recubrir el comprimido con el polímero de recubrimiento; y

c) recubrir el comprimido con una solución de vitamina B6 o su sal farmacéuticamente aceptable y polímero ligante aglutinante.

22. El uso de la composición farmacéutica de la reivindicación 1 para preparar un medicamento para el tratamiento de dolor de moderado a severo.

23. El uso de la composición farmacéutica de la reivindicación 1 para preparar un medicamento para el tratamiento de neuralgias de diversa localización.

24. Una composición farmacéutica para administración oral de formulaciones en microencapsulación caracterizada porque comprende:

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

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

25. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 24 caracterizada porque comprende adicionalmente una cubierta final formada por un polímero de recubrimiento y acabado.

26. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 24 caracterizada porque comprende de 2 a 120mg de la sal de ketorolaco por unidad de dosis.

25 27. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 24 caracterizada porque comprende de 15 a 250 mg de la sal de vitamina B1 por unidad de dosis.

28. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 24 caracterizada porque comprende de 15 a 250 mg de la sal de vitamina B6 por unidad de dosis.

5 29. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 24 caracterizada porque comprende de 0.1 a 10 mg de la sal de vitamina B12 por unidad de dosis.

30. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 24 caracterizada porque comprende de 160 a 400 mg de núcleos inertes por unidad de dosis.

10 31. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 24 caracterizada porque comprende de 10 a 20 mg de polímero de recubrimiento por unidad de dosis.

15 32. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 24 caracterizada porque comprende de 0.02 a 0.5 mg de secuestrante antioxidante por unidad de dosis.

33. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 24 caracterizada porque comprende de 0.02 a 0.5 mg de polímero ligante aglutinante por unidad de dosis.

20 34. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 24 caracterizada porque comprende de 0.001 a 0.5 mg de antioxidante por unidad de dosis.

35. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 25 caracterizada porque comprende de 10 a 20 mg de polímero de recubrimiento y acabado por unidad de dosis.

25 36. El uso de la composición farmacéutica de la reivindicación 24 para preparar un medicamento para el tratamiento de dolor de moderado a severo.

37. El uso de la composición farmacéutica de la reivindicación 24 para preparar un medicamento para el tratamiento de neuralgias de diversa localización.

5

# RESUMEN

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 diversas localización.

20

FIGURA 1

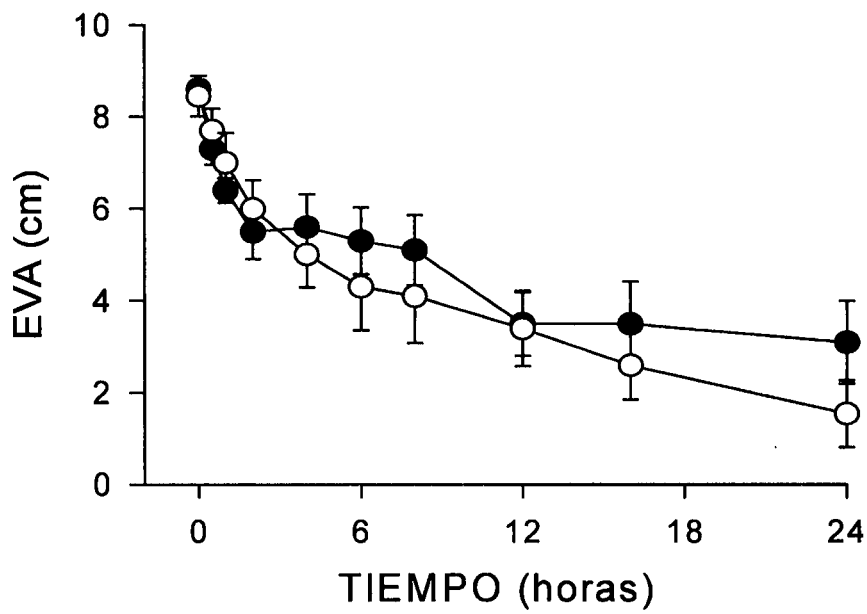


FIGURA 2

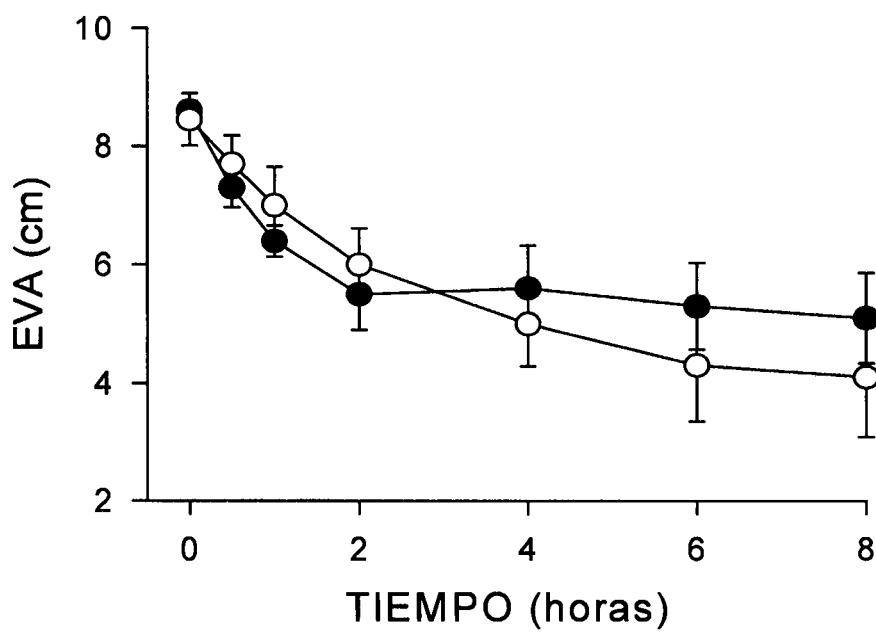


FIGURA 3

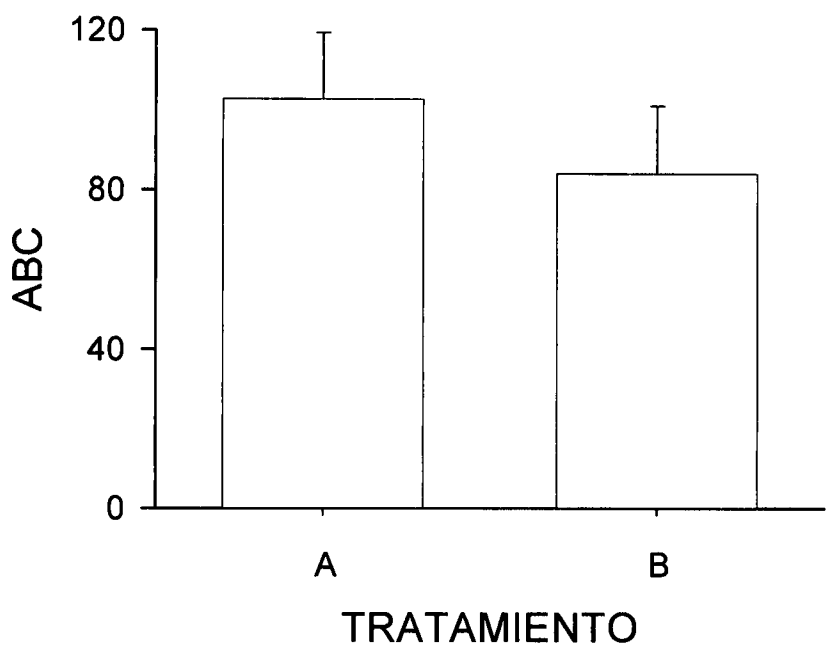
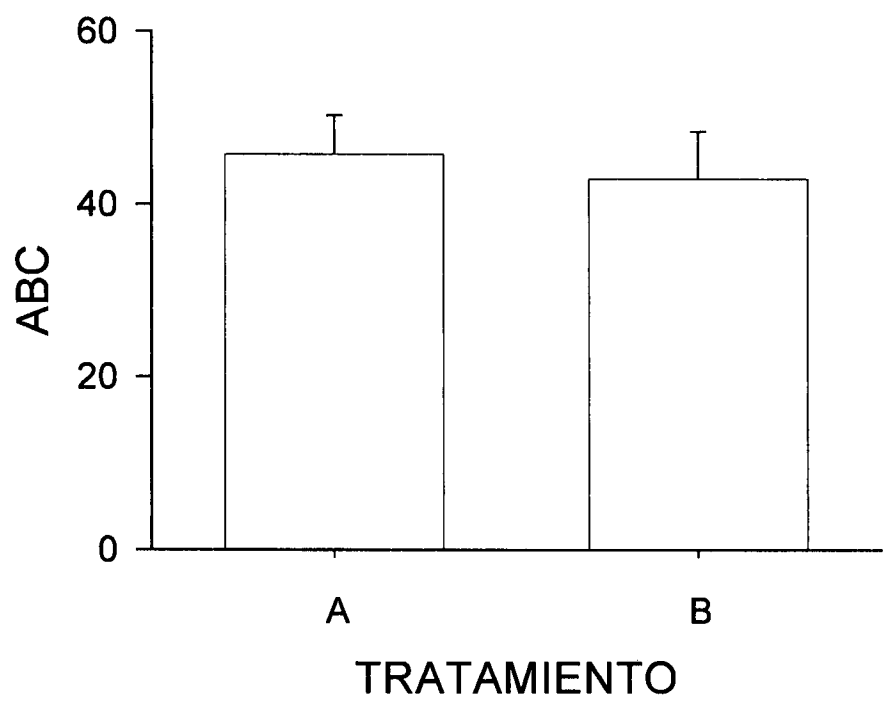


FIGURA 4



(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA EN VIRTUD DEL TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de la Propiedad  
Intelectual  
Oficina internacional



(43) Fecha de publicación internacional  
11 de septiembre de 2009 (11.09.2009)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional  
WO 2009/109836 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes:  
A61K 31/405 (2006.01) A61K 31/714 (2006.01)  
A61K 31/31 (2006.01) A61P 29/00 (2006.01)  
A61K 31/4415 (2006.01)

(74) Mandatario: MIER Y CONCHA SEGURA, Jorge;  
Insurgentes Sur 1605 Piso 20, Col. San Joes Insurgentes,  
Eduardo Federal, 03900 (MX).

(21) Número de la solicitud internacional:  
PCT/IB2009/000413

(22) Fecha de presentación internacional:  
4 de marzo de 2009 (04.03.2009)

(25) Idioma de presentación: español

(26) Idioma de publicación: español

(30) Datos relativos a la prioridad:  
MX/a/2008/003230  
7 de marzo de 2008 (07.03.2008) MX

(71) Solicitante (para todos los Estados designados salvo  
US): LABORATORIOS SENOSIAN S.A. DE C.V.  
[MX/MX]; Andrés Bello 45-10, Colonia Chapultepec  
Polanco, Distrito Federal, 11560 (MX).

(72) Inventores; e

(75) Inventores/Solicitantes (para US solamente):  
SENOSIAN AGUILAR, Juan Aurelio [MX/MX]; Lago  
Silverio 177, Col. Anahuac, Distrito Federal, 11320  
(MX). GARCIA SALGADO LOPEZ, E.Raúl  
[MX/MX]; Lago Silverio 177, Col. Anahuac, Distrito  
Federal, 11320 (MX). ARZOLA PANIAGUA, M.  
Angélica [MX/MX]; Lago Silverio 177, Col. Anahuac,  
Distrito Federal, 11320 (MX). BARRANCO  
HARNÁNDEZ, Gustavo [MX/MX]; Lago Silverio 177,  
Col. Anahuac, Distrito Federal, 11320 (MX).

(81) Estados designados (a menos que se indique otra cosa,  
para toda clase de protección nacional admisible): AE,  
AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, EA, EB, EG, EH, EF,  
EW, FY, EZ, CA, CH, CI, CO, CP, CU, CZ, DE, DK,  
DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH,  
GM, GT, HH, HF, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM,  
KH, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LF, LS, LT, LU, LY,  
MA, MD, ME, MG, MI, MJ, MW, MX, MY, MZ, NA,  
NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, EQ, ES, EU, SC,  
SD, SE, SG, SI, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR,  
TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VI, ZA, ZM, ZW.

(84) Estados designados (a menos que se indique otra cosa,  
para toda clase de protección regional admisible):  
APIPO (EW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL,  
SZ, TZ, UG, ZM, ZW), euroasiática (AM, AZ, BY, EG,  
KZ, MD, RU, TJ, TM), europea (AT, BE, BG, CH, CY,  
CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GE, GR, HE, HU, IE, IS,  
IT, LT, LU, LV, MC, ML, MT, NL, NO, PL, PT, EQ,  
SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,  
GH, GQ, GW, ML, MP, NE, SN, TD, TG).

Publicada:

- con informe de búsqueda internacional (Art. 21(3))
- antes de la expiración del plazo para modificar las  
reivindicaciones y para ser republicada si se reciben  
modificaciones (Regla 48.2(h))

(54) Title: ORAL GALENIC FORMULATION INCLUDING KETOROLAC AND B-COMPLEX VITAMINS, IN WHICH  
VITAMIN B6 IS IN AN OUTER LAYER SEPARATED FROM THE REST OF THE ACTIVE PRINCIPLES

(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

(57) Abstract: The invention relates to a solid oral pharmaceutical composition combining ketorolac and B-complex consisting of  
*inter alia* thiamin, pyridoxine and cyanocobalamin (vitamins B1, B6 and B12 respectively) and/or the pharmaceutically acceptable  
salt thereof, as well as pharmaceutically acceptable excipients and/or vehicles. The invention also relates to the method for  
producing the composition and to the use of said composition having a synergistic therapeutic activity, indicated for the treatment  
of moderate to severe pain or neuralgias in different locations.

(57) Resumen: 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 diversas localización.

Publicación  
Internacional



WO 2009/109836 A1

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 INVENCION**

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  
10 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,  
15 indicada para el tratamiento de dolor de moderado a severo o neuralgias de diversas localización.

**ANTECEDENTES DE LA INVENCION**

El tratamiento del dolor de origen inflamatorio requiere  
20 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  
25 crónico de estos agentes eventos adversos importantes, sobre

48  
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(benzoyl)-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 exagera 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 pH ácido 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, 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.

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

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.

5 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  
10 terapéuticas.

Por las características de 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  
15 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  
20 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  
25 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 opioides como lo describe el documento de patente No. PA/a/2002/010828. Se refiere a una composición farmacéutica en cápsulas, 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 opioides se encuentra asociada a los efectos secundarios, siendo los principales la presencia de: prurito, náuseas, vómito, retención urinaria, constipación, 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 conjunta o separada de un AINE y vitaminas B6, en específico se mencionan las combinaciones de diclofenaco, indometacina y acetilsalicilato con vitamina B6. Cabe aclarar que aunque en este documento se menciona de forma general a 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.

El documento 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 fue mantener protegida y aislada de las interacciones

fisicoquímicas a la vitamina B12 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 del documento 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 costos 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 en un tratamiento a corto plazo, una vez en el organismo presenta el efecto del primer paso de absorción metabólica, esto conlleva a alcanzar el máximo de

concentración plasmática en un mayor tiempo en comparación con ketorolaco que no presenta el efecto del primer paso metabólico y su absorción es inmediata.

Para el caso de la formulación oral de ketoprofeno con  
 5 Complejo B, se administra 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 (Cmax). La administración de ketoprofeno y  
 10 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  
 15 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  
 20 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  
 25 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, desórdenes respiratorios, sedación, confusión e inclusive 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 desarrollo 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 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, misma que le proporciona color y brillo así como protección de una posible fotólisis y/o hidrólisis.

Una modalidad preferida en 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 y que contiene 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, adultos mayores u otros, ya que es una comprimido de pequeño tamaño, de no más de medio centímetro de diámetro.

#### **BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS**

10 Las figuras colocadas ilustran el comportamiento de los medicame

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

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

En la figura 3 se muestra el área bajo la curva 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 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 INVENCION

El reto al que se enfrento el desarrollo de la presente invención es la obtención de una composición farmacéutica oral estable, segura y con eficacia terapéutica en una misma  
5 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  
10 ketorolaco y formulaciones que contienen complejo B, podría pensarse que es posible realizar una composición por la simple mezcla de estas composiciones. Sin embargo, esto no es posible, ya que existe una serie de interacciones fisicoquímicas que se presentan al contener directamente  
15 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  
20 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  
25 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  
5 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,  
10 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  
15 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, misma que le proporciona color y brillo así como  
20 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  
25 factores externos como son humedad, 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 al principio activo, vitamina B6, proceso que no es común realizarlo.

Una forma de reducir los tiempos de proceso es incluir  
5 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  
10 representó un reto importante para la presente invención, mismo que fue resuelto y la formación de la película es homogénea, logrando el objetivo de contener a la vitamina B6 y conferirle protección a la tableta.

Por lo tanto, durante el desarrollo de la composición  
15 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.

20

#### **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  
25 como tabletas.

61

A continuación se describe la formulación y proceso de manufactura de la misma que contiene principios activos de ketorolaco y Complejo B y/o sus sales farmacéuticamente aceptables, 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.**

10 Descripción de los componentes de la formulación:

**Principios activos,** los descritos o sus sales farmacéuticamente aceptables de los mismos:

- 15 • 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.
- 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.
- 20 • 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:

- **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.
- **Aglutinante diluyente:** funciona como soporte del principio activo 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.
- **Antiestático:** permite eliminar las cargas electrostáticas y facilitar el flujo 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.

- **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 sodico 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.
- 10 • **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  
15 desde 3.0mg hasta 5.0mg por unidad de dosis y/o de 0.5% hasta 2.5% en peso de la composición.
- **Plastificante:** este 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  
20 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.
- **Polímero ligante aglutinante:** facilita la adhesión y  
25 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.

- **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.

- **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.

En la tabla siguiente se presenta la formula 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                        | Límites permisibles de uso<br>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.                                      |

\*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 OFAL DE COMPRIMIDO, TABLETAS

| 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

5 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.

1. Pesar los componentes de la formulación.

10 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 4.2mg, desintegrante: croscarmelosa de sodio 4.3mg y plastificante: propilenglicol 2.3mg.

- 5 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  
10 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  
15 punto 7 una solución de polímero y acabado preferentemente polietilenglicol 2.1mg u Opaglos 2.1mg.
- 9. Acondicionar el comprimido.

Las formulaciones en comprimidos tabletas recubiertas  
20 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  
25 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, 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 %                               |

5

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.

10

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.

15

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 5 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 contra diclofenaco-vitaminas B en pacientes con dolor 10 crónico por enfermedad articular degenerativa. El estudio se aplicó a personas entre 40 y 60 años de edad, hombres o mujeres con un dolor mayor o igual a 5 en escala análoga visual (1 - 10), que no consumían medicamentos que puedan interferir con la farmacocinética o eficacia de los 15 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, 50 mg, 50mg y 0.25mg (Dolo-neurobión®) y ketorolaco combinado con vitaminas 20 B1, B6 y B12 de 5mg, 50mg, 50mg y 1mg.

El estudio se realizó de acuerdo a un diseño paralelo. Se formaron dos grupos de 10 pacientes cada uno. Los pacientes recibieron ketorolaco-vitaminas B o diclofenaco-vitaminas B cada 8 horas por un día y se registró el dolor mediante la 25 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 ketorolaco-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 claros). Los datos se expresan como el promedio  $\pm$  el error estándar.

Se puede ver que el dolor con el que inician los pacientes es en promedio 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 paciente que recibieron diclofenaco-vitamina B (círculos negros) y ketorolaco-vitamina B (círculos claros). 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 (ABC) 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 tomar en cuenta que el tratamiento habitual con ketorolaco como monofármaco la dosis es de 10mg cada 6 horas, en este estudio se trabajo con una combinación de ketorolaco con complejo B donde el ketorolaco se presenta en  
5 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  
10 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  
15 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  
20 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  
25 principios activos y excipientes, se logra un equilibrio no

oxidativo, 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 los alcances 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 opiáceos 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 P 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, microcapsulas 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, sequestrantes antioxidantes y antioxidantes, sin limitar su uso.

Tabla 3. Formulación oral en cápsulas con microesferas

| Ingredientes                        | Rango de uso<br>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  
5 tratamiento del dolor de moderado a severo con la reducción de la incidencia y severidad de los efectos adversos.

El invento ha sido descrito suficientemente como para que una persona con conocimientos medios en la materia pueda reproducir y obtener los resultados que mencionamos en la  
10 presente descripción. Sin embargo, cualquier persona hábil en el campo de la técnica que compete el presente invento puede ser capaz de hacer modificaciones no descritas en la presente solicitud. Sin embargo, si para la aplicación de estas modificaciones en una composición determinada se requiere de  
15 la materia reclamada en las siguientes reivindicaciones, dichas composiciones deberán ser comprendidas dentro del alcance de la presente invención.

**REIVINDICACIONES**

1. Una composición farmacéutica para administración oral de comprimidos en tabletas caracterizada porque comprende:

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

10 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.

15 2. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 1 caracterizada porque comprende adicionalmente una cubierta final formada por un polímero de recubrimiento y acabado.

20 3. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 1 caracterizada porque comprende de 2 a 120mg de la sal de ketorolaco por unidad de dosis.

4. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 1 caracterizada porque comprende de 0.2 a 6.0% de la sal de ketorolaco en peso de la composición.

5. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 1 caracterizada porque comprende de 15 a 250 mg de la sal de vitamina B1 por unidad de dosis.

6. La composición farmacéutica de conformidad con la 5 reivindicación 1 caracterizada porque comprende de 2.5 a 60.0% de la sal de vitamina B1 en peso de la composición.

7. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 1 caracterizada porque comprende de 15 a 250 mg de la sal de vitamina B6 por unidad de dosis.

10 8. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 1 caracterizada porque comprende de 2.5 a 60.0% de la sal de vitamina B6 en peso de la composición.

9. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 1 caracterizada porque comprende de 0.1 a 10 15 mg de la sal de vitamina B12 por unidad de dosis.

10. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 1 caracterizada porque comprende de 0.05 a 1.5% de la sal de vitamina B12 en peso de la composición.

11. La composición farmacéutica de conformidad con la 20 reivindicación 1 caracterizada porque comprende de 15.0 a 60.0% del vehículo de compresibilidad en peso de la composición.

12. La composición farmacéutica de conformidad con la 25 reivindicación 1 caracterizada porque comprende de 5.0 a 60.0% del aglutinante diluyente en peso de la composición.

13. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 1 caracterizada porque comprende de 0.002 a 1.0% del antiestático en peso de la composición.

14. La composición farmacéutica de conformidad con la  
5 reivindicación 1 caracterizada porque comprende de 0.5 a 2.5% del desintegrante en peso de la composición.

15. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 1 caracterizada porque comprende de 0.5 a 2.5% del lubricante en peso de la composición.

10 16. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 1 caracterizada porque comprende de 0.2 a 11.5% del plastificante en peso de la composición.

17. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 1 caracterizada porque comprende de 5.0 a  
15 40.0% del polímero ligante aglutinante en peso de la composición.

18. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 1 caracterizada porque comprende de 1.5 a 7.5% del polímero de recubrimiento en peso de la composición.

20 19. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 2 caracterizada porque comprende de 0.5 a 7.5% del polímero de recubrimiento y acabado en peso de la composición.

20. La composición farmacéutica de conformidad con la  
25 reivindicación 1 caracterizada porque comprende 5 mg de la

sal de ketorolaco, 50 mg de vitamina B1, 50 mg de vitamina B6 y 1 mg de vitamina B12, por unidad de dosis.

21. Un proceso para preparar la composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 1 caracterizado porque  
5 comprende las etapas de:

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

10 b) recubrir el comprimido con el polímero de recubrimiento; y

c) recubrir el comprimido con una solución de vitamina B6 o su sal farmacéuticamente aceptable y polímero ligante aglutinante.

15 22. El uso de la composición farmacéutica de la reivindicación 1 para preparar un medicamento para el tratamiento de dolor de moderado a severo.

23. El uso de la composición farmacéutica de la reivindicación 1 para preparar un medicamento para el  
20 tratamiento de neuralgias de diversa localización.

24. Una composición farmacéutica para administración oral de formulaciones en microencapsulación caracterizada porque comprende:

un primer compartimiento que comprende núcleos inertes,  
25 cantidades terapéuticamente efectivas de ketorolaco, vitamina B1, 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.

25. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 24 caracterizada porque comprende adicionalmente una cubierta final formada por un polímero de recubrimiento y acabado.

26. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 24 caracterizada porque comprende de 2 a 120mg de la sal de ketorolaco por unidad de dosis.

27. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 24 caracterizada porque comprende de 15 a 250 mg de la sal de vitamina B1 por unidad de dosis.

28. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 24 caracterizada porque comprende de 15 a 250 mg de la sal de vitamina B6 por unidad de dosis.

29. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 24 caracterizada porque comprende de 0.1 a 10 mg de la sal de vitamina B12 por unidad de dosis.

30. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 24 caracterizada porque comprende de 160 a 400 mg de núcleos inertes por unidad de dosis.

31. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 24 caracterizada porque comprende de 10 a 20 mg de polímero de recubrimiento por unidad de dosis.

5 32. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 24 caracterizada porque comprende de 0.02 a 0.5 mg de secuestrante antioxidante por unidad de dosis.

33. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 24 caracterizada porque comprende de 0.02 a 0.5 mg de polímero ligante aglutinante por unidad de dosis.

10 34. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 24 caracterizada porque comprende de 0.001 a 0.5 mg de antioxidante por unidad de dosis.

15 35. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 25 caracterizada porque comprende de 10 a 20 mg de polímero de recubrimiento y acabado por unidad de dosis.

36. El uso de la composición farmacéutica de la reivindicación 24 para preparar un medicamento para el tratamiento de dolor de moderado a severo.

20 37. El uso de la composición farmacéutica de la reivindicación 24 para preparar un medicamento para el tratamiento de neuralgias de diversa localización.

FIGURA 1

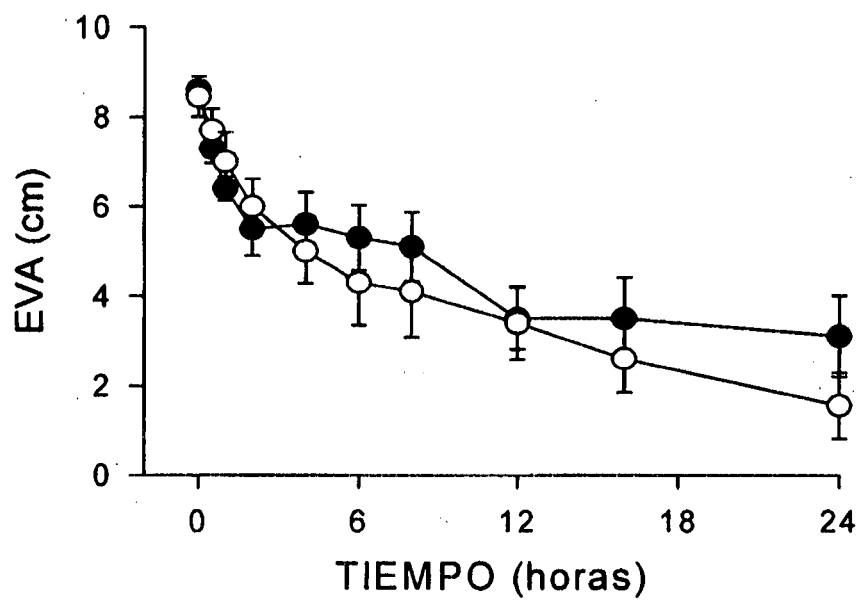


FIGURA 2

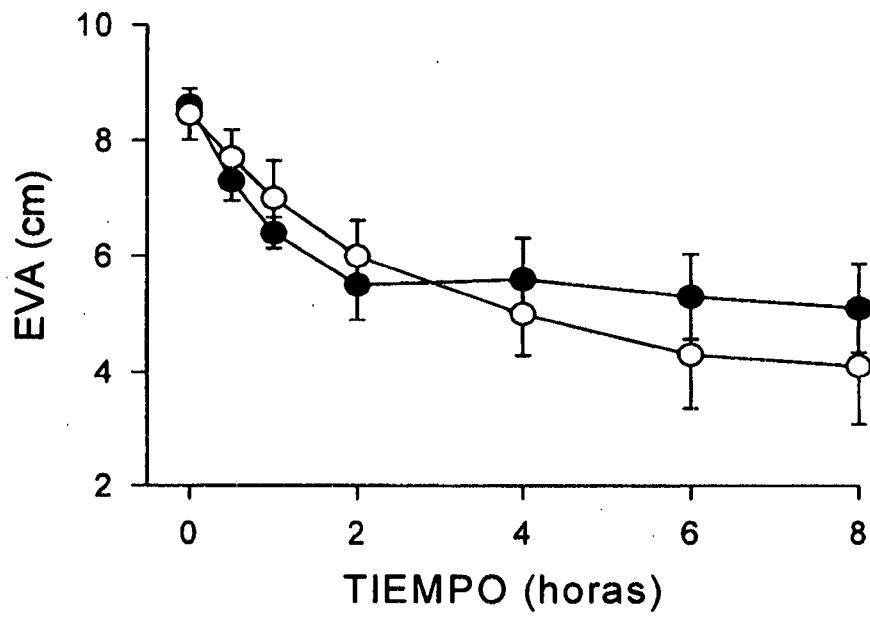


FIGURA 3

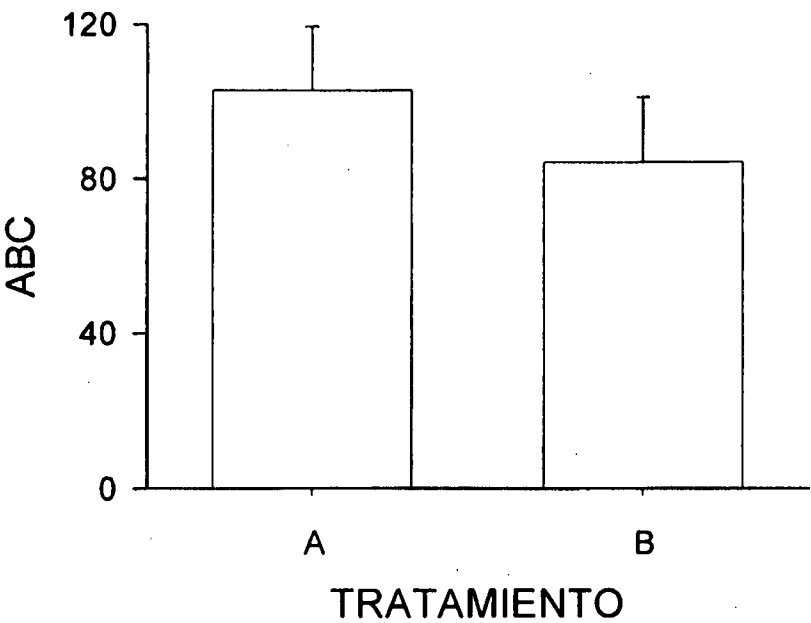
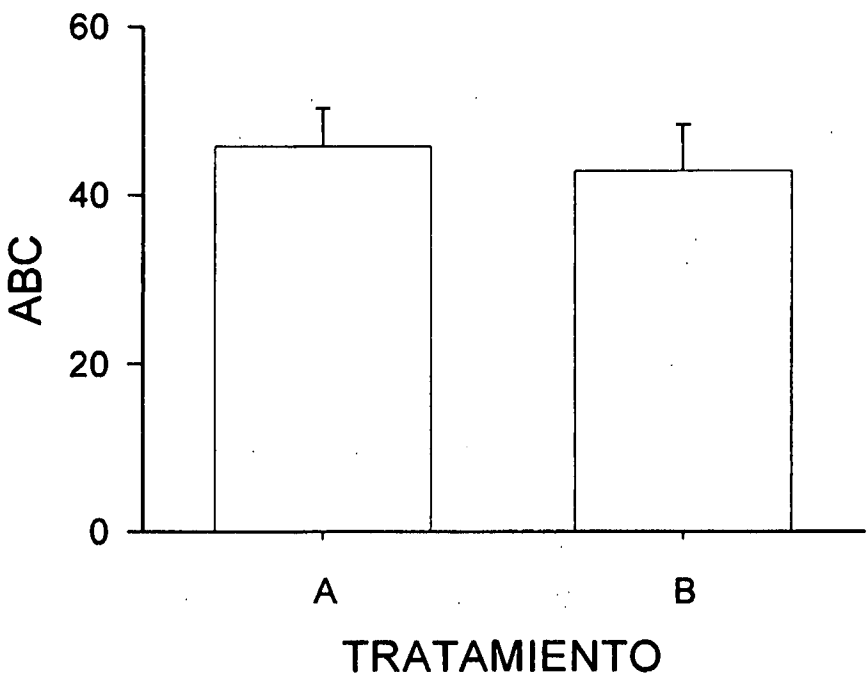


FIGURA 4



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/ IB 2009/000413

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

see extra sheet

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

INVENES,EPODOC, WPI, MEDLINE, REGISTRY, HCAPLUS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                                                               | Relevant to claim No. |
|-----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| A         | WO 2007/116287 A ( LABORATORIOS SENOSIAIN, S.A. DE C.V.) 18.10.2007. Pages 20-22, formulaci3n oral.                                                                                                              | 1-37                  |
| A         | MEDINA-SANTILLAN R. and col. B Vitamins increase the analgesic effect of Ketorolac in the formalin test in the rat. Proceedings of the Western Pharmacology Society. 2004, Vol. 47, pages 95-99, ISSN 0033-8969. | 1-37                  |
| A         | WO 9953928 A1 (UNIVERSITY OF MANTOEA & MEDICURE INC.) 28.10.1999, the whole document in especial claims 5, 7, 11-16.                                                                                             | 1-37                  |
| A         | US 2005232869 A (TAMARKIN DOV and col.) 20.10.2005 claim 1, 10, 14, 23 and 26.                                                                                                                                   | 1-37                  |
| A         | FR 4492 M (CAZAUX AV Y COL.) 14.11.1966, the whole document.                                                                                                                                                     | 1-37                  |

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.
 ☒ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance.

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure use, exhibition, or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other documents , such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

19 June 2009 (19.06.2009)

Date of mailing of the international search report

(03/07/09)

Name and mailing address of the ISA/ O.E.P.M.

Paseo de la Castellana, 75 28071 Madrid, Espa1a.

Facsimile No. 34 91 3495304

Authorized officer

E. Albarr3n G3mez

Telephone No. +34 91 349 30 38

85

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/IB 2009/000413

| C (continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT |                                                                                                                                                                                              |                       |
|-------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| Category*                                             | Citation of documents, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                                          | Relevant to claim No. |
| A                                                     | US 4564614 A (CRAWFORD T. Y COL.) 14.01.1986,<br>the whole document.                                                                                                                         | 1-37                  |
| A                                                     | REYES G. and col. Effect of Dexamethasone Plus<br>Vitamin B Complex in the PIFIR Model.<br>Proceedings of the Western Pharmacology Society.<br>2000, Vol 43,<br>pages 51-53. ISSN 0083-8969. | 1-37                  |

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No.

PCT/ IB 2009/000413

| Patent document cited<br>in the search report | Publication<br>date | Patent family<br>member(s)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Publication date                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-----------------------------------------------|---------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| WO 2007116287 A                               | 18.10.2007          | CA 2649194 A<br>AR 060394 A<br>EP 2008655 A<br>EP 20070734226                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 18.10.2007<br>11.06.2008<br>31.12.2008<br>10.04.2007                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| WO 9953928 A                                  | 28.10.1999          | CA 2328730 A<br>AU 3402999 A<br>US 6051587 A<br>EP 1071430 AB<br>JP 2002512194 T<br>NZ 508142 A<br>AU 765749 B<br>AT 319457 T<br>ES 2260906 T<br>DE 69930243 T<br>BR 9909672 A                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 28.10.1999<br>08.11.1999<br>18.04.2000<br>31.01.2001<br>23.04.2002<br>26.11.2002<br>25.09.2003<br>15.03.2006<br>01.11.2006<br>07.12.2006<br>31.07.2007                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| US 2005232869 A                               | 20.10.2005          | WO 2004037225 A<br>CA 2502986 A<br>AU 2003279493 A<br>US 2005031547 A<br>CA 2534372 A<br>WO 2005011567 A<br>AU 2004261063 A<br>US 2005069566 A<br>EP 1556009 A<br>EP 20030772600<br>BR 0314916 A<br>US 2005186142 A<br>KR 20050083826 A<br>US 2005205086 A<br>US 2005244342 A<br>US 2005271598 A<br>US 2005271596 A<br>CN 1713891 A<br>US 2006018937 A<br>JP 2006505583 T<br>MXPA 06001381 A<br>EP 1670435 A<br>US 2006140984 A<br>ZA 200503298 A<br>US 2006193789 A<br>US 2006233721 A<br>US 2006269485 A<br>US 2006275218 A<br>WO 2007007208 A<br>US 2007020304 A<br>US 2007020213 A<br>ZA 200502171 A<br>JP 2007508243 T<br>NZ 540166 A | 06.05.2004<br>06.05.2004<br>13.05.2004<br>10.02.2005<br>10.02.2005<br>10.02.2005<br>10.02.2005<br>31.03.2005<br>27.07.2005<br>24.10.2003<br>16.08.2005<br>25.08.2005<br>26.08.2005<br>22.09.2005<br>03.11.2005<br>08.12.2005<br>08.12.2005<br>28.12.2005<br>26.01.2006<br>16.02.2006<br>19.05.2006<br>21.06.2006<br>29.06.2006<br>30.08.2006<br>31.08.2006<br>19.10.2006<br>30.11.2006<br>07.12.2006<br>18.01.2007<br>25.01.2007<br>25.01.2007<br>28.03.2007<br>05.04.2007<br>29.06.2007 |

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No.

PCT/ IB 2009/000413

| Patent document cited<br>in the search report | Publication<br>date | Patent family<br>member(s) | Publication date |
|-----------------------------------------------|---------------------|----------------------------|------------------|
|                                               |                     | US 2007253911 A            | 01.11.2007       |
|                                               |                     | US 2007280891 A            | 06.12.2007       |
|                                               |                     | EP 1863447 A               | 12.12.2007       |
|                                               |                     | EP 20060808940             | 10.03.2006       |
|                                               |                     | US 2007292355 A            | 20.12.2007       |
|                                               |                     | US 2007292461 A            | 20.12.2007       |
|                                               |                     | US 2007292359 A            | 20.12.2007       |
|                                               |                     | US 2008031907 A            | 07.02.2008       |
|                                               |                     | US 2008044444 A            | 21.02.2008       |
|                                               |                     | US 2008050317 A            | 28.02.2008       |
|                                               |                     | US 2008063607 A            | 13.03.2008       |
|                                               |                     | US 2008069779 A            | 20.03.2008       |
|                                               |                     | US 2008138296 A            | 12.06.2008       |
|                                               |                     | US 2008138293 A            | 12.06.2008       |
|                                               |                     | US 2008206161 A            | 28.08.2008       |
|                                               |                     | US 2008206159 A            | 28.08.2008       |
|                                               |                     | US 2008253973 A            | 16.10.2008       |
|                                               |                     | US 2008299220 A            | 04.12.2008       |
|                                               |                     | US 2008317679 A            | 25.12.2008       |
| FR 4492 M M                                   | 00-00-0000          | NONE                       | -----            |
| US 4564614 A                                  | 14.01.1986          | PT 81278 AB                | 01.11.1985       |
|                                               |                     | GR 852456 A                | 11.02.1986       |
|                                               |                     | US 4579846 A               | 01.04.1986       |
|                                               |                     | IE 58741 B                 | 03.11.1993       |
|                                               |                     | IE 852495 L                | 11.04.1986       |
|                                               |                     | FI 853947 A                | 12.04.1986       |
|                                               |                     | DK 166947 B                | 09.08.1993       |
|                                               |                     | EP 0178122 AB              | 16.04.1986       |
|                                               |                     | AU 4848685 A               | 08.05.1986       |
|                                               |                     | JP 4028245 B               | 13.05.1992       |
|                                               |                     | CN 1007959 B               | 16.05.1990       |
|                                               |                     | DD 238920 A                | 10.09.1986       |
|                                               |                     | AU 558648 B                | 05.02.1987       |
|                                               |                     | ZA 8507784 A               | 27.05.1987       |
|                                               |                     | PH 21572 A                 | 11.12.1987       |
|                                               |                     | HU 195110 B                | 28.04.1988       |
|                                               |                     | US 4766117 A               | 23.08.1988       |
|                                               |                     | NZ 213755 A                | 29.11.1988       |
|                                               |                     | CA 1249521 A               | 31.01.1989       |
|                                               |                     | US 4812455 A               | 14.03.1989       |
|                                               |                     | PH 23066 A                 | 27.03.1989       |
|                                               |                     | PH 23054 A                 | 27.03.1989       |
|                                               |                     | PH 23057 A                 | 27.03.1989       |
|                                               |                     | US 4874757 A               | 17.10.1989       |
|                                               |                     | CN 1038759 A               | 17.01.1990       |
|                                               |                     | EG 17706 A                 | 30.08.1990       |
|                                               |                     | AT 64096 T                 | 15.06.1991       |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/ IB 2009/000413

CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

- 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)

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional N°  
PCT/IB 2009/000413

A. CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

Ver hoja adicional

De acuerdo con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP) o según la clasificación nacional y CIP.

B. SECTORES COMPRENDIDOS POR LA BÚSQUEDA

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

Otra documentación consultada, además de la documentación mínima, en la medida en que tales documentos formen parte de los sectores comprendidos por la búsqueda

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES, EPODOC, WPI, MEDLINE, REGISTRY, HCAPLUS

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

| Categoría* | Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes                                                                                                                                         | Relevantes para las reivindicaciones N° |
|------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|
| A          | WO 2007/116287 A ( LABORATORIOS SENOSIAIN, S.A. DE C.V.) 18.10.2007. Páginas 20-22, formulación oral.                                                                                                            | 1-37                                    |
| A          | MEDINA-SANTILLAN R. y col. B Vitamins increase the analgesic effect of Ketorolac in the formalin test in the rat. Proceedings of the Western Pharmacology Society. 2004, Vol. 47, páginas 95-99, ISSN 0023-8969. | 1-37                                    |
| A          | WO 9953928 A1 (UNIVERSITY OF MANTOEA & MEDICURE INC.) 28.10.1999, Todo el documento en especial reivindicaciones 5, 7, 11-16.                                                                                    | 1-37                                    |
| A          | US 2005232869 A (TAMARKIN DOV y col.) 20.10.2005 Reivindicación 1, 10, 14, 23 y 26.                                                                                                                              | 1-37                                    |
| A          | FR 4492 M (CAZAUX AV Y COL.) 14.11.1966, Todo el documento.                                                                                                                                                      | 1-37                                    |

☒ En la continuación del Recuadro C se relacionan otros documentos ☒ Los documentos de familias de patentes se indican en el Anexo

|                                                                                                                                                                                              |     |                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| * Categorías especiales de documentos citados:                                                                                                                                               | "T" | documento ulterior publicado con posterioridad a la fecha de presentación internacional o de prioridad que no pertenece al estado de la técnica pertinente pero que se cita por permitir la comprensión del principio o teoría que constituye la base de la invención.     |
| "A" documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante.                                                                                      | "X" | documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado.                                                                                    |
| "E" solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior.                                                                   | "Y" | documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia. |
| "L" documento que puede plantear dudas sobre una reivindicación de prioridad o que se cita para determinar la fecha de publicación de otra cita o por una razón especial (como la indicada). | "&" | documento que forma parte de la misma familia de patentes.                                                                                                                                                                                                                 |
| "O" documento que se refiere a una divulgación oral, a una utilización, a una exposición o a cualquier otro medio.                                                                           |     |                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| "P" documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.                                                         |     |                                                                                                                                                                                                                                                                            |

|                                                                                                                                                                                  |                                                                                                 |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Fecha en que se ha concluido efectivamente la búsqueda internacional.<br><br>19 Junio 2009 (19.06.2009)                                                                          | Fecha de expedición del informe de búsqueda internacional<br><br>03 DE JULIO DE 2009 (03/07/09) |
| Nombre y dirección postal de la Administración encargada de la búsqueda internacional<br>O.E.P.M.<br>Paseo de la Castellana, 75 28071 Madrid, España.<br>Nº de fax 34 91 3495304 | Funcionario autorizado<br>E. Albarrán Gómez<br><br>Nº de teléfono +34 91 349 30 38              |

## INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional N°

PCT/IB 2009/000413

| C (continuación). |                                                                                                                                                                                              | DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES     |
|-------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|
| Categoría*        | Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes                                                                                                                     | Relevante para las reivindicaciones Nº |
| A                 | US 4564614 A (CRAWFORD T. Y COL.) 14.01.1986,<br>Todo el documento.                                                                                                                          | 1-37                                   |
| A                 | REYES G. y col. Effect of Dexamethasone Plus<br>Vitamin B Complex in the PIFIR Model.<br>Proceedings of the Western Pharmacology Society.<br>2000, Vol 43,<br>páginas 51-53. ISSN 0083-8969. | 1-37                                   |

**INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL**

Información relativa a miembros de familias de patentes

Solicitud internacional N°

PCT/IB 2009/000413

| Documento de patente citado en el informe de búsqueda | Fecha de Publicación | Miembro(s) de la familia de patentes                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Fecha de Publicación                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|-------------------------------------------------------|----------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| WO 2007116287 A                                       | 18.10.2007           | CA 2649194 A<br>AR 060394 A<br>EP 2008655 A<br>EP 20070734226                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 18.10.2007<br>11.06.2008<br>31.12.2008<br>10.04.2007                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| WO 9953928 A                                          | 28.10.1999           | CA 2328730 A<br>AU 3402999 A<br>US 6051587 A<br>EP 1071430 AB<br>JP 2002512194 T<br>NZ 508142 A<br>AU 765749 B<br>AT 319457 T<br>ES 2260906 T<br>DE 69930243 T<br>BR 9909672 A                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 28.10.1999<br>08.11.1999<br>18.04.2000<br>31.01.2001<br>23.04.2002<br>26.11.2002<br>25.09.2003<br>15.03.2006<br>01.11.2006<br>07.12.2006<br>31.07.2007                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| US 2005232869 A                                       | 20.10.2005           | WO 2004037225 A<br>CA 2502986 A<br>AU 2003279493 A<br>US 2005031547 A<br>CA 2534372 A<br>WO 2005011567 A<br>AU 2004261063 A<br>US 2005069566 A<br>EP 1556009 A<br>EP 20030772600<br>BR 0314916 A<br>US 2005186142 A<br>KR 20050083826 A<br>US 2005205086 A<br>US 2005244342 A<br>US 2005271598 A<br>US 2005271596 A<br>CN 1713891 A<br>US 2006018937 A<br>JP 2006505583 T<br>MXPA 06001381 A<br>EP 1670435 A<br>US 2006140984 A<br>ZA 200503298 A<br>US 2006193789 A<br>US 2006233721 A<br>US 2006269485 A<br>US 2006275218 A<br>WO 2007007208 A<br>US 2007020304 A<br>US 2007020213 A<br>ZA 200502171 A<br>JP 2007508243 T<br>NZ 540166 A | 06.05.2004<br>06.05.2004<br>13.05.2004<br>10.02.2005<br>10.02.2005<br>10.02.2005<br>10.02.2005<br>31.03.2005<br>27.07.2005<br>24.10.2003<br>16.08.2005<br>25.08.2005<br>26.08.2005<br>22.09.2005<br>03.11.2005<br>08.12.2005<br>08.12.2005<br>28.12.2005<br>26.01.2006<br>16.02.2006<br>19.05.2006<br>21.06.2006<br>29.06.2006<br>30.08.2006<br>31.08.2006<br>19.10.2006<br>30.11.2006<br>07.12.2006<br>18.01.2007<br>25.01.2007<br>25.01.2007<br>28.03.2007<br>05.04.2007<br>29.06.2007 |

**INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL**

Información relativa a miembros de familias de patentes

Solicitud internacional N°  
PCT/IB 2009/000413

| Documento de patente citado<br>en el informe de búsqueda | Fecha de<br>Publicación | Miembro(s) de la<br>familia de patentes | Fecha de<br>Publicación |
|----------------------------------------------------------|-------------------------|-----------------------------------------|-------------------------|
|                                                          |                         | US 2007253911 A                         | 01.11.2007              |
|                                                          |                         | US 2007280891 A                         | 06.12.2007              |
|                                                          |                         | EP 1863447 A                            | 12.12.2007              |
|                                                          |                         | EP 20060808940                          | 10.03.2006              |
|                                                          |                         | US 2007292355 A                         | 20.12.2007              |
|                                                          |                         | US 2007292461 A                         | 20.12.2007              |
|                                                          |                         | US 2007292359 A                         | 20.12.2007              |
|                                                          |                         | US 2008031907 A                         | 07.02.2008              |
|                                                          |                         | US 2008044444 A                         | 21.02.2008              |
|                                                          |                         | US 2008050317 A                         | 28.02.2008              |
|                                                          |                         | US 2008063607 A                         | 13.03.2008              |
|                                                          |                         | US 2008069779 A                         | 20.03.2008              |
|                                                          |                         | US 2008138296 A                         | 12.06.2008              |
|                                                          |                         | US 2008138293 A                         | 12.06.2008              |
|                                                          |                         | US 2008206161 A                         | 28.08.2008              |
|                                                          |                         | US 2008206159 A                         | 28.08.2008              |
|                                                          |                         | US 2008253973 A                         | 16.10.2008              |
|                                                          |                         | US 2008299220 A                         | 04.12.2008              |
|                                                          |                         | US 2008317679 A                         | 25.12.2008              |
| FR 4492 M M                                              | 00-00-0000              | NINGUNO                                 | -----                   |
| US 4564614 A                                             | 14.01.1986              | PT 81278 AB                             | 01.11.1985              |
|                                                          |                         | GR 852456 A                             | 11.02.1986              |
|                                                          |                         | US 4579846 A                            | 01.04.1986              |
|                                                          |                         | IE 58741 B                              | 03.11.1993              |
|                                                          |                         | IE 852495 L                             | 11.04.1986              |
|                                                          |                         | FI 853947 A                             | 12.04.1986              |
|                                                          |                         | DK 166947 B                             | 09.08.1993              |
|                                                          |                         | EP 0178122 AB                           | 16.04.1986              |
|                                                          |                         | AU 4848685 A                            | 08.05.1986              |
|                                                          |                         | JP 4028245 B                            | 13.05.1992              |
|                                                          |                         | CN 1007959 B                            | 16.05.1990              |
|                                                          |                         | DD 238920 A                             | 10.09.1986              |
|                                                          |                         | AU 558648 B                             | 05.02.1987              |
|                                                          |                         | ZA 8507784 A                            | 27.05.1987              |
|                                                          |                         | PH 21572 A                              | 11.12.1987              |
|                                                          |                         | HU 195110 B                             | 28.04.1988              |
|                                                          |                         | US 4766117 A                            | 23.08.1988              |
|                                                          |                         | NZ 213755 A                             | 29.11.1988              |
|                                                          |                         | CA 1249521 A                            | 31.01.1989              |
|                                                          |                         | US 4812455 A                            | 14.03.1989              |
|                                                          |                         | PH 23066 A                              | 27.03.1989              |
|                                                          |                         | PH 23054 A                              | 27.03.1989              |
|                                                          |                         | PH 23057 A                              | 27.03.1989              |
|                                                          |                         | US 4874757 A                            | 17.10.1989              |
|                                                          |                         | CN 1038759 A                            | 17.01.1990              |
|                                                          |                         | EG 17706 A                              | 30.08.1990              |
|                                                          |                         | AT 64096 T                              | 15.06.1991              |

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

|                                                       |
|-------------------------------------------------------|
| Solicitud internacional N°<br><br>PCT/ IB 2009/000413 |
|-------------------------------------------------------|

CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

- 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)



Bogotá D.C.,  
2020

Doctor(a)  
URIBE RESTREPO JUAN CARLOS  
Apoderado(a) y/o Representante de  
LABORATORIOS SENDEIAIN S.A DE C.V

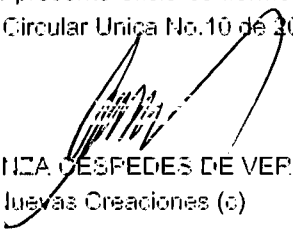
|            |                |                  |
|------------|----------------|------------------|
| REFERENCIA | Radicación No. | 10 109151        |
|            | Trámite        | 2                |
|            | Evento         | 1                |
|            | Actuación      | 430              |
|            | Oficio No.     | <b>Nº 1 2853</b> |

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 53 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica que:

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

En cumplimiento del artículo 53 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos (2) meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

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

  
ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL  
Directora de Nuevas Creaciones (c)

**07 OCT 2020**

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha \_\_\_\_\_.  
adpa11