

REPUBLICA DE COLOMBIA



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-297886- -00000-0000

Fecha: 2013-12-20 15:17:33 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 5

PATENTE DE INVENCION

EXPEDIENTE No. _____

Contiene los documentos relativos a la solicitud de Patente de:

Título: COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA PARA USO EN INFLAMACIÓN Y DOLOR

Solicitante: LABORATORIOS SENOSIAIN, S.A. DE C.V.

De Ciudad de México, Distrito Federal México

Apoderado: MAURICIO JARAMILLO C.

Bogotá, D.C., Diciembre de 2013

WF- 6610

DIRECCIÓN D. ...
SOLICITUD FASE NACIONAL -PCT

1	TIPO DE SOLICITUD	☒ Patente de invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad ☐ Capítulo I ☒ Capítulo II			
2	DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT (86)				
Solicitud Internacional No.		PCT/IB2012/053157		Fecha	21/06/2012
Publicación Internacional No.		WO/2012/176155		Fecha	27/12/2012
3	TÍTULO DE LA INVENCIÓN (200 caracteres o espacios máximos)				
COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA PARA USO EN INFLAMACIÓN Y DOLOR					
4	CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (CIP)				
A61K 31/407 (2006.01), A61K 31/5415 (2006.01), A61P 29/00 (2006.01)					
SOLICITANTE (S) ☐ Esta persona también es inventor. Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria					
APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL		NOMBRE		IDENTIFICACIÓN	TIPO
1. LABORATORIOS SENOSIAIN, S.A. DE C.V.					
6	DATOS DEL SOLICITANTE				
DIRECCIÓN		Andrés Bello 45-10, Colonia Chapultepec Polanco, 11560		No. TELÉFONO	
CIUDAD		Ciudad de México		CORREO ELECTRÓNICO	
DEPARTAMENTO/ESTADO		Distrito Federal		NACIONALIDAD O	
PAÍS DE RESIDENCIA		México		LUGAR DE CONSTITUCIÓN México	
7	INVENTOR (ES) Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria				
APELLIDOS		NOMBRES		NACIONALIDAD	
1.AZOLA PANIAGUA		María Angélica		México	
2.GARCÍA-SALGADO LÓPEZ		Enrique Raúl		México	
3.SENOSIAIN PELÁEZ		Juan Pablo		México	
5.					
DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO:					
8	DATOS INVENTOR (ES)				
PAÍS RESIDENCIA		DEPARTAMENTO/ESTADO		CIUDAD	
1.					
2.					
3.					
4.					
5.					
OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S)) INVENTOR(ES)					
☐ Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en una hoja a continuación.					
9	☐ REPRESENTANTE LEGAL ☒ APODERADO				
APELLIDOS		NOMBRES		IDENTIFICACIÓN	
JARAMILLO CAMPUZANO		MAURICIO		C.C.80.421.942 T.P.74.555	
DIRECCIÓN		Calle 67 NO. 7 – 35, oficina 1204		No. TELÉFONO 3192900	
CIUDAD		Bogotá D.C.		CORREO ELECTRÓNICO jbenoit@gpzlegal.com	
PAÍS		Colombia		No. RADICACIÓN DE PROTOCOLO DE PODER GENERAL 13-145004	

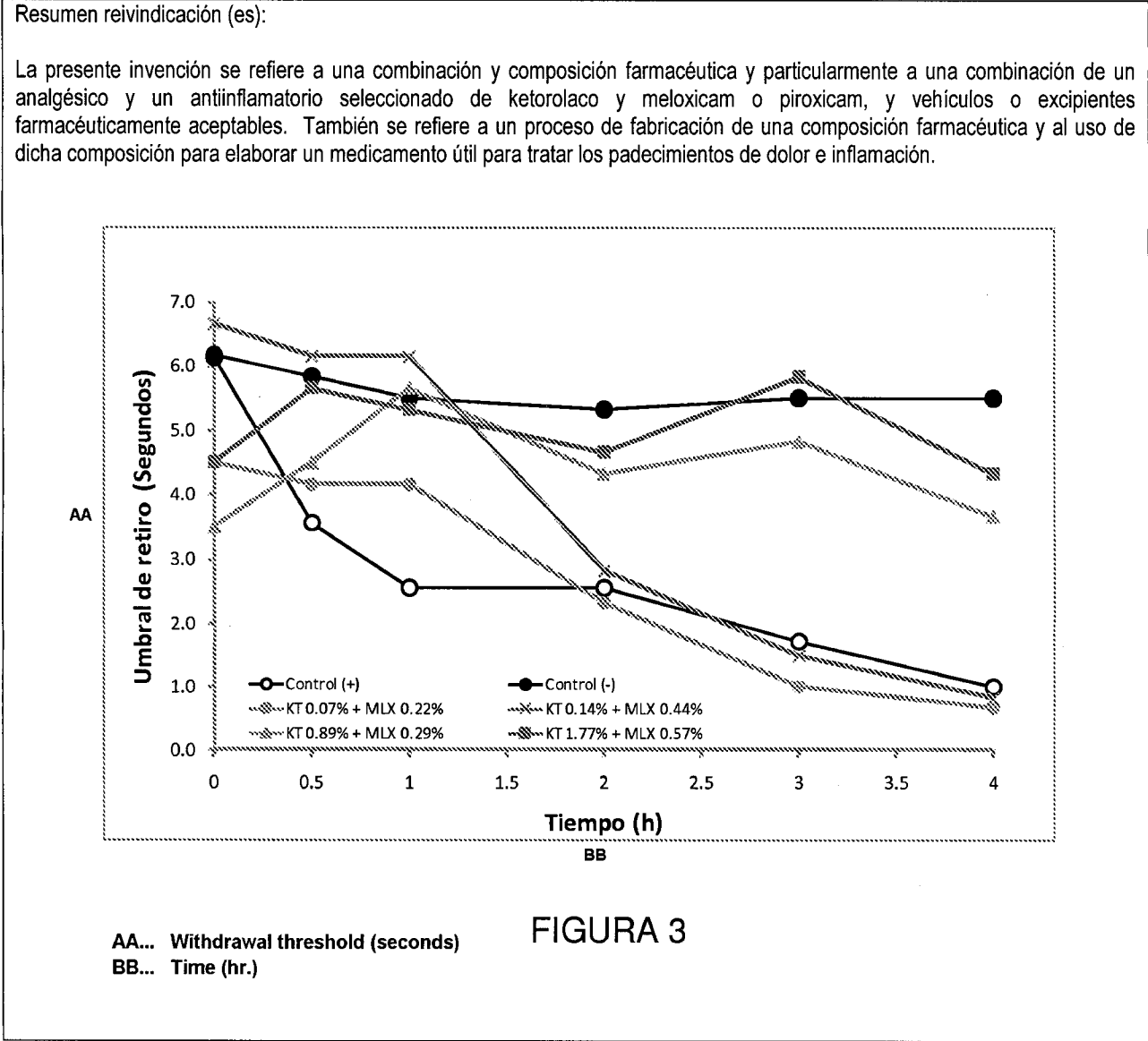
10	DECLARACIONES DE PRIORIDAD X SI ☐ NO			
(33) PAÍS DE ORIGEN 1. México 2. 3.		CÓDIGO PAÍS MX	(31) NÚMERO MX/a/2011/006758	(32) FECHA (AAAA/MM/DD) 2011/06/22
11	DECLARACIÓN SOBRE USO DE RECURSOS GENÉTICOS O BIOLÓGICOS			
<i>Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de recursos genéticos o biológicos de los que cualquiera de los países miembros de la Comunidad Andina es país de origen.</i> ☐ SI X NO Nota: En caso afirmativo deberá anexar copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado o número de registro, expedido por la Autoridad competente.				
12	DECLARACIÓN SOBRE USO DE CONOCIMIENTOS TRADICIONALES			
<i>Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de conocimientos tradicionales de comunidades indígenas, afroamericanas o locales de países miembros de la Comunidad Andina.</i> ☐ SI X NO Nota: En caso afirmativo deberá anexar la licencia o autorización de uso de conocimiento tradicional, o certificado, o número de registro expedido por la Autoridad competente.				
13	REDUCCIÓN DE TASAS			
<i>Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.</i> ☐ SI X NO Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.				
Micro, pequeñas y medianas empresas ☐				
Universidades públicas o privadas ☐				
Entidades sin ánimo de lucro ☐				
Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos				
14	AUTORIZACIÓN DE NOTIFICACIÓN EN LÍNEA X SI ☐ NO			
Manifiesto que he leído y entendido perfectamente los términos y condiciones de uso de medios electrónicos para las notificaciones en línea a través de Internet de los actos administrativos proferidos por la Superintendencia de Industria y Comercio que deben ser notificados personalmente y, en consecuencia, autorizo el servicio de notificación a través de internet.				
15	COMPROBANTE DE PAGO O PAGO ELECTRÓNICO	N°	Fecha	
16	FIRMA DEL SOLICITANTE, DEL APODERADO O DEL REPRESENTANTE LEGAL <i>Junto a cada firma, indicar el nombre del firmante y su calidad (si tal calidad no es obvia al leer el petitorio)</i>			
17	ANEXOS			
Documentación Técnica Solicitud Internacional en castellano		Documentación Jurídica		
1. x Descripción N° de folios: 30 2. x Reivindicaciones N° Reivindicaciones: 28 3. ☐ Dibujos y/o figuras N° folios: 4. ☐ Resumen. 5. ☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso. 6. ☐ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso. 7. ☐ Arte final 12 x 12. 8. ☐ Anexo formato digital.		9. X Poderes, si fuera el caso. Exp. No. 13-145004 10. ☐ Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor al solicitante o a su causante. 11. ☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso. 12. ☐ Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso. 13. Reducción de tasas Micro, pequeñas o medianas empresas ☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea. ☐ Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004. Universidades públicas o privadas ☐ Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación Entidades sin ánimo de lucro ☐ Copia de registro vigente en Cámara de comercio. ☐ Hoja de información complementaria. ☐ Otros, especificar 14. X Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud. 15. ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad. 16. ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación. 17. X Comprobante de pago por reivindicación adicional a 10.		

Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN ☐ Patente de Invención ☐ Patente modelo de utilidad ☒ PCT
--	--

(21) No. de solicitud:	(51) int. Cl: A61K 31/407 (2006.01), A61K 31/5415 (2006.01), A61P 29/00 (2006.01)
(22) Fecha de solicitud:	(71) Solicitante(s): LABORATORIOS SENOSIAIN, S.A. DE C.V.
(30) Prioridad:	(72) Inventor(es): María Angélica ARZOLA PANIAGUA Enrique Raúl GARCÍA SALGADO Juan Pablo SENOSIAIN PELÁEZ
(31) No. Prioridad: MX/a/2011/006758	
(32) Fecha: 22/06/2011	
(33) País: México	(74) Apoderado(s): MAURICIO JARAMILLO CAMPUZANO

(54) Título:	COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA PARA USO EN INFLAMACIÓN Y DOLOR
--------------	--

Las casillas identificadas con 85, 86 y 87 sólo aplican para PCT	
(85) Fecha límite inicio Fase Nacional:	
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT	(87) Publicación internacional
Fecha: 21/06/2012	Fecha: 27/12/2012
No. de solicitud PCT: PCT/IB2012/053157	No. Publicación: WO/2012/176155



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -

**Industria y Comercio**
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 13 - 132508

Bogotá D.C., Diciembre 20 de 2013 - 15:11:19

RECIBIDO DE : GOMEZ PINZON ASEMARCA S.A.

NI 830.121.797

RE

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
RECIBO DE CA	999999999	113742	08/11/2013		125.000.00
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	559026090	19/12/2013	145.000.00
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	559026101	20/12/2013	1.040.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	500.000.00	500.000.00
			<u>\$500.000.00</u>

SON: **QUINIENTOS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

**No. 13-297886-00000-0000**Fecha: 2013-12-20 15:17:33
Tra. 11 PATENTE IYII
Act. 411 PRESENTACIONDep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve. 379 FASENACIONALII
Folios: 5

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C. - Colombia

Web: www.slc.gov.co e-mail: info@slc.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Diciembre 20 de 2013 - 15:11:20

4

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

-/-

**Industria y Comercio**
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 13 - 132509

Bogotá D.C., Diciembre 20 de 2013 - 15:11:19

RECIBIDO DE : GOMEZ PINZON ASEMARCA S.A.

NI 830.121.797

RE

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
RECIBO DE CA	999999999	113742	08/11/2013		125.000.00
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	559026090	19/12/2013	145.000.00
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	559026101	20/12/2013	1.040.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT. RENTISTICO

CONCEPTO

Vr.UNDITARIO

Vr.CONCEPTO

18 50005-01-01 SOLICITUDES

1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA
ADICIONAL A LAS 10 INIC

30.000.00

540.000.00

\$540.000.00

SON: **QUINIENTOS CUARENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

**No. 13-297886- -00000-0000**Fecha: 2013-12-20 15:17:33 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 5

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.slc.gov.co e-mail: info@slc.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Diciembre 20 de 2013 - 15:11:20

S

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		PLANILLA DE RADICACIÓN - DIGITALIZACIÓN DIARIA RELACIÓN DE ANEXOS	
Dependencia: <i>2020</i>		Fecha: <u>13</u> / <u>12</u> / <u>20</u> AAAA MM DD	
		Recorrido: <i>3</i>	
Tipo de Radicación: Entrada ☒ Salida: ☐ Traslado: ☐ Convenio: ☐			
Radicador:			Planilla:

ID	No. Radicación	Consecutivo	Item
1	13-297886	0	2
2			
3			
4			
5			
6			
7			
8			
9			
10			
11			
12			
13			
14			
15			
16			
17			

Item	Unidad de Conservación
1	Bolsa
2	Caja
3	Libro
4	Sobre
5	Tomo
6	Otro
Item	SopORTE Documental
<i>7</i>	CD
8	Disquete
9	DVD
10	Folleto
11	Foto
12	Periódico
13	Plano
14	Publicación Periódica
15	USB
16	Otro

Observaciones: <i>El CD Anexo Contiene un total de 2 Archivos.</i> <i>2 en Formato pdf, los cuales fueron procesados.</i> <i>Griseleda</i>



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-297886- -00000-0000

Fecha: 2013-12-20 15:17:33 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII. Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 5

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UTILIDAD ☐

Art.33 Decision 486/00

☐	Indicación que se solicita una patente.
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Descripción de la invención
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☐

MODELO DE UTILIDAD PCT ☐

Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☐	Indicación que se solicita una PCT
☐	Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita Diseño industrial
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita un esquema de trazado
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica de un esquema de trazado
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐

COMPOSICIÓN FARMACEUTICA PARA USO EN INFLAMACIÓN Y DOLOR

CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a una combinación y
5 composición farmacéutica y particularmente a una combinación
de un analgésico y un antiinflamatorio seleccionado de
ketorolaco y meloxicam o piroxicam y vehículos o excipientes
farmacéuticamente aceptables; también se refiere a un proceso
de fabricación de una composición farmacéutica y al uso de
10 dicha composición para tratar los padecimientos de dolor e
inflamación.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

En la administración terapéutica de medicamentos el
15 lograr efectos locales efectivos y eficientes y con menos
efectos adversos es uno de los principales objetivos del
desarrollo de formulaciones farmacéuticas. Los padecimientos
localizados de dolor e inflamación son de los padecimientos
más frecuentes de la población en general hasta en un 80%,
20 siendo las lesiones a nivel muscular de las más frecuentes.

Robert Raffa (USA 2005) indicó que las alternativas
terapéuticas analgésicas con las que cuentan los médicos son
limitadas, principalmente para el tratamiento del dolor a
largo plazo, por lo que, lo óptimo es que el tratamiento sea
25 también combinado para poder garantizar una eficacia continua
a largo plazo.

Para el tratamiento de los padecimientos de dolor e
inflamación, se pueden administrar fármacos a nivel local o

en forma sistémica, lo cual dependerá de cada paciente y del criterio del médico.

La administración local, va dirigida específicamente al lugar donde se presenta el dolor de una manera rápida y efectiva. Pocos medicamentos de aplicación tópica penetran fácilmente por la piel intacta, la absorción depende de la piel y de las propiedades de la formulación farmacéutica. La absorción de los medicamentos está regulada por las características de la piel y la liposolubilidad de los fármacos.

La piel está formada por tres capas principales de tejidos superpuestos: la primera es superficial (epidermis), la segunda sub-epidérmica, (dermis) y la tercera profunda sub-dérmica (hipodermis). En la piel la epidermis contiene agua además de grasa, es una capa hidrolipídica. El pH cutáneo varía entre 4.2 y 5.9 según las zonas corporales, siendo 5.5 el término medio.

La piel al entrar en contacto con sustancias de pH alcalinos entre 7.1 y 13 aumenta la permeabilidad, lo que facilita la absorción de fármacos contenidos en formas farmacéuticas tópicas. Por ello, la presente invención se diseñó para presentar un pH alcalino entre 7.0 y 10.

Existe un grupo grande de formas de dolor crónico de los músculos y aponeurosis (refuerzo de la unión de los tendones a los huesos), caracterizado por presentar puntos dolorosos o puntos gatillo (trigger points) en uno o más músculos o uniones en diferentes partes del cuerpo. Usualmente se acompaña de contractura muscular, limitación de los

movimientos de la columna, cuello, cintura, miembros y hasta en algunos casos alteración de la forma anatómica de músculos (hinchazón) y articulaciones. Los especialistas los definen como dolor músculo-esquelético o dolor miofacial, y estos
5 puntos dolorosos musculares constituyen la queja más común cuando el paciente concurre a la consulta del especialista de dolor.

Otros padecimientos son los dolores localizados originados por golpes, torceduras, desgarre muscular o de un
10 tendón, malas posturas, que son los dolores más frecuentes y que más afectan la calidad de vida de las personas.

Para el tratamiento de los padecimientos de dolor músculo esquelético sistémico y localizado, existen diversos tipos de medicamentos de los cuales, los analgésicos antiinflamatorios
15 no esteroide (AINE) son de los más utilizados.

Ketorolaco es un AINE derivado carboxílico y pirrol pirrólico, es altamente soluble en agua. Es un analgésico potente y eficaz muy efectivo en el tratamiento de dolor de moderado a severo. Al administrarlo en combinación con otro
20 principio activo suele presentar problemas de estabilidad, en pruebas de laboratorio se ha demostrado que su estabilidad disminuye significativamente en presencia de sustancias ácidas, esto hace que sea complicada la formulación de una composición farmacéutica donde coexista ketorolaco y otro u
25 otros principios activos sin afectar la estabilidad de cada uno de ellos.

Ketorolaco dependiendo del padecimiento puede ser administrado desde 2.0mg hasta 120mg por día. Dosis mayores a 120mg por día pueden ser tóxicas.

Meloxicam es un AINE derivado de oxicam, es insoluble en
5 agua y su solubilidad aumenta al aumentar el pH. Meloxicam tiene buen perfil de tolerabilidad, está indicado para el tratamiento de artritis reumatoide aguda y crónica, osteoartritis (enfermedad articular degenerativa),
10 periartitis de hombro y de cadera, entre otros padecimientos.

Meloxicam dependiendo del padecimiento puede ser administrado desde 0.2mg hasta 30mg por día. Dosis mayores a 50mg pueden ser tóxicas.

Piroxicam es un agente antiinflamatorio, analgésico y
15 antirreumático no esteroide, inhibe la síntesis de prostaglandinas y su liberación a través de la inhibición reversible de la enzima ciclooxigenasa. Reduce la producción del anión superóxido tóxico por los neutrófilos y reduce la producción del factor reumatoide; lo que se traduce en alivio
20 del dolor en las articulaciones en movimiento, reducción de la rigidez matutina, tumefacción, menor limitación del movimiento, aumento de la fuerza de presión y disminución del tiempo requerido para caminar.

Piroxicam está indicado para una variedad de condiciones
25 caracterizadas por dolor e inflamación como enfermedades reumáticas extra-articulares: fibrositis, periartitis escapulo-humeral (hombro doloroso), periartitis, tendinitis, tendosinovitis, afecciones musculo esqueléticas, traumáticas y

deportivas: contusiones, esguinces, luxaciones, fracturas, desgarros musculares, torceduras, esguinces o dolor bajo de espalda.

Piroxicam dependiendo del padecimiento puede ser
5 administrado desde 2.5mg hasta 60mg por día. Dosis mayores a 60mg pueden ser tóxicas.

La combinación de la presente invención puede ser administrada en composiciones de administración sistémica o local. En el caso de composiciones tópicas, estas pueden ser
10 en gel, crema, ungüento, pasta u otro. De las formulaciones propuestas se prefiere la composición en gel debido a que es una formulación bien tolerada y fácilmente lavable. Con un gel se produce la sensación de frescura ya que no es una formulación que genere frío o calor, su acción tópica es
15 localizada en la superficie de la piel, es decir solo en el área de aplicación, sin los padecimientos de efectos adversos originados por la administración de fármacos absorbidos de forma sistémica.

En el estado de la técnica la patente US 5,091,182,
20 presenta una composición farmacéutica de ketorolaco de aplicación tópica que se presenta en forma de parche transdermico o de tubo colapsible de aluminio. Dicha composición presenta una estabilidad a un pH entre 3.8 y 4.6. La formulación para tubo colapsible incluye un agente
25 quelante como EDTA ya que la formulación entra en contacto con aluminio además de un antioxidante como BHT y un agente ajustador de pH como trometamina.

A diferencia de la formulación, descrita en la patente US 5,091,182, la presente invención, en su modalidad preferida, comprende una formulación tópica que se presenta en un recipiente plástico, carece de agente quelante como el EDTA, es estable a un pH diferente y su estabilidad fisicoquímica se regula con trietanolamina. Dicha composición incluye dos principios activos de marcada incompatibilidad fisicoquímica entre sí, lo que impide su coexistencia a un pH ácido, como ocurre en la invención de la patente US 5,091,182.

La solicitud WO 2007/010584 A3, se refiere a un sistema de liberación controlada del tipo de parche transdermico que contiene una matriz polimérica, un agente dispersante inorgánico y un principio activo que puede ser un AINE; dicho sistema polimérico puede contener entre 30 y 99% en peso del polímero, entre 1 y 70% del agente dispersante inorgánico y entre 1 y 50% en peso del principio activo. Dicha composición está diseñada como un sistema de liberación controlada que puede abarcar desde 24 horas hasta 30 días. En contraste, la presente invención se refiere, en su modalidad preferida, a una composición farmacéutica de aplicación tópica sin el uso de una matriz, que contiene 1) ketorolaco y 2) meloxicam o piroxicam, y es de aplicación directa sobre la piel, con acción terapéutica sinérgica antiinflamatoria y analgésica.

Adicionalmente, existe una formulación comercial tópica que contiene ketorolaco en gel con 2g por cada 100g. Esta composición es de administración local tópica, de acción

inmediata contra el dolor, se debe aplicar 3 o 4 veces al día.

El ketorolaco, a pesar de ser un AINE, tiene un efecto muy rápido, principalmente analgésico y con menor efecto antiinflamatorio, por lo cual, actúa de manera disminuida contra la inflamación. La presente invención resuelve esta limitante con la inclusión de otro principio activo: meloxicam o piroxicam. En el estado de la técnica no existe evidencia de la absorción tópica de Meloxicam, ni mucho menos existen estudios que muestren la administración conjunta de los dos principios activos y su absorción local, por lo tanto, se desarrollaron estudios que muestra la absorción y el grado de irritabilidad de la composición farmacéutica, y evaluaciones que demuestran la interacción sinérgica de estos fármacos.

JUSTIFICACIÓN DE LA INVENCION

La formulación y administración de combinaciones farmacéuticas no es fácil, ya que al administrar dos o más principios en una sola forma farmacéutica, pueden presentarse interacciones de degradación o alteración entre los principios activos, reacciones adversas, efectos secundarios, así como los problemas tecnológicos que resulten de la interacción fisicoquímica de los principios activos y los excipientes.

La presente invención demostró de manera sorprendente que la combinación de ketorolaco y meloxicam o piroxicam, resulta terapéutica y sinérgicamente efectiva.

La combinación de la presente invención en una modalidad
5 preferida sin limitar el uso, prevé usar formulaciones que contengan menos principio activo que las formulaciones comerciales existentes y con ello una disminución de efectos adversos.

En la presente invención se presentan dos principios
10 activos AINE's, ketorolaco (un AINE de respuesta rápida, principalmente analgésico contra el dolor de leve a severo), y meloxicam (un AINE de efecto prolongado y respuesta lenta, principalmente antiinflamatorio) o piroxicam (AINE de actividad antiinflamatoria inmediata). Al combinar estos
15 principios activos, se puede conseguir un efecto rápido y prolongado, además de una significativa disminución de efectos secundarios del tipo: daño a la mucosa gástrica, rash, prurito y resequedad.

En una modalidad preferida, la composición farmacéutica
20 de la presente invención puede ser administrada oralmente. En otra modalidad preferida, la composición farmacéutica se puede presentar en forma tópica. Estas formulaciones hacen más fácil su administración para personas que no desean o no pueden recibir tratamiento de administración parenteral y que
25 padecen de lesiones localizadas y cursan con inflamación y/o dolor de leve a severo.

La composición farmacéutica tópica de la presente invención, en la modalidad preferida, tiene un pH alcalino,

esto se logra creando un sistema amortiguador y estabilizante con el empleo de un vehículo de soporte, un cosolvente, un humectante y fundamentalmente un agente que disocia al agente gelificante y estabiliza la formulación a un pH alcalino como
5 es el caso de trietanolamina.

Con este sistema, se permite un aumento en la permeabilidad de la piel y, por ende, una más pronta penetración de los principios activos, de esta manera la formulación de la presente invención posee el poder de
10 atravesar totalmente la piel y llegar a tejido profundo de la piel, llevando su acción terapéutica analgésica y antiinflamatoria local de manera rápida y efectiva.

La formulación tópica de la presente invención, tiene buena tolerancia, no irrita, es estable ante factores
15 ambientales, con una consistencia adecuada para su extensión sobre la piel, con caracteres organolépticos agradables, no deshidrata, ni desengrasa la piel, así como tampoco genera una sensación grasa.

De conformidad con lo anterior, se puede observar que
20 tanto el amplio espectro, como la brevedad de tratamiento y la efectividad de la combinación sinérgica de los principios activos, así como la seguridad de tener una forma farmacéutica con todos los criterios de calidad, son factores de gran importancia para que los pacientes se vean
25 beneficiados con un tratamiento adecuado para estos padecimientos.

SUMARIO DE LA INVENCION

La presente invención está dirigida a una combinación y a una composición farmacéutica que comprende cantidades efectivas de 1) ketorolaco y 2) meloxicam o piroxicam.

Para la composición tópica de la presente invención, ketorolaco se puede formular desde 0.1g hasta 10g por cada 100g de composición tópica. Para una formulación oral, ketorolaco puede incluirse desde 1mg hasta 120mg.

Para la composición tópica de la presente invención, meloxicam se puede formular desde 0.2g hasta 5g por cada 100g de composición. Para una formulación oral, meloxicam puede incluirse desde 2mg hasta 30mg.

Para la composición tópica de la presente invención, piroxicam se puede formular desde 0.2g hasta 20g por cada 100g de composición. Para una formulación oral, piroxicam puede incluirse desde 2.5mg hasta 60mg.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

Las figuras 1A y 1B son gráficas que muestran el curso temporal de la conducta hiperalgésica de ketorolaco y meloxicam, respectivamente, cuando son administrados tópicamente en el modelo de hiperalgesia térmica en ratas sensibilizadas con carragenina.

Las figuras 2A y 2B son gráficas que muestran el porcentaje del Efecto Máximo observado para ketorolaco y meloxicam, respectivamente, en el modelo de hiperalgesia térmica en ratas (* $p < 0.5$)

La figura 3 es una gráfica que muestra el curso temporal de la conducta hiperalgésica (umbral de retiro) en ratas tratadas por vía tópica con dosis crecientes de la

combinación ketorolaco-meloxicam en proporción (1:3.2). Cada punto representa la media $\pm$ e.e. de al menos 6 ratas.

La figura 4 es una gráfica que muestra la curva dosis-efecto antihiperálgésico después de la aplicación tópica de la combinación de ketorolaco y meloxicam en el modelo de hiperálgia térmica en ratas, medida por la respuesta derivada como porcentaje del Máximo efecto antihiperálgésico posible. Cada punto representa la media $\pm$ e.e. de al menos 6 ratas (* $p < 0.05$ vs control)

La figura 5 muestra la DE_{40} experimental (0.70 ± 0.03 g/100) y la DE_{50} teórica (1.17 ± 0.22 g/100), indicando que la combinación de ketorolaco y meloxicam produjo un sinergismo en el efecto antihiperálgésico.

La figura 6 es una gráfica que representa el curso temporal de la inflamación en ratas tratadas por vía tópica con dosis crecientes de la combinación ketorolaco-meloxicam en proporción (1:3.2). Cada punto representa la media $\pm$ e.e. de 6 ratas.

La figura 7 muestra la curva dosis-efecto antiinflamatorio después de la aplicación tópica de la combinación de ketorolaco-meloxicam en el modelo de edema por carragenina en ratas, medida por la respuesta derivada como porcentaje del máximo efecto antiinflamatorio posible. Cada punto representa la media $\pm$ e.e. de al menos 6 ratas (* $p < 0.05$ vs control).

La figura 8 muestra la DE_{15} experimental (0.12 ± 0.09 g/100) y la DE_{15} teórica (0.91 ± 0.26 g/100), indicando que la combinación de ketorolaco-meloxicam produjo un sinergismo en el efecto antiinflamatorio en el modelo de edema inducido por carragenina ratas.

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

De acuerdo con la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende cantidades efectivas de 1) ketorolaco y 2) meloxicam o piroxicam.

5 Se ha encontrado que ketorolaco es un AINE que presenta interacción sinérgica con meloxicam o piroxicam, cuando la combinación de ambos principios activos se administra conjuntamente, para el tratamiento del dolor e inflamación.

De acuerdo con la presente invención, al administrar una
10 combinación de 1) ketorolaco y 2) meloxicam o piroxicam se logran efectos analgésicos iguales con dosis considerablemente reducidas, comparadas con formulaciones con dosis iguales cuando cada principio activo se administra por separado. Cualquier ruta de administración puede ser empleada. Se ha
15 probado que la administración tópica es la más efectiva.

El reto al que se enfrentó el desarrollo de la presente invención es la obtención de una composición farmacéutica estable, segura y con eficacia terapéutica que incluye fármacos que son fisicoquímicamente diferentes entre sí como
20 por ejemplo, ketorolaco y meloxicam, que presentan una marcada diferencia de solubilidad.

El ketorolaco por sus características fisicoquímicas presenta mayor solubilidad en soluciones ligeramente ácidas entre un rango de pH de 5.0 y 6.9. El meloxicam presenta
25 mayor estabilidad en pH ligeramente básico en un rango entre 7.0 y 9.0. Estas características de los activos dificultan el proceso de fabricación de la composición farmacéutica dado que se puede afectar la estabilidad de cada uno de ellos. Al

realizar una combinación simple de los principios activos en solución (ketorolaco y meloxicam) se muestra de manera evidente la inestabilidad física y degradación de los principios activos.

5 En la presente invención, una manera de presentar la formulación es en forma de una composición en gel, en donde se utiliza un agente que disocia al agente gelificante, este excipiente es la trietanolamina, que adicionalmente hace las veces de regulador de pH, creando con esto un microambiente
10 propicio para que coexistan los dos principios activos de propiedades fisicoquímicas diferentes e incompatibles entre sí y la formulación sea estable fisicoquímicamente.

La presente invención, en la modalidad de formulación tópica, se caracteriza porque comprende ketorolaco, meloxicam o
15 piroxicam y o sus sales farmacéuticamente aceptables y, por lo menos, un agente que disocia al agente gelificante y que mantiene el pH de 7.0 a 10.0 en dicha composición.

En otra modalidad de la presente invención se presenta una formulación oral donde el principal reto es mantener estables
20 fisicoquímicamente a los principios activos ketorolaco y meloxicam o piroxicam.

FORMULACIONES

Debido a que la formulación tópica es de las más
25 aceptadas por su comodidad de administración y facilidad de transporte, la presente invención se puede presentar en crema, gel, ungüento, pasta u otra forma farmacéutica de administración tópica, de las cuales se prefiere el gel.

A continuación se describe la formulación y proceso de manufactura de la composición farmacéutica de la presente invención, misma que contiene a los principios activos ketorolaco y meloxicam o piroxicam 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 utilizados dentro de los rangos de uso mencionados a continuación.

- 10 • Principios activos: La formulación puede contener los principios activos meloxicam o piroxicam y ketorolaco o sus sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. El uso de los principios activos no es limitativo de los indicados ya que la formulación se puede presentar con otro AINE como
15 puede ser oxiam, diclofenaco, salicilato de trietanolamina, naproxeno, entre otros.

Dependiendo de la modalidad preferida se puede fabricar una formulación tópica u oral, donde los excipientes se seleccionan de la siguiente lista.

- 20 • Excipientes: agente dispersante del tipo de propilenglicol, polietilenglicol o derivados de glicoles, parafina líquida, polímeros de ácido vinílico (carbopol), entre otros; agente que disocia al agente gelificante y/o agente estabilizante: etanolaminas como monoetanolamina,
25 dietanolamina, trietanolamina, u otros; conservadores: parabenos, etilparabeno, metilparabeno, butilparabeno, benzoato de sodio, entre otros; agente gelificante o agente viscosante: polímeros de ácido vinílico (carbopol), lutrol,

HPC, entre otros; cosolvente alcohólico: alcohol etílico, alcohol isopropílico, metanol, entre otros; agente humectante: glicerina, sorbitol, polietilenglicol, entre otros; agente emulsionante: aceite de castor, cremophor
5 RH40, Novemer, lecitina de soya, twens, entre otros; regulador o modulador buffer: excipientes orgánicos como ácido láctico, trietanolamina u otros; vehículo: agua purificada.

Dentro de la gama de los excipientes mencionados se
10 probaron varios excipientes equivalente y/o mezclas de los mismos. Para el caso de la formulación en gel, el agente gelificante o agente viscosante cumple la función de propiciar la formación del gel con la ayuda del agente estabilizante (también llamado agente que disocia al agente
15 gelificante). Para el caso de la formulación en crema, el agente gelificante o agente viscosante cumple la función de un agente viscosante y con la ayuda del agente estabilizante que estabiliza la formulación.

A continuación se presentan dos ejemplos representativos
20 de formulaciones tópicas de la presente invención, una formulación en forma de gel translucido y una crema.

EJEMPLO 1. FORMULACIÓN TOPICA EN GEL.

En la tabla 1 y 2, se presentan formulaciones generales
25 tópicas en gel de las combinaciones de meloxicam o piroxicam y ketorolaco.

En la tabla 3 se ilustra un ejemplo de una formulación preferida que comprende ketorolaco y meloxicam, en donde las

cantidades en peso de los principios activos, vehículos y/o excipientes pueden ser utilizadas dentro de los rangos de uso mencionados, sin limitar su empleo.

5 Tabla 1. FORMULACIÓN GENERAL TOPICA EN GEL.

COMPONENTES	Rango de uso. Contenido por cada 100g de composición
Meloxicam	0.2 – 5
Ketorolaco trometamina	0.1 – 10
Agente dispersante	17 – 22
Agente estabilizante	2.5 – 3.8
Conservador	0.04 – 0.06
Agente viscosante	0.8 – 1.3
Cosolvente alcohólico	11.5 – 16
Agente humectante	4 – 6
Agente emulsionante	1.1 – 1.8
Agua purificada	48 – 53
Total	100g

Tabla 2. FORMULACIÓN GENERAL TOPICA EN GEL.

COMPONENTES	Rango de uso. Contenido por cada 100g de composición
Piroxicam	0.2 – 20
Ketorolaco trometamina	0.1 – 10
Agente dispersante	15 – 20
Agente estabilizante	2.5 – 3.3
Conservador	0.04 – 0.06
Agente viscosante	0.8 – 1.1
Cosolvente alcohólico	10 – 13
Agente humectante	4 – 5
Agente emulsionante	1.1 – 1.5

Agua purificada	40 - 53
Total	100g

Tabla 3. EJEMPLO DE FORMULACIONES TOPICAS EN GEL

Ingredientes	Rango de uso. Contenido por cada 100g de composición		
	Formulación 1	Formulación 2	Formulación 3
Meloxicam	0.2	1	5
Ketorolaco trometamina	0.1	0.6	10
Propilenglicol	22	20	17
Trietanolamina	3.8	3.5	2.5
Metilparabeno	0.06	0.05	0.04
Carbopol 940	1.3	1	0.8
Alcohol etílico	16	15	11.5
Glicerina	6	5	4
Cremophor RH 40	1.8	1.5	1.1
Agua purificada	48	53	48
Total	100g	100g	100g

A continuación se describe el proceso para preparar la composición farmacéutica en gel. Dicho proceso se caracteriza porque comprende las etapas de:

a) Mezclar y dispersar el agente gelificante o viscosante en agua purificada hasta su completa homogeneidad;

b) Mezclar y disolver el cosolvente alcohólico y el conservador; agregar el agente dispersante, el agente humectante, el agente emulsionante y meloxicam o piroxicam, o sus sales farmacéuticamente aceptables, hasta homogeneidad; ajustar a un pH entre 8 y 8.5; estabilizar con la adición del agente que disocia al agente gelificante o agente estabilizante;

c) Combinar la mezcla del inciso b) con la dispersión del agente gelificante del inciso a); agitar hasta homogeneidad y gelificación; y

d) Disolver ketorolaco, o sus sales farmacéuticamente aceptables, en agua; y adicionar lentamente dicha solución a la mezcla del inciso c).

La presente invención también se puede presentar en otras formas farmacéuticas tópicas como lo es una crema, un ungüento u otra.

A continuación se describe una composición en crema.

EJEMPLO 2. FORMULACIÓN TOPICA EN CREMA.

En las tablas 4 y 5, se presentan las formulaciones generales tópicas en crema de la combinación de meloxicam o piroxicam y ketorolaco. En la tabla 6 se ilustran ejemplos de formulaciones que comprenden meloxicam y ketorolaco donde las cantidades en peso de los principios activos, vehículos y/o excipientes pueden ser utilizadas dentro de los rangos de uso mencionados sin limitar su empleo.

Tabla 4. FORMULACIÓN GENERAL TOPICA EN CREMA.

COMPONENTES	Rango de uso. Contenido por cada 100g de composición
Meloxicam	0.2 - 5
Ketorolaco trometamina	0.1 - 10
Agente dispersante	1.0 - 10
Emulsionante	0.5 - 5
Estabilizante	0.5 - 1.5
Agente viscosante	0.1 - 5.0
Humectante	0.5 - 5.0

Regulador o modulador buffer	---
Agua purificada	72 - 83
Total	100g

5

Tabla 5. FORMULACIÓN GENERAL TOPICA EN CREMA.

COMPONENTES	Rango de uso. Contenido por cada 100g de composición
Piroxicam	0.2 - 20
Ketorolaco trometamina	0.1 - 10
Agente dispersante	1.0 - 9
Emulsionante	0.5 - 5
Estabilizante	0.5 - 1.5
Agente viscosante	0.1 - 5.0
Humectante	0.5 - 5.0
Regulador o modulador buffer	---
Agua purificada	66.5 - 80
Total	100g

Tabla 6. EJEMPLO DE FORMULACIONES TOPICAS EN CREMA.

Ingredientes	Rango de uso. Contenido por cada 100g de composición		
	Formulación	Formulación	Formulación
	1	2	3
Meloxicam	0.2	1	5
Ketorolaco trometamina	0.1	0.6	10
Parafina líquida	10	6	1
Novemer EC1	5	4	0.5
Trietanolamina	1.5	1	0.5
Carbopol 980	5	0.4	0.1
Glicerina	5	3.2	0.5

Trietanolamina	---	---	---
Agua purificada	72	83	82.4
Total	100g	100g	100g

A continuación se describe un proceso para preparar la formulación tópica en forma de crema. Los pasos son:

1. Pesar los componentes de la fórmula.
- 5 2. En un recipiente de capacidad adecuada, agregar 300g de agua, ajustar el pH a 8.0 con solución de trietanolamina y dispersar en esta solución el Carbopol 980, "Mezcla A".
3. En otro recipiente colocar la cantidad pesada de
- 10 Parafina líquida, glicerina.
4. Añadir lentamente el estabilizante trietanolamina y el polímero Novemer EC1 y homogenizar la mezcla lentamente.
5. Dispersar la cantidad pesada de cada uno de los activos en el siguiente orden: Ketorolaco y posteriormente el
- 15 Meloxicam o piroxicam ("Mezcla B").
6. Una vez homogénea la "Mezcla B", añadir la "Mezcla A" de forma lenta, con agitación vigorosa entre 5000 y 7000r.p.m.
7. Agitar hasta tener una mezcla homogénea.
- 20 8. Determinar el pH final de la de la crema que será entre 7.0 y 10.0, siendo el preferido entre 7.5 y 8.5

De manera que el proceso para preparar la composición farmacéutica en crema se caracteriza porque comprende las etapas de:

- 25 a) Ajustar el pH de agua a 8.0 y dispersar el agente gelificante o viscosante;

b) Colocar el agente dispersante y el agente humectante; añadir lentamente el agente que disocia al agente gelificante o estabilizante y el agente emulsionante; homogenizar la mezcla lentamente; dispersar ketorolaco o sus sales farmacéuticamente aceptables y, posteriormente, meloxicam o sus sales farmacéuticamente aceptables; y

c) Añadir la mezcla del inciso a) a la mezcla del inciso b) de forma lenta, con agitación vigorosa entre 5000 y 7000 r.p.m. hasta obtener una mezcla homogénea.

10

De los procesos descritos para la fabricación de un formulación en gel o en crema es importante destacar que la forma en que se estabiliza y se crea el ambiente propicio de estabilidad para la formulación es el uso de excipiente del tipo de polímero cosolvente, agente humectante y principalmente el empleo del agente estabilizante trietanolamina.

En la modalidad de la invención relativa a la composición oral, ésta puede producirse en comprimido, tableta, granulado, gragea, polvo o polvo para reconstituir una solución o suspensión, soluciones o suspensiones y, en su caso, vehículo de compresibilidad, aglutinante diluyente, antiestático, lubricante, plastificante, desintegrante e inclusive presentarse a los principios activos en compartimientos separados. Finalmente, sobre la capa exterior, puede contener o no una cubierta polimérica que le confiere protección tanto de factores internos y externos como son humedad, luz, entre otros.

La presente formulación tópica fue sometida a un estudio de estabilidad en el cual se retó la formulación a diversas condiciones de temperatura y humedad con el fin de comprobar la estabilidad de la composición farmacéutica. Así también, la formulación tópica fue sometida a un estudio preclínico para probar su eficacia.

RESULTADO DE ESTABILIDAD

El resultado del estudio de estabilidad fue realizado con formulaciones tópicas de la tabla 3. La tabla 7 presenta los resultados del estudio de estabilidad para una formulación sin trietanolamina, que es el agente que disocia al agente gelificante.

15

20 Tabla 7. Resultado del estudio de estabilidad para formulación sin trietanolamina.

Determinación	Resultado a diferentes tiempos de análisis			
	Tiempo cero	Mes 1	Mes 2	Mes 3
Apariencia	Gel translucido, sin grumos.	Masa sin forma de gel, translucido, presencia ligera de grumos	Masa sin forma de gel, ligeramente opaco, presencia ligera de	Masa sin forma de gel, opaco, presencia ligera de grumos

			grumos	
pH	8.5	7.7	6.9	6.0
Valoración Ketorolaco	102	99	97	74
Valoración Meloxicam	105	95	89	85

La tabla 8 presenta el resultado del estudio de estabilidad para una formulación que contiene trietanolamina, agente que disocia al agente gelificante.

10

Tabla 8. Resultado del estudio de estabilidad para formulación con trietanolamina,

Determinación	Resultado a diferentes tiempos de análisis			
	Tiempo cero	Mes 1	Mes 2	Mes 3
Apariencia	Gel translucido, cristalino, sin grumos.	Gel translucido, cristalino, sin grumos.	Gel translucido, cristalino, sin grumos.	Gel translucido, cristalino, sin grumos.
pH	8.7	8.7	8.5	8.4
Valoración Ketorolaco	102	99	97	94
Valoración Meloxicam	105	100	98	95

Por lo descrito en las tablas del estudio de estabilidad, se observa que la formulación tópica cumple con estabilidad fisicoquímica.

Se realizó un análisis de la biodisponibilidad de la formulación de administración tópica, de dicho estudio se puede concluir que la combinación de meloxicam y ketorolaco posee una penetración aceptable de las capas dérmicas hacia el tejido muscular y con una mínima diseminación hacia el espacio vascular, lo que lo hace una alternativa eficaz y segura para su uso tópico.

Con el estudio de biodisponibilidad se demostró que la difusión de los fármacos meloxicam y ketorolaco se da de piel a musculo observándose que de 0.7 a 3.0% está biodisponible en el músculo y el paso de la combinación de fármacos de musculo a plasma es mínimo, debiendo considerar que se pueden tener porcentajes aun menores por las barreras fisiológicas y mecánicas de la piel.

La presente formulación evidencia que el microsistema desarrollado con la formulación de manera sorprendente consigue la absorción de meloxicam y ketorolaco además de conseguir que el fármaco ketorolaco (inestable en medio ácido) siga siendo estable en un medio básico, por lo tanto, se tiene una formulación segura, eficaz y estable fisicoquímicamente que ofrece la presencia de menos efectos adversos.

25

RESULTADOS DE ESTUDIO PRECLÍNICO PARA EVALUAR EL EFECTO SINÉRGICO ANALGÉSICO Y ANTIINFLAMATORIO.

Entiéndase por DE como dosis efectiva, KT como ketorolaco trometamina o sus sales, MLX como meloxicam.

Se llevaron a cabo pruebas experimentales que demostraron que la combinación de ketorolaco y meloxicam o piroxicam, cuando se administran simultáneamente, tienen un efecto sinérgico analgésico y antiinflamatorio.

Para evaluar la interacción entre meloxicam (MLX) y ketorolaco (KT) se llevó a cabo un análisis isobolográfico. Este método se basa en comparar las dosis determinadas que son equiefectivas. A partir de las curvas dosis-respuesta de los agentes individuales, se obtienen las respectivas DE_{50} , es decir, la dosis necesaria para alcanzar el 50% de efecto máximo posible. En el presente estudio, debido a que meloxicam presentó una actividad máxima limitada (efecto techo), se emplearon las dosis necesarias para alcanzar el 15% (DE_{15}) de efecto antiinflamatorio posible para cada fármaco. Mientras tanto, para el efecto antihiperálgico, debido a que ambos fármacos presentaron al menos un 40% de efecto máximo, se emplearon las DE_{40} para construir los isobologramas.

La evaluación de los efectos antihiperálgico y antiinflamatorio de los fármacos individuales y en combinación se realizó empleando formulaciones de aplicación tópica en forma de gel hidrofílico. Las dosis empleadas fueron semejantes en todos los animales y correspondieron a 1 g del gel aplicado en la superficie plantar de la pata derecha 1 h antes de la administración de la carragenina.

ANÁLISIS ISOBOLOGRÁFICO

Se obtuvieron curvas dosis-efecto anti-hiperalgésico y antiinflamatorio, y mediante regresión lineal se obtienen los valores de la dosis efectiva de los fármacos administrados de manera individual de acuerdo con lo mencionado anteriormente. Posteriormente se aplicaron combinaciones de ketorolaco y meloxicam por vía tópica en dosis correspondientes a distintas diluciones de las DE₄₀ de cada fármaco, estimadas en el modelo de hiperalgesia térmica, y con estas dosis se evaluó el efecto antiinflamatorio de las combinaciones. Se empleó un esquema de proporciones fijas, según la tabla 9.

Tabla 9. Esquema de concentraciones empleadas en estudio preclínico con las combinaciones de ketorolaco y meloxicam.

Proporción de la combinación	Cantidad de cada fármaco en la combinación		Dosis Total Combinación Ketorolaco-Meloxicam (g/100 en gel)
	Ketorolaco (g/100g en gel)	Meloxicam (g/100g en gel)	
	24%	76%	100%
DE/0.5	0.57	1.77	2.34
DE/1.0	0.28	0.89	1.17
DE/2.0	0.14	0.44	0.58
DE/4.0	0.07	0.22	0.29

RESULTADOS

Efecto antihiperalgésico de ketorolaco y meloxicam

En el modelo experimental para evaluar la hiperalgesia térmica, se administraron 100 µL de una suspensión de carragenina al 1% en solución salina (0.9%) en el cojinete plantar inferior derecho de la rata y se determinó el tiempo de latencia a retiro cuando la extremidad es sumergida en baño de agua caliente (45°C). Se realizaron mediciones del umbral

de retiro antes de la administración de carragenina, y posteriormente cada media hora hasta completar 4 horas.

La administración de placebo por vía tópica, sin administración de carragenina (Control Negativo), no modificó el umbral natural de retiro, el cual en promedio se presentó a los 6 segundos. Por otra parte, la administración de carragenina (Control Positivo) indujo una disminución sostenida del umbral de retiro que alcanza un mínimo alrededor de 60 minutos después de la inyección del agente proinflamatorio (Figura 1 A-B).

Debido a que Meloxicam no alcanza la DE_{50} , se trabajó con la DE_{40} (figuras 2A y 2B), con el ketorolaco, el efecto máximo (E_{max}) fue de 73.4%, mientras que para meloxicam es E_{max} de 45.5%. Por esa razón se decidió emplear la DE_{40} como parámetro de potencia para evaluar posteriormente la naturaleza de la interacción analgésica.

A partir de esos estimados, se diseñaron y probaron diferentes combinaciones de KT y MLX. Estas combinaciones mantuvieron una proporción constante de cada fármaco, es decir la proporción del fármaco individual en cualquier combinación se mantiene constante independientemente del nivel de dosis total administrada, permitiendo que la eficacia de la combinación sea el producto de esa proporción. La dosis total de la combinación, así como la dosis de cada fármaco en cada combinación se muestra en la Tabla 9, en todos los casos la proporción de KT-MLX se mantuvo en una relación (1:3.2).

La administración tópica de las combinaciones KT-MLX disminuyó la conducta hiperalgésica (Figura 3). Además, la curva dosis-efecto de la administración tópica de las combinaciones KT-MLX reveló un efecto antihiperalgésico dosis-dependiente (Figura 4). A partir de las gráficas de

ambas figuras (3 y 4) se puede apreciar que el Emax de la combinación (DE₄₀/0.5) fue de 87.3%. El análisis posterior de la curva dosis-respuesta de la combinación mostró que la DE₄₀ experimental (DE_{40E}; $\pm$ e.e.) fue de 0.70 ± 0.03 g/100, es
5 decir alrededor de 1.7 más pequeña que DE_{40T} ($p < 0.05$; Figura 5), lo anterior indica que esta formulación en combinación de KT-MLX produce una interacción sinérgica en este modelo de hiperalgesia.

Por los resultados mostrados, la combinación de
10 ketorolaco más meloxicam produce un efecto sinérgico hiperalgésico evaluado en modelo de hiperalgesia térmica, esto se concluye al contrastar el indicador de potencia (DE₄₀) obtenido experimentalmente respecto de la DE₄₀ teórica de la combinación. Las graficas de curvas dosis-respuesta de
15 las figuras 2A y 2B muestran un techo en Emax para KT=73% y para MLX=45%, mientras que con la combinación KT-MLX el Emax, como se observa en la figura 4, se incrementa hasta un 87%, lo cual por si mismo confirma la presencia de un sinergismo.

20 Efecto antiinflamatorio de ketorolaco y meloxicam en el modelo de edema por carragenina

En el modelo experimental para evaluar la respuesta antiinflamatoria, se administraron 0.1 mL de una suspensión de carragenina al 1% en solución salina (0.9%) en el cojinete
25 plantar inferior derecho. Se midió el volumen de la pata antes de la administración de carragenina y posteriormente cada media hora hasta completar 4 horas.

La administración tópica de las combinaciones KT-MLX en proporción (1:3.2) previno la formación del edema de una
30 forma dosis-dependiente (Figura 6).

De la estimación de la curva dosis efecto (Figura 7) se puede apreciar que el Emax de la combinación fue de 36.5%.

El análisis posterior de la curva dosis-respuesta de la combinación mostró que la DE₁₅ experimental (DE_{15E}; $\pm$ e.e.) fue de 0.12 ± 0.09 g/100, es decir alrededor de 1.7 más pequeña que DE_{15T} ($p < 0.05$; Figura 8), de una forma muy semejante a lo observado en el modelo de hiperalgesia, es decir, esta formulación KT-MLX también presenta sinergismo en el efecto antiinflamatorio.

ESTUDIO DE IRRITABILIDAD

Se realizó un estudio de irritabilidad dérmica que demuestra que la administración de la presente invención no es irritante ni toxica para tal estudio se utilizaron seis conejos albinos sanos, para piel intacta como erosionada, el estudio se realizó según la NOM-096-SSA1-1994, NOM-039-SSA1-1993 Y Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos 8va Edición.

La composición farmacéutica sinérgica tópica de la combinación de meloxicam y ketorolaco, o sus sales farmacéuticamente aceptables, es una formulación útil y eficaz para tratar padecimientos de dolor músculo esquelético localizado de leve a severo.

El uso de los principios activos no es limitativo de los indicados ya que la formulación se puede presentar con o en lugar de meloxicam o ketorolaco otros fármacos AINES como pueden ser, piroxicam, oxicam, diclofenaco, salicilato de trietanolamina, naproxeno entre otros.

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.

5

REIVINDICACIONES

1. ~~Una combinación farmacéutica caracterizada porque comprende un analgésico y un antiinflamatorio, o sus sales farmacéuticamente aceptables, caracterizado porque el antiinflamatorio se selecciona de meloxicam y piroxicam, y el analgésico es ketorolaco.~~

2. ~~Una composición farmacéutica para administración tópica, caracterizada porque comprende 1) meloxicam o piroxicam y 2) ketorolaco, o sus sales farmacéuticamente aceptables, y vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables.~~

3. ~~Una composición farmacéutica para administración oral, caracterizada porque comprende 1) meloxicam o piroxicam y 2) ketorolaco, o sus sales farmacéuticamente aceptables, y vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables.~~

4. ~~La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 2, caracterizada porque comprende de 0.1 a 10g de ketorolaco, o sus sales farmacéuticamente aceptables, por cada 100g de dicha composición.~~

5. ~~La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 2, caracterizada porque comprende de 0.2g a 5g de meloxicam, o sus sales farmacéuticamente aceptables, por cada 100g de dicha composición.~~

6. ~~La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 2, caracterizada porque comprende de 0.5g a 20g de piroxicam, o sus sales farmacéuticamente aceptables, por cada 100g de dicha composición.~~

~~7. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 2, caracterizada porque está formulada en forma de gel, crema, ungüento y pasta.~~

~~8. La composición farmacéutica de conformidad con la
5 reivindicación 7, caracterizada porque incluye un agente gelificante y por lo menos un agente que disocia al agente gelificante y que mantiene el pH de 7.0 a 10.0 en dicha composición.~~

~~9. La composición farmacéutica de conformidad con la
10 reivindicación 8, caracterizada porque el agente que disocia al agente gelificante se selecciona del grupo que consiste de etanolaminas, tales como monoetanolamina, dietanolamina, trietanolamina o mezcla de las mismas, entre otras.~~

~~10. La composición farmacéutica de conformidad con la
15 reivindicación 9, caracterizada porque comprende de 2.5 mg a 3.8mg de agente que disocia al agente gelificante por cada 100mg de dicha composición.~~

~~11. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 2, caracterizada porque comprende de 0.5 a 1.5
20 mg de agente estabilizante por cada 100mg de dicha composición.~~

~~12. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 8, caracterizada porque además comprende: un vehículo, agente dispersante, conservador, cosolvente alcohólico, agente humectante y/o, agente emulsionante.~~

~~25 13. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 3, caracterizada porque puede ser un comprimido, tableta, granulado, gragea, polvo o polvo para reconstituir una solución o suspensión.~~

~~14. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 3, caracterizada porque además comprende vehículo de compresibilidad, aglutinante, diluyente, antiestático, lubricante, plastificante y desintegrante.~~

5 ~~15. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 11, caracterizada porque la tableta, granulado o gragea, tiene sobre la capa exterior una cubierta polimérica que le confiere protección tanto de factores internos como externos.~~

10 ~~16. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 3, caracterizada porque comprende ketorolaco o sus sales farmacéuticamente aceptables, desde 1mg hasta 120mg por cada 100g de dicha composición.~~

15 ~~17. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 3, caracterizada porque comprende meloxicam o sus sales farmacéuticamente aceptables, desde 2mg hasta 30mg por cada 100g de composición.~~

20 ~~18. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 3, caracterizada porque comprende piroxicam o sus sales farmacéuticamente aceptables, desde 2.5mg hasta 60mg por cada 100g de composición.~~

25 ~~19. Una composición farmacéutica para el tratamiento del dolor y la inflamación, caracterizada porque comprende al menos los siguientes componentes en las siguientes dosis, en una forma farmacéutica única: a) ketorolaco 2mg-120mg; y b) meloxicam 0.2mg-30mg ó piroxicam 2.5mg-60mg.~~

~~20. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 12, caracterizada porque el agente dispersante~~

~~se selecciona de propilenglicol, polietilenglicol o derivados de glicoles, parafina líquida, polímeros de ácido vinílico, entre otros.~~

21. ~~La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 12, caracterizada porque el agente conservador se selecciona de: parabenos, etilparabeno, metilparabeno, butilparabeno, benzoato de sodio, entre otros.~~

22. ~~La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 8, caracterizada porque el agente gelificante se selecciona de: polímeros de ácido vinílico, lutrol, hidroxipropilcelulosa, entre otros~~

23. ~~La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 12, caracterizada porque el cosolvente se selecciona de: alcohol etílico, alcohol isopropílico, metanol, entre otros.~~

24. ~~La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 12, caracterizada porque el agente humectante se selecciona de: glicerina, sorbitol, polietilenglicol, entre otros.~~

25. ~~La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 12, caracterizada porque el agente emulsionante se selecciona de: aceite de castor, cremophor RH40, Novemer, lecitina de soya, twens, entre otros; regulador o modulador buffer: excipientes orgánicos como ácido láctico, trietanolamina u otros.~~

26. ~~El uso de la combinación farmacéutica que comprende 1) meloxicam o piroxicam y 2) ketorolaco, para preparar un~~

~~medicamento útil para el tratamiento de la inflamación y el dolor.~~

~~27. El uso de la composición farmacéutica de conformidad con las reivindicaciones 2 ó 3, para preparar un medicamento~~
5 ~~útil para el tratamiento de la inflamación y el dolor.~~

~~28. Un proceso para preparar la composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 12, caracterizado porque comprende las etapas de:~~

~~a) Mezclar y dispersar el agente gelificante o~~
10 ~~viscosante en agua purificada hasta su completa homogeneidad;~~

~~b) Mezclar y disolver el cosolvente alcohólico y el conservador; agregar el agente dispersante, el agente humectante, el agente emulsionante y meloxicam o piroxicam, o sus sales farmacéuticamente aceptables, hasta homogeneidad;~~
15 ~~ajustar a un pH entre 8 y 8.5; estabilizar con la adición del agente que disocia al agente gelificante o agente estabilizante;~~

~~c) Combinar la mezcla del inciso b) con la dispersión del agente gelificante del inciso a); agitar hasta~~
20 ~~homogeneidad y gelificación; y~~

~~d) Disolver ketorolaco, o sus sales farmacéuticamente aceptables, en agua; y adicionar lentamente dicha solución a la mezcla del inciso c).~~

~~29. Un proceso para preparar la composición farmacéutica~~
25 ~~de conformidad con la reivindicación 12, caracterizado porque comprende las etapas de:~~

~~a) Ajustar el pH de agua a 8.0 y dispersar el agente gelificante o viscosante;~~

~~b) Colocar el agente dispersante y el agente humectante; añadir lentamente el agente que disocia al agente gelificante o estabilizante y el agente emulsionante; homogenizar la mezcla lentamente; dispersar ketorolaco o sus sales farmacéuticamente aceptables y, posteriormente, meloxicam o piroxicam, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos; y~~

~~c) Añadir la mezcla del inciso a) a la mezcla del inciso b) de forma lenta, con agitación vigorosa entre 5000 y 7000 r.p.m. hasta obtener una mezcla homogénea.~~

RESUMEN

La presente invención se refiere a una combinación y composición farmacéutica y particularmente a una combinación
5 de un analgésico y un antiinflamatorio seleccionado de ketorolaco y meloxicam o piroxicam, y vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables. También se refiere a un proceso de fabricación de una composición farmacéutica y al uso de dicha composición para elaborar un medicamento útil
10 para tratar los padecimientos de dolor e inflamación.

REIVINDICACIONES

1. Una combinación farmacéutica que comprende un analgésico y un antiinflamatorio, o sus sales farmacéuticamente
5 aceptables, caracterizada porque el antiinflamatorio es meloxicam y el analgésico es ketorolaco.

2. Una combinación farmacéutica que comprende un analgésico y un antiinflamatorio, o sus sales farmacéuticamente
aceptables, caracterizada porque el antiinflamatorio es
10 piroxicam y el analgésico es ketorolaco.

3. Una composición farmacéutica que comprende la combinación de la reivindicación 1 y vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables.

4. Una composición farmacéutica que comprende la
15 combinación de la reivindicación 2 y vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables.

5. Una composición farmacéutica para administración tópica, caracterizada porque comprende: a) un antiinflamatorio seleccionado de meloxicam o piroxicam, o sus sales
20 farmacéuticamente aceptables; b) ketorolaco, o sus sales farmacéuticamente aceptables; c) al menos un agente gelificante; d) al menos un agente que disocia al agente gelificante; y vehículos y excipientes farmacéuticamente aceptables.

25 6. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 5, caracterizada porque comprende de 0.1 a 10g de ketorolaco, o sus sales farmacéuticamente aceptables, por cada 100g de dicha composición.

7. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 5, caracterizada porque comprende de 0.2g a 5g de meloxicam, o sus sales farmacéuticamente aceptables, por cada 100g de dicha composición.

5 8. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 5, caracterizada porque comprende de 0.5g a 20g de piroxicam, o sus sales farmacéuticamente aceptables, por cada 100g de dicha composición.

9. La composición farmacéutica de conformidad con la
10 reivindicación 5, caracterizada porque está formulada en forma de gel, crema, ungüento ó pasta.

10. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 5, caracterizada porque el agente que disocia al agente gelificante mantiene el pH de 7.0 a 10.0 en dicha
15 composición.

11. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 5, caracterizada porque el agente que disocia al agente gelificante se selecciona del grupo que consiste de etanolaminas, tales como monoetanolamina, dietanolamina,
20 trietanolamina o mezcla de las mismas.

12. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 5, caracterizada porque comprende de 2.5 mg a 3.8mg de agente que disocia al agente gelificante por cada 100mg de dicha composición.

25 13. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 5, caracterizada porque comprende de 0.5 a 1.5 mg de agente que disocia al agente gelificante por cada 100mg de dicha composición.

14. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 5, caracterizada porque además comprende: un vehículo, agente dispersante, conservador, cosolvente alcohólico, agente humectante y/o agente emulsionante.

5 15. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 14, caracterizada porque el agente dispersante se selecciona de propilenglicol, polietilenglicol o derivados de glicoles, parafina líquida, polímeros de ácido vinílico, entre otros.

10 16. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 14, caracterizada porque el agente conservador se selecciona de: parabenos, etilparabeno, metilparabeno, butilparabeno, benzoato de sodio, entre otros.

15 17. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 5, caracterizada porque el agente gelificante se selecciona de: polímeros de ácido vinílico, lutrol, hidroxipropilcelulosa, entre otros

20 18. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 14, caracterizada porque el cosolvente se selecciona de: alcohol etílico, alcohol isopropílico, metanol, entre otros.

25 19. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 14, caracterizada porque el agente humectante se selecciona de: glicerina, sorbitol, polietilenglicol, entre otros.

20. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 14, caracterizada porque el agente emulsionante se selecciona de: aceite de castor, cremophor RH40, Novemer,

lecitina de soya, twens, entre otros; regulador o modulador buffer: excipientes orgánicos como ácido láctico, trietanolamina u otros.

21. El uso de la combinación farmacéutica según la
5 reivindicación 1, para preparar un medicamento útil para el tratamiento de la inflamación y el dolor.

22. El uso de la combinación farmacéutica según la reivindicación 2, para preparar un medicamento útil para el tratamiento de la inflamación y el dolor.

10 23. La combinación farmacéutica según la reivindicación 1, para usarse en el tratamiento de la inflamación y el dolor.

24. La combinación farmacéutica según la reivindicación 1, para usarse en el tratamiento de la inflamación y el dolor.

25. El uso de la composición farmacéutica de conformidad
15 con cualquiera de las reivindicaciones 3 a 20, para preparar un medicamento útil para el tratamiento de la inflamación y el dolor.

26. La composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 3 a 20, para usarse en el
20 tratamiento de la inflamación y el dolor.

27. Un proceso para preparar una composición farmacéutica en forma de gel que contiene a) ketorolaco y b) meloxicam o piroxicam caracterizado porque comprende las etapas de:

a) Mezclar y dispersar el agente gelificante o
25 viscosante en agua purificada hasta su completa homogeneidad;

b) Mezclar y disolver el cosolvente alcohólico y el conservador; agregar el agente dispersante, el agente humectante, el agente emulsionante y meloxicam o piroxicam, o

sus sales farmacéuticamente aceptables, hasta homogeneidad; ajustar a un pH entre 8 y 8.5; estabilizar con la adición del agente que disocia al agente gelificante o agente estabilizante;

5 c) Combinar la mezcla del inciso b) con la dispersión del agente gelificante del inciso a); agitar hasta homogeneidad y gelificación; y

 d) Disolver ketorolaco, o sus sales farmacéuticamente aceptables, en agua; y adicionar lentamente dicha solución a
10 la mezcla del inciso c).

28. Un proceso para preparar la composición farmacéutica en forma de crema que contiene a) ketorolaco y b) meloxicam o piroxicam, caracterizado porque comprende las etapas de:

 a) Ajustar el pH de agua a 8.0 y dispersar el agente
15 gelificante o viscosante;

 b) Colocar el agente dispersante y el agente humectante; añadir lentamente el agente que disocia al agente gelificante o estabilizante y el agente emulsionante; homogenizar la mezcla lentamente; dispersar ketorolaco o sus sales
20 farmacéuticamente aceptables y, posteriormente, meloxicam o piroxicam, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos; y

 c) Añadir la mezcla del inciso a) a la mezcla del inciso b) de forma lenta, con agitación vigorosa entre 5000 y 7000
25 r.p.m. hasta obtener una mezcla homogénea.