

TRIANA, URIBE & MICHELSEN

MINISTERIO DE COMERCIO INDUSTRIA Y
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y CO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
E. S.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-108827- -00010-0000

Fecha: 2012-09-07 13:45:01 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 18

REFERENCIA : SOLICITUD DE REGISTRO DE LA PATENTE
**COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA QUE
COMPRENDE LA COMBINACIÓN DE UNA
SAL DE KETOROLACO Y VITAMINAS DEL
COMPLEJO PARA EL TRATAMIENTO DE LA
NEURALGIA PRESENTADA POR LA SOCIEDAD
LABORATORIOS SENOSIAIN, S.A. DE C.V.**

EXPEDIENTE No. : 08-108827
CODIGO : 01-01-08

JUAN CARLOS URIBE RESTREPO mayor de edad, domiciliado en la ciudad de Bogotá D.C, República de Colombia, abogado titulado e identificado como aparece al pie de mi firma, en mi calidad de apoderado de la sociedad **LABORATORIOS SENOSIAIN, S.A. DE C.V.**, existente y organizada conforme a las leyes de México, con domicilio en Chapultepec Polanco, Distrito Federal, México, por medio del presente escrito doy respuesta al oficio No. 10020, notificado por fijación en lista de fecha 8 de junio de 2012, y para ello me permito manifestar y anexar lo siguiente:

1. Manifiesto

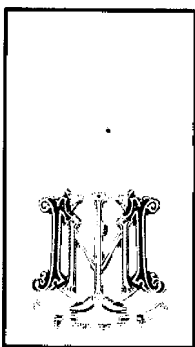
- 1.1 Con el propósito de aportar claridad a la invención solicitada, mí representada presenta un nuevo capítulo reivindicatorio, en virtud del cual, se han eliminado expresiones que podrían considerarse como parte de un método de tratamiento y se han eliminado las reivindicaciones 16 y 17 relativas a uso farmacéutico.

Es pertinente señalar que con el nuevo capítulo reivindicatorio no se amplía el alcance de protección de la solicitud inicialmente presentada, así como tampoco se pretende proteger materia distinta de la reivindicada originalmente.

1.2 Respecto del objeto de la invención

En el numeral 3 del Oficio No. 10020, al describir el objeto de la invención es señalado que el problema técnico que pretende resolver ésta invención consiste en proporcionar una composición farmacéutica con alta eficacia terapéutica y un amplio margen de seguridad, útil en el tratamiento de pacientes que poseen dolor moderado a severo y neuralgias de diversa localización. El examinador también señala que la solución a dicho problema consiste en proporcionar una composición farmacéutica que contenga ketorolaco y complejo B.

No obstante, si bien es cierto que la composición de la presente invención cumple con las características mencionadas anteriormente, el verdadero problema técnico que resuelve la presente invención consiste en impedir la reacción de degradación entre ketorolaco y vitaminas del complejo B cuando éstas se colocan en una misma composición para administración parenteral. La solución a dicho problema consiste en proporcionar dos composiciones farmacéuticas separadas, una de ketorolaco y otra de complejo B, que sean estables per se, y que además estén formuladas con



valores de pH y excipientes que impidan la degradación de principios activos al momento de mezclarse.

El problema de estabilidad al combinar vitaminas del complejo B y el ketorolaco se detalla en las páginas 8 y 11 a 14 de la descripción de la solicitud. Precisamente es señalado que las vitaminas del complejo B presentan mayor estabilidad a un pH ácido. Por su parte, el ketorolaco trometamina presenta mayor estabilidad en un rango de pH entre neutro y ligeramente básico. Por ello, la combinación directa o la simple mezcla de ketorolaco con vitaminas del complejo B resulta inevitablemente en la degradación del ketorolaco. Este grave problema dificulta la formación de una composición farmacéutica inyectable donde coexistan ambos componentes sin afectar la estabilidad de la solución.

1.4 Respecto de la excepción de patentabilidad

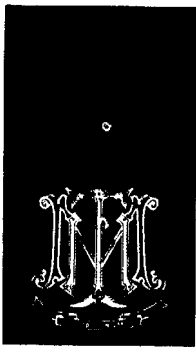
Ésa entidad dentro del Oficio No. 10020 objeta la patentabilidad de la invención, y llama especial atención sobre las anterioridades encontradas e identificadas bajo D1 y D2.

Por tanto, a continuación se revisará el contenido de los documentos citados para demostrar que éstos no sugieren o mencionan, solos o en combinación, una solución al problema de impedir la reacción de degradación entre ketorolaco y vitaminas del complejo B cuando éstos se colocan en una misma composición para administración parenteral.

El documento Medina-Santillan et al.(D1) no describe composiciones farmacéuticas, sino el efecto sinérgico de la combinación de ketorolaco y vitaminas del complejo B. Evidentemente, este documento no considera los problemas de estabilidad que surgen a partir de la combinación directa de ketorolaco con vitaminas del complejo B en composiciones parenterales. De manera que no es relevante para la novedad ni para la actividad inventiva de las reivindicaciones de la presente solicitud.

El documento Trissel (D2) describe las siguientes soluciones inyectables de fármacos:

- a) Solución de **ketorolaco trometamina** que contiene agua, cloruro de sodio, etanol, ácido cítrico como conservador y un **pH de 6.9 a 7.9**.
- b) Solución acuosa de **piridoxina clorhidrato** que contienen conservadores como alcohol bencílico o clorobutanol, con un **pH de 2 a 3.8**.
- c) Solución acuosa de **tiamina clorhidrato** que contiene clorobutanol como conservador y monotioglicerol, con un **pH de 2.5 a 4.5**. También menciona que la tiamina clorhidrato es estable en soluciones ácidas, perdiendo actividad muy lentamente a pH = 4 o menos, siendo su máxima estabilidad a pH=2.
- d) Solución de **cianocobalamina** que contiene cloruro de sodio y alcohol bencílico como conservador, con un **pH de 4.5 a 7**. También señala que la cianocobalamina es estable de pH 3 a 7, pero es más estable a pH 4.5-5.



Nótese que el documento D2 no es relevante para la novedad de la invención, ya que consiste en una divulgación de diferentes soluciones inyectables por separado. Tampoco es perjudicial para el análisis de actividad inventiva, ya que no considera los problemas de estabilidad que surgen a partir de la combinación directa de ketorolaco con vitaminas del complejo B en composiciones parenterales.

Ahora bien, a partir de las enseñanzas de D1 y D2, se conoce la evidencia de actividad sinérgica entre ketorolaco y vitaminas del complejo B, así como la existencia de una solución de ketorolaco trometamina a pH = 6.9 a 7.9, una solución de piridoxina con pH=2 a 3.8, una solución de tiamina con un pH=2.5 a 4.5, una solución de cianocobalamina con un pH=4.5 a 7.

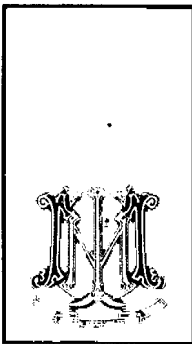
Puesto que la piridoxina, la tiamina y cianocobalamina tienen propiedades fisicoquímicas similares, sería factible obtener una solución de vitaminas estable. Esto de hecho ya se ha logrado en el producto comercial conocido como DOLO-NEUROBION FORTE® inyectable. Este producto incluye un vial de solución de vitaminas del complejo B y un vial de solución de diclofenaco. El vial de vitaminas tiene un pH de 4.60 a 4.64.

También se conoce el producto comercial DOLAC® inyectable, que consiste en una solución de ketorolaco trometamina con un pH=7.4.

Una forma de administrar conjuntamente por vía parenteral el ketorolaco y las vitaminas podría ser mediante aplicación por inyección en “Y” (técnica sugerida también en el documento D2) pero que implica desventajas en cuanto a la practicidad y aumento de costo del medicamento por el uso de dispositivos especialmente diseñados para este fin. Otra forma de obtener la composición parenteral con ketorolaco y vitaminas del complejo B, consiste en hacerlo de manera análoga al producto DOLO-NEUROBION FORTE® inyectable, pero sustituyendo la solución de diclofenaco por la solución de ketorolaco. Sin embargo, en la práctica esto no es factible. En la página 12 de la descripción de ésta invención se menciona que al realizar la combinación en solución de ketorolaco a concentraciones de 30 mg o mayores con el complejo B, la solución presenta inestabilidad física pues se presenta turbidez hasta la formación de un precipitado.

Para comprobar lo anterior, se anexan al presente escrito estudios relacionados con la valoración en función del tiempo y del pH, de diferentes soluciones con ketorolaco y complejo B, solos o en combinación (véase el Anexo I). En dichos estudios se evaluó la solución de ketorolaco del producto DOLAC®, la solución de vitaminas de DOLO-NEUROBION FORTE®, y la mezcla de ambos productos comerciales. Asimismo, se evaluó la solución de ketorolaco y la solución de complejo B de la composición farmacéutica de la presente invención, por separado y combinadas.

Los estudios del Anexo I demuestran que al formar la mezcla de los productos comerciales DOLAC ® y DOLO-NEUROBION FORTE ® se observa un pH de 4.09 y se tiene un 98.1% de ketorolaco al inicio. A los 25 minutos de hecha la mezcla se forma un precipitado, y a los 30 minutos se observa un pH de 4.1 y un 88.3% de ketorolaco, lo que significa que el ketorolaco se ha degradado. Dicha



inestabilidad continua manifestándose a través del tiempo, pues a los 120 minutos sólo se tiene el 57.6% de ketorolaco a un pH de 4.12, lo cual implica la degradación de aproximadamente el 40.5% de ketorolaco inicial.

Los estudios del Anexo I también demuestran que al mezclar la solución de vitaminas y la solución de ketorolaco de la presente solicitud, el pH es igual a 4.7. A los 120 minutos de la mezcla, el pH se mantiene prácticamente en el mismo valor (4.78). A los 120 minutos todavía no se forma de precipitado y prácticamente no ocurre la degradación de ketorolaco. Nótese que el pH resultante de la mezcla de las soluciones de la presente invención, es considerablemente más bajo que el valor que D2 señala como seguro para lograr la estabilidad de soluciones inyectables de ketorolaco (6.9 a 7.9). A pesar de ello, sorprendentemente, el ketorolaco no se ha degradado, gracias a un sistema co-solvente formado por alcohol, propilenglicol y agua, cuando se combinan las dos soluciones de la presente invención. Dicho sistema no está divulgado ni sugerido en los documentos citados por el examinador.

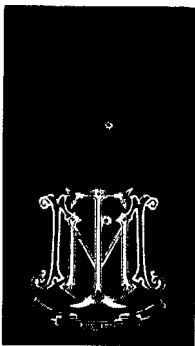
Otra característica novedosa e inventiva de la presente invención consiste en la inestabilidad inesperada de la solución de vitaminas. La solución de vitaminas (tiamina, piridoxina y cianocobalamina) de la presente solicitud tiene un valor de pH de 2.5 a 4.5. Aunque la piridoxina y la tiamina son estables a estos valores de pH, se esperaría la degradación de la cianocobalamina a valores de pH menores a 4.5.

La sola mención en el D2 en cuanto a que la cianocobalamina es estable a pH de 3 a 7, no podría haber llevado a una persona con experiencia media en la materia a la obtención de la solución de vitaminas de la presente invención, por las siguientes razones:

- En primer lugar, D2 menciona que la cianocobalamina (principio activo) es estable a pH de 3 a 7, lo cual no implica que se esté divulgando una **solución inyectable** de cianocobalamina estable en esos valores de pH. De hecho, la solución inyectable ahí divulgada tiene un **pH de 4.5 a 7**.
- En segundo lugar, D2 menciona que la cianocobalamina es **más estable** en un pH de 4.5 a 5.0. La solución de vitaminas del producto DOLO-NEUROBION FORTE® tiene un pH de 4.60 a 4.64, apoyando la condición de máxima estabilidad planteada por D2. Estos factores disuadirían a un experto en la materia a emplear un pH menor, ya que un fármaco para administración parenteral debe cumplir con la máxima estabilidad posible.
- En tercer lugar, la estabilidad de las soluciones inyectables en cuestión, está determinada por el pH y por los excipientes que acompañan al principio activo. En el caso de la solución de vitaminas, la estabilidad inesperada a pH 2.5-4.5 se logra gracias a un sistema solvente/antioxidante formado por propilenglicol, agua y EDTA. Este sistema no está divulgado ni sugerido en D2.

1.5 Conclusión

La actividad inventiva de la presente invención se basa en dos factores: a) La estabilidad inesperada de la solución de vitaminas (tiamina, piridoxina y



cianocobalamina) para administración parenteral, a un pH entre 2.5 y 4.5; y b) La estabilidad inesperada de una composición parenteral que contiene vitaminas (tiamina, piridoxina y cianocobalamina) y ketorolaco, a un pH entre 3.5 a 5.5.

Dicho de otra manera, con base en las enseñanzas de D1 y D2, una persona con habilidad en la técnica no podría obtener una solución de vitaminas (tiamina, piridoxina y cianocobalamina) para administración parenteral, en donde la cianocobalamina se mantenga estable con un pH entre 2.5 y 4.5. Tampoco sería factible obtener una composición parenteral formada por vitaminas del complejo B y ketorolaco, que prevenga la degradación del ketorolaco por efecto de la prevalencia del pH de las vitaminas.

2. Anexo

2.1 Estudios relacionados con la valoración de la mezcla de los productos comercializados DOLAC® inyectable (ketorolaco), DOLO-NEUROBIÓN FORTE® inyectable (vitaminas del complejo B), y formulación farmacéutica que contiene ketorolaco y vitaminas del complejo B, en función del tiempo (0, 30, 60 y 120 minutos) y del pH.

2.2 Nuevo capítulo reivindicatorio que solicito ser tenido en cuenta en el estudio de la presente invención.

3. Petición

De acuerdo a lo señalado en éste escrito, elevo mi respetuosa petición de practicar el examen de fondo, en concordancia con el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comunidad Andina, reconocer el cumplimiento de la totalidad de los requisitos de patentabilidad y en consecuencia, otorgar el privilegio de patente para la presente invención, de acuerdo al nuevo capítulo reivindicatorio.

Del Señor Jefe,


JUAN CARLOS URIBE RESTREPO
C.C. No. 79.159.313 de Usaquén
T.P.A. 54.493 del C.S. de la J.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica caracterizada porque comprende las siguientes dos unidades de soluciones parenterales:

a) una primera unidad en solución con cantidades terapéuticamente efectivas de una sal de Ketorolaco y vehículos farmacéuticamente aceptables, en donde el pH de la solución es de 7.5 a 9.5; y

b) una segunda unidad en solución con cantidades terapéuticamente efectivas de vitamina(s) del complejo B y vehículos farmacéuticamente aceptables, en donde el pH de la solución es de 2.5 a 4.5;

en donde la primera y segunda unidades están formuladas de manera que no interfieran una con la otra, generando una solución parenteral fisicoquímicamente estable con un pH final de 4.2 a 5.5.

2. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 1 caracterizada porque la sal de Ketorolaco va desde 2 mg hasta 120 mg.

3. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 1 caracterizada porque el complejo B comprende Vitamina B1 (clorhidrato o mononitrato de tiamina) y/o vitamina B6 (clorhidrato de piridoxina) y/o Vitamina B12 (cianocobalamina).

4. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 1 caracterizada porque comprende de 15 a 250 mg de Vitamina B1 (clorhidrato o mononitrato de tiamina) y/o de 15 a 250 mg de vitamina B6 (clorhidrato de piridoxina) y/o de 0.1 a 10 mg de Vitamina B12 (cianocobalamina).
- 5
5. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 1 caracterizada porque la sal de
- 10 Ketorolaco comprende de 2 a 30 mg de Ketorolaco trometamina.
6. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 1 caracterizada porque comprende 15 mg de
- 15 Ketorolaco trometamina, 100 mg de Vitamina B1 (clorhidrato de tiamina) y/o 100 mg de vitamina B6 (clorhidrato de piridoxina) y/o de 1 a 5 mg de Vitamina B12 (cianocobalamina).
- 20 7. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1 caracterizada porque comprende Ketorolaco trometamina en solución entre 0.25%-3.0%.
8. La composición farmacéutica de acuerdo con la
- 25 reivindicación 1 caracterizada porque comprende de 0.25% a 15% de Vitamina B1 (clorhidrato de tiamina) y/o 0.25% a 15% de Vitamina B6 (clorhidrato de piridoxina) y/o de 0.2% a 2% de Vitamina B12 (cianocobalamina).
- 30 9. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 1 caracterizada porque la composición en

8

solución fisicoquímicamente estable presenta un pH de 3 a 6.

- 5 10. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 1 que incluye conservadores que se seleccionan del grupo de parabenos o cualquier otro permitido para formulaciones parenterales.
- 10 11. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 1 que puede incluir alcohol etílico u otro cosolvente permitido para formulaciones parenterales.
- 15 12. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 1 que incluye agentes reguladores de pH farmacéuticamente aceptables para formulaciones parenterales.
- 20 13. La composición farmacéutica de acuerdo a la reivindicación 1 para la administración intramuscular.
- 25 14. La composición farmacéutica de acuerdo a la reivindicación 1 en combinación con soluciones fisiológicas farmacéuticamente aceptables para la administración intravenosa.
- 30 15. Un proceso para preparar la composición farmacéutica de acuerdo a la reivindicación 1 caracterizado porque comprende las etapas de:

- a) disolver en una fase acuosa la sal de ketorolaco, el agente regulador de pH y cosolvente para obtener la primera unidad de solución; y
- 5 b) mezclar la fase acuosa que incluye agua y agentes reguladores de pH con una segunda fase que incluye cosolvente y conservadores, y a la fase resultante se le adiciona vitamina(s) del complejo B para obtener la segunda unidad en solución.

10

Formato para Datos de Calidad	Página 1 de 9
Código: FDC-JDFP-006-B	
Título: Protocolo de Estabilidad Indicativa y Acelerada	

Departamento: Desarrollo Farmacéutico	Área: Formulaciones y Proceso
Estabilidad: Acelerada ☐ Indicativa ☒	No. del proyecto: PEIA-LSJB 1

Título

Estudios relacionados con la valoración de la mezcla de los productos comercializados DOLAC® inyectable (ketorolaco), DOLO-NEUROBIÓN FORTE® inyectable (vitaminas del complejo B), y formulación farmacéutica que contiene ketorolaco y vitaminas del complejo B, en función del tiempo (0, 30, 60 y 120 minutos) y del pH.

Objetivos

Determinar la estabilidad fisicoquímica de la nueva formulación que contiene la combinación ketorolaco trometamina mas complejo B (vitaminas B1 o tiamina, vitamina B6 o piridoxina, vitamina B12 o cianocobalamina), en función del tiempo y en función del pH.

Diseño y Condiciones del Estudio

El esquema de estudio es:
Dolac® solución inyectable (ketorolaco) más Dolo-Neurobion Forte® solución inyectable (vitaminas del complejo B) vs. Formulación que contiene Ketorolaco-y vitaminas del complejo B (solución inyectable producto Senosiain)
Análisis inicial de los productos por separado y una vez hecha la mezcla. Evaluar apariencia, pH y valoración.
Posteriormente realizar estos mismos análisis a las mezclas en los intervalos de tiempo propuestos. Tiempos de 0, 30, 60 y 120 minutos.
Emitir reporte y conclusiones

Estudio de estabilidad de productos de referencia.

Ampolleta con ketorolaco comercial
(Dolac® , Lote:RJ0382, Caducidad:12/Abr/12)

Descripción:
Ampolleta transparente de 1mL con líquido translucido ligeramente amarillo, libre de partículas extrañas. Cada mililitro contiene 30mg de activo.

Valoración	% Ketorolaco	Especificación
M 1	101.9	
M 2	101.1	
Promedio	101.5	90% - 110%

Ampolleta con complejo B comercial

(Dolo-Neurobión Forte®, Lote: M84665, Caducidad: Oct/10)

Descripción: Ampolleta ambar de 1mL con liquido translucido color rojo intenso, libre de partículas extrañas y olor característico. Cada mililitro contiene 100mg de cada activo.

Valoración	% Tiamina	% Piridoxina recuperado
M 1	109.6	102.3
M 2	109.3	101.0
Promedio	109.4	101.6
Especificación	90-110%	95-115%

Preparación de la mezcla

Descripción: Se mezcló, una ampolleta de Dolac® con una ampolleta de Dolo-Neurobión Forte®. Mezcla traslucida color rojo, olor característico sin formación de precipitado, al mezclar comienza a precipitar después de 25 minutos. Se tomó una alicota de:

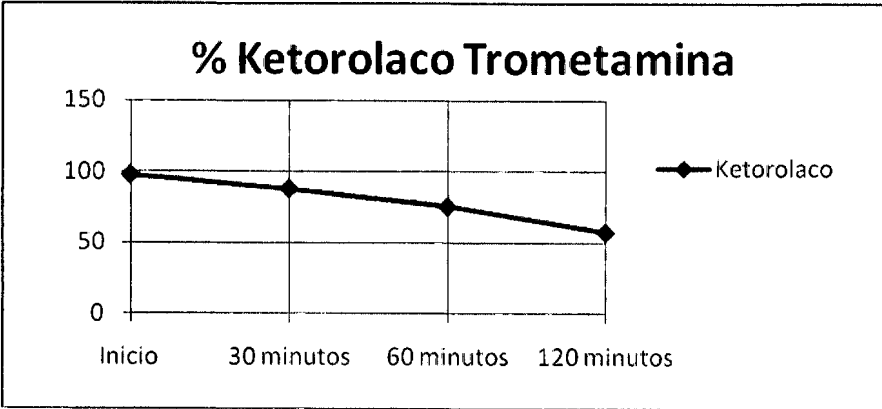
- 1mL/50mL x 4mL/100mL para analizar ketorolaco y,
- 2mL/50mL x 4mL/100mL para analizar complejo B

Tiempo	pH Mezcla	pH Ketorolaco	pH Complejo B
Inicio	4.09	7.42	4.61
30 minutos	4.10	7.41	4.60
60 minutos	4.12	7.41	4.61
120 minutos	4.12	7.43	4.64

RESULTADOS.

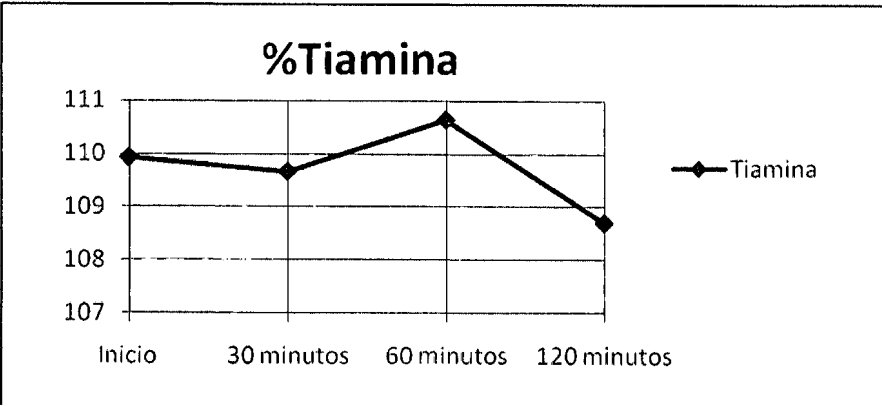
Cuantificación de Ketorolaco.

Valoración	% Ketorolaco
Inicio	98.1
30 minutos	88.3
60 minutos	75.7
120 minutos	57.6



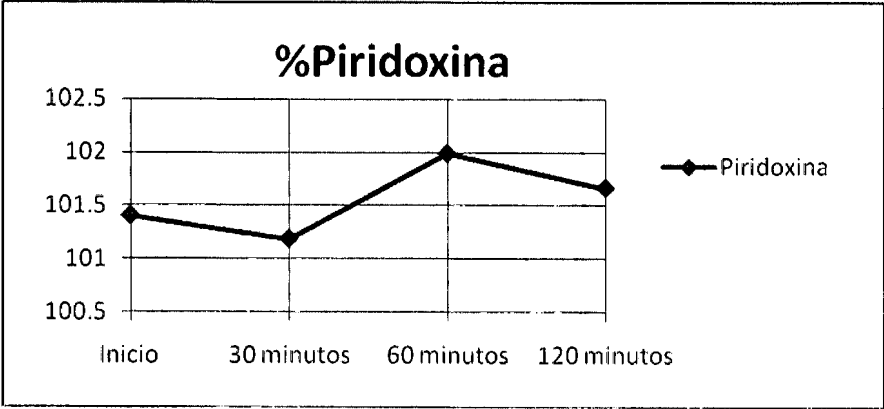
Cuantificación de Tiamina, vitamina B1

Valoración	% Tiamina
Inicio	109.9
30 minutos	109.6
60 minutos	110.6
120 minutos	108.7



Cuantificación de piridoxina, vitamina B6.

Valoración	% Piridoxina
Inicio	101.4
30 minutos	101.1
60 minutos	101.9
120 minutos	101.6825



Cuantificación de Cianocobalamina, vitamina B12.

Al ser más sensible que tiamina y piridoxina, se infiere que el porcentaje de cianocobalamina en los resultados presenta una mayor degradación que la composición desarrollada por Senosiain.

Estudio de estabilidad de la composición de Laboratorios Senosiain.

RESULTADOS

Datos de pH a los diferentes tiempos .

	Ampolleta de Ketorolaco	Ampolleta de Vitaminas	Mezcla
pH inicio	8.56	3.52	4.75
30 minutos	8.52	3.49	4.67
60 minutos	8.50	3.46	4.70
120 minutos	8.48	3.42	4.78

Cuantificación de Ketorolaco.

Ketorolaco Inyectable L-1903095C		
Valoración	Ketorolaco Trometamina %	Especificación
m1	103.3	
m2	102.3	
promedio	102.8	De 90.0% a 110%

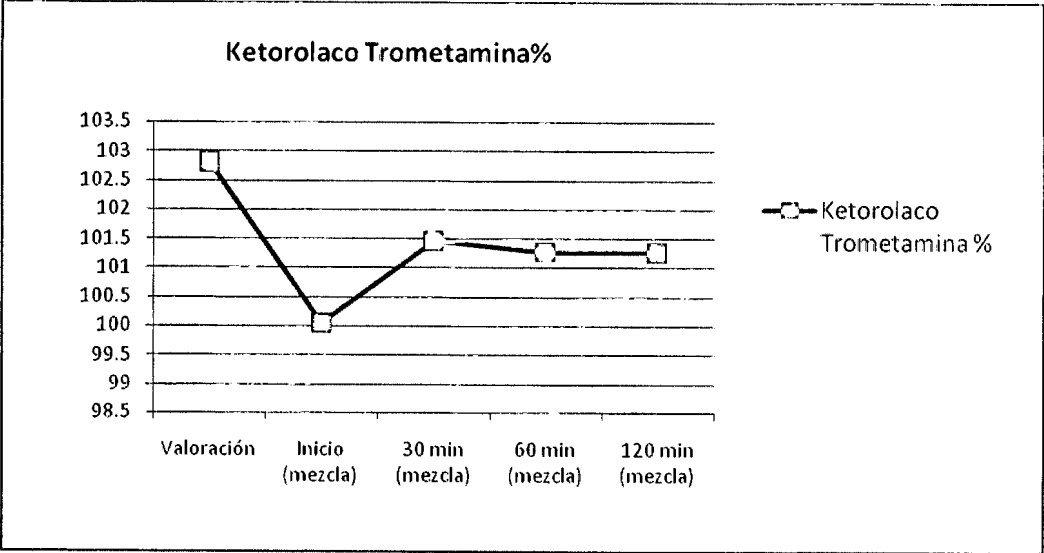
Cuantificación de tiamina-vitamina B1 y piridoxina-vitamina B6.

Complejo B Inyectable L-1903094C		
Valoración	Tiamina HCl %	Piridoxina HCl %
m1	102.9	112.2
m2	101.4	110.6
Promedio	102.2	111.4
Especificación	De 90.0% a 110%	De 90.0% a 115%

Cuantificación de los principios activos presentes en la mezcla de Ketorolaco Iny. L-1903095C + Complejo B Iny. L-1903094C

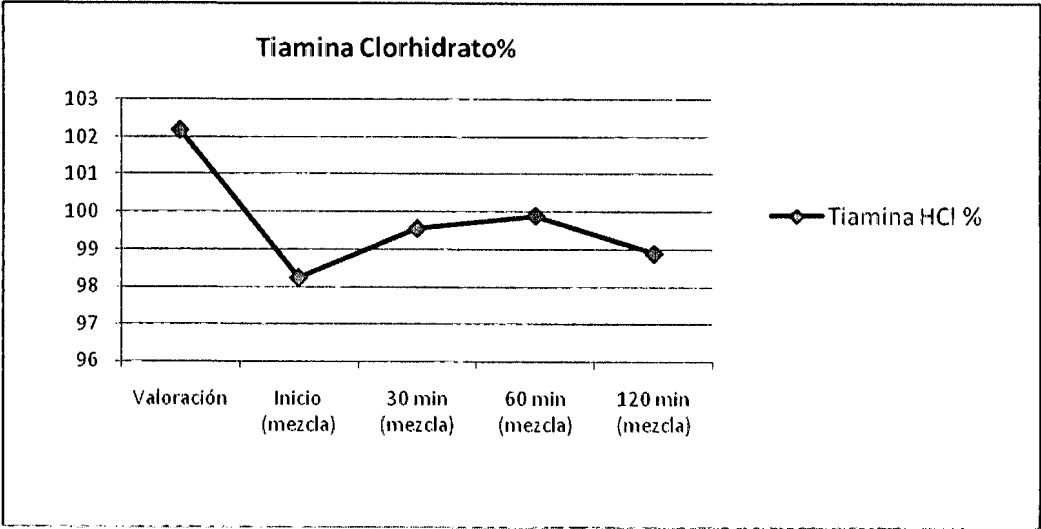
Cuantificación de Ketorolaco de la mezcla de Ketorolaco Iny.+Complejo B Iny.

Valoración	Ketorolaco T. %
Inicio (mezcla)	100.0
30 min (mezcla)	101.5
60 min (mezcla)	101.4
120 min (mezcla)	101.3



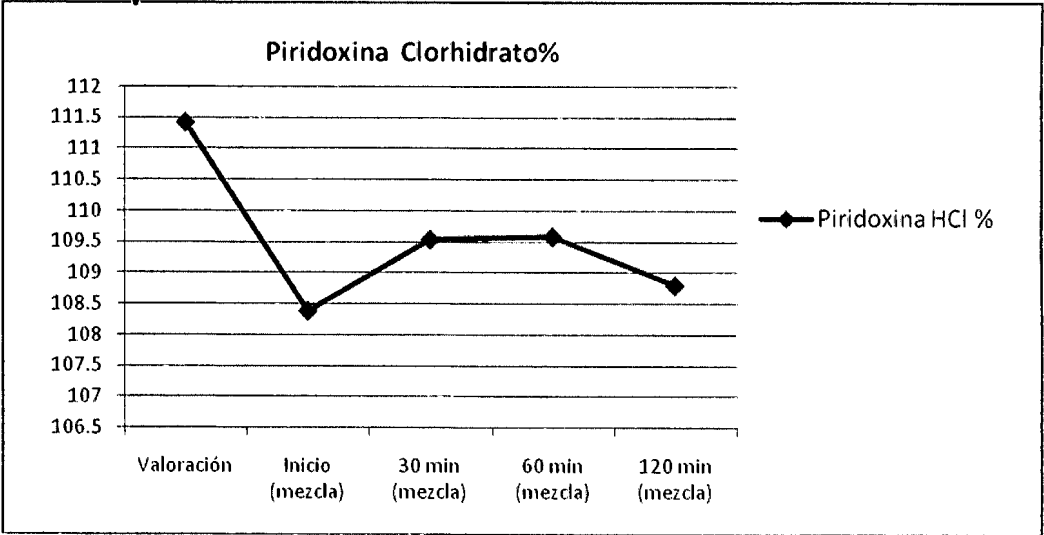
Cuantificación de tiamina, vitamina B1 de la mezcla de Ketorolaco Iny.
+Complejo B Iny.

Valoración	Tiamina HCl %
Inicio (mezcla)	98.2
30 min (mezcla)	99.5
60 min (mezcla)	99.8
120 min (mezcla)	98.8



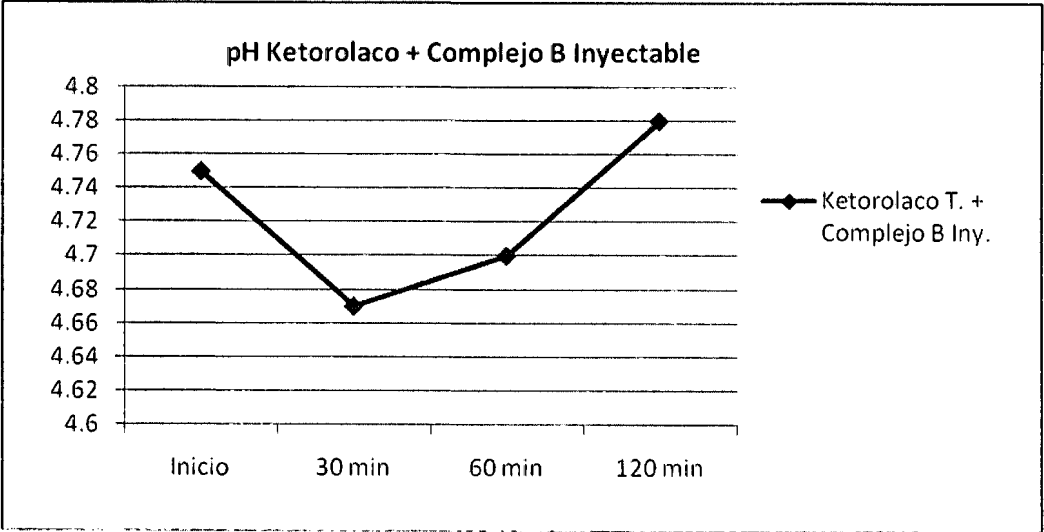
Cuantificación de piridoxina, vitamina B6 de la mezcla de Ketorolaco Iny.
+Complejo B Iny.

Valoración	Piridoxina HCl %
Inicio (mezcla)	108.3
30 min (mezcla)	109.5
60 min (mezcla)	109.5
120 min (mezcla)	108.8



Medición de pH a la mezcla de Ketorolaco Iny. +Complejo B Iny.

pH	Ketorolaco T. + Complejo B Iny.	Especificación
Inicio	4.75	
30 min	4.67	
60 min	4.70	
120 min	4.78	
---	---	4.0 a 5.0



Conclusiones

Los estudios relacionados con la valoración de ketorolaco en el producto comercial DOLAC que muestra un pH de 7.4, ketorolaco en la primera unidad de la invención que presenta un pH de 8.5, complejo B en el producto comercial DOLO-NEUROBION FORTE que tiene un pH de 4.6, complejo B en la segunda unidad de la presente invención que muestra un pH de 3.5, la mezcla directa de los productos comercializados como DOLAC (ketorolaco) y DOLO-NEUROBION FORTE (vitaminas del complejo B) que presenta un pH de 4.1, y la mezcla de la primera unidad en solución (ketorolaco) y la segunda unidad en solución (vitaminas del complejo B) de la composición farmacéutica de la invención que tiene un pH de 4.7, en función del tiempo (0, 30, 60 y 120 minutos) y del pH. De dichos estudios se puede concluir que al formar la mezcla de los productos comerciales DOLAC y DOLO-NEUROBION FORTE (mezcla directa de ketorolaco y vitaminas del complejo B) se observa un pH de 4.09 y 98.1% de ketorolaco al inicio, dicho principio activo presenta problemas de estabilidad pues a los 25 minutos de haber realizado la mezcla directa forma un precipitado, a los 30 minutos se observa un pH de 4.1 y 88.3% de ketorolaco, lo cual significa que se ha degradado de forma significativa (aproximadamente el 9.8% del valor inicial). Dicha inestabilidad continua manifestándose a través del tiempo pues a los 120 minutos solo se tiene el 57.6% de ketorolaco a un pH de 4.12, lo cual implica la degradación de aproximadamente el 40.5% del ketorolaco inicial. En contraste, la composición farmacéutica de la presente invención (mezcla de la primera y segunda unidades en solución) muestra que no hay formación de precipitado y que prácticamente no hay degradación del ketorolaco hasta los 120 minutos, pues el valor de pH permanece en un rango de 4.67 a 4.78.