

**COMBINACIÓN FARMACÉUTICA SINÉRGICA DEL ENANTIÓMERO ACTIVO S-
KETOROLACO TROMETAMINA Y CLORHIDRATO DE TRAMADOL**

CAMPO DE LA INVENCION

5 La presente invención se relaciona con el campo técnico de la industria farmacéutica, ya que tiene por objeto proporcionar una composición farmacéutica que comprende la combinación farmacéutica sinérgica de un antiinflamatorio no esteroideo AINE, constituido por el enantiómero activo S-Ketorolaco trometamina y un analgésico opioide, constituido por el ingrediente activo Clorhidrato de tramadol, los cuales se administran con excipientes
10 farmacéuticamente aceptables para ser administrados de forma oral y/o inyectable. Dicha combinación está indicada para el control y tratamiento del dolor.

ANTECEDENTES

El dolor es un síntoma presente en diversas patologías. Su frecuencia y severidad es
15 variable, y depende de múltiples factores, entre los que destacan, la causa u origen del dolor, el tipo de dolor y su intensidad, la evolución y perspectiva del paciente, en cuanto al dolor mismo y/o la enfermedad causal, así como de la magnitud de la respuesta a los recursos terapéuticos a emplear, empleados o disponibles. A este enfoque clínico hay que agregar otros elementos tales como la repercusión sobre la calidad de vida del paciente y/o
20 de los familiares involucrados en su cuidado, la repercusión en la función y en los aspectos afectivos y emotivos del paciente, y de manera particular los costos asistenciales derivados y la capacidad de pago del paciente. Por todo ello, trátase de dolor agudo o crónico, el dolor es un problema de salud importante y por desgracia creciente, ya que, al aumentar el promedio de sobrevivencia de la población, las patologías propias de esta edad son las
25 enfermedades crónico-degenerativas, altamente incapacitantes o de elevada morbi-mortalidad.

En los últimos años ha habido un incremento en el interés del estudio del dolor, un gran avance ha sido el descubrimiento de las vías nerviosas inhibitorias descendentes que se

originan en el tronco cerebral y bajan por la médula, modulando la actividad nociceptiva espinal (Fields y Basbaum, 1978).

Estas vías descendentes, al igual que las vías espinales y supraespinales, responden a los opioides y a otros analgésicos, como también a estímulos fisiológicos y experimentales, incluyendo el estrés (Mayer y Liebeskind, 1974).

Se ha especulado que la activación de este sistema de control descendente, podría ser responsable de la analgesia inducida por placebo y de los efectos analgésicos de la acupuntura en algunas circunstancias.

El dolor se define como “una experiencia emocional y sensorial desagradable asociada con daño tisular potencial o real o descrita en esos términos” (International Association for the Study of Pain, Subcommittee on Taxonomy, 1979).

Aunque hoy los mecanismos y vías del dolor se conocen mejor, se debe señalar que además de la activación de las vías nociceptivas, la percepción individual del dolor y la apreciación de su significado son fenómenos complejos que involucran aspectos psicológicos y emocionales (McGrath, 1990).

La percepción del dolor depende de complejas interacciones entre los impulsos nociceptivos en las vías ascendentes y la activación de sistemas de inhibición descendentes. Conocer esto, nos da bases para un enfoque más comprensivo y multimodal en la evaluación y tratamiento de los pacientes con dolor y nos ayuda a ratificar que las experiencias clínicas que llevan un abordaje unidireccional no es lo más apropiado.

Por consiguiente, el manejo individualizado del dolor debe considerar el estado de la enfermedad, condiciones médicas concurrentes, características del dolor, características psicológicas y culturales del paciente. También se requiere de una evaluación constante del dolor y la efectividad del tratamiento.

Siempre que haya dolor, el médico debe proporcionar un alivio óptimo, evaluándolo rutinariamente y tratándolo con una o diferentes modalidades.

La escala de la Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda el manejo progresivo, tanto de las dosis como del tipo de analgésico, para lograr un manejo eficaz del dolor. A nivel mundial, más de 30 millones de personas toman antiinflamatorios no esteroides

(AINES) diariamente, 40% de ellos son mayores de 60 años. En el tratamiento del dolor, la alternativa de una droga analgésica específica, está en general, basada en el tipo de dolor.

Aunque existen muchos medicamentos para el tratamiento del dolor, uno de los grupos empleados para el tratamiento del mismo son los fármacos antiinflamatorios no esteroideos, que muestran actividad analgésica, antiinflamatoria y antipirética. Dicho grupo comprende: ácido acetilsalicílico, diclofenaco, diflunisal, etodolac, fenoprofeno, flurbiprofeno, indometacina, ketoprofeno, ketorolaco, meclofenamato, meloxicam, naproxeno, piroxicam, sulindaco, celecoxib, salicilato, además de sus sales farmacéuticamente aceptables. Sin embargo, los efectos adversos más frecuentes con el uso de estos ingredientes activos, se relacionan directamente con el tracto gastrointestinal y sobre la función renal o hematológica; inhiben la agregación plaquetaria y pueden incitar a la formación de úlceras gástricas.

Otro grupo empleado para el tratamiento del dolor se refiere al de los analgésicos de tipo opioide, de los cuales dicho grupo comprende: morfina, codeína, tebaína, etilmorfina, heroína, dihidrocodeína, nalorfina, oximorfona, oxicodona, nalbufina, naloxona, naltrexona, etorfina, ciprenorfina, diprenorfina, buprenorfina, levorfán, levalorfán, butorfanol, dextrorfán, pentazocina, ketociclazocina, ciclazocina, meperidina, fenopiridina, profadol, loperamida, difenoxilato, tilidina, fentanilo, sufentanilo, alfentanilo, remifentanilo, metadona, dextropropoxifeno, dezocina, tramadol, meptamizol, además de sus sales farmacéuticamente aceptables. Donde los analgésicos opioides siguen siendo la terapia más efectiva disponible para el tratamiento del dolor moderado a severo; sin embargo, el problema de los efectos colaterales ha persistido.

Por lo tanto, es necesario un tratamiento eficaz que proporcione el efecto analgésico con menor dosis de la comúnmente usada, en menor tiempo y con menos efectos adversos. Por lo que la presente invención comprende la combinación de S-Ketorolaco trometamina y Clorhidrato de tramadol para el tratamiento del dolor leve y/o moderado y/o severo.

El ketorolaco es un agente antiinflamatorio no esteroideo con propiedades analgésicas, el cual se introdujo en la práctica clínica en 1990 por su potencia analgésica semejante a la de morfina o meperidina. El ketorolaco pertenece al grupo de los medicamentos

antiinflamatorios no esteroides (AINE) (Ong, Tan, 2004). Es un potente analgésico con moderada acción antiinflamatoria y antipirética.

Ha demostrado ser de gran utilidad en el manejo del dolor agudo principalmente en el postoperatorio (Catapano, 1996). La administración oral de 10 a 30 mg de ketorolaco es
5 considerada como la dosis convencional para alivio de dolor.

Los eventos adversos más frecuentes con el uso de Ketorolaco están relacionados directamente con las acciones farmacológicas de este tipo de fármacos. En particular producen efectos sobre el tracto gastrointestinal y sobre la función renal o hematológica (Gillis, Brogden, 1997). Inhibe la agregación plaquetaria y puede incitar a la formación de
10 úlceras gástricas (Roberts, Morrow, 2003).

La evidencia científica actualmente disponible, muestra que el riesgo de desarrollar complicaciones graves de úlcera péptica (en particular, hemorragia digestiva alta) es consistentemente mayor con el uso de ketorolaco que con otros anti-inflamatorios no esteroideos, y que el incremento de riesgo puede ser especialmente importante cuando se
15 utiliza fuera de las condiciones de uso actualmente autorizadas.

El Ketorolaco trometamina es una mezcla racémica de los enantiómeros [-] S y [+] R, de los cuales el primero es el que posee actividad analgésica.

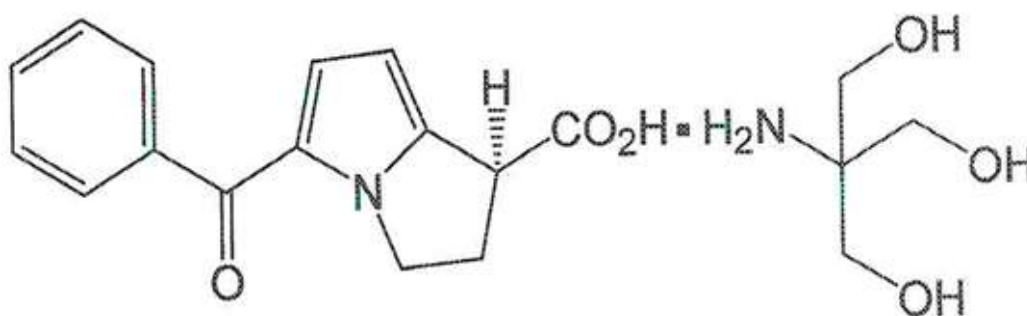
El S-Ketorolaco trometamina es un antiinflamatorio no esteroideo AINE de la familia de los derivados heterocíclicos del ácido acético, usado como analgésico, antipirético y
20 antiinflamatorio. El enantiómero S (-) es el más activo, se ha determinado que el enantiómero S de la mezcla racémica es el que básicamente posee la actividad analgésica, siendo casi el doble que el de la forma racémica y alrededor de 60 veces más potente lo que permite reducir la dosis hasta el 50% y reducir así el riesgo de efectos secundarios severos que se presentan por el consumo crónico de los medicamentos basados en la
25 actual sal racémica de Ketorolaco.

El S-Ketorolaco trometamina es el compuesto:

S-(-)-5benzoil-2,3-dihidro-1H-pirrolizina-1-carboxilato de 2-amino-2-hidroximetil-1,3 propanediol (1:1); o

Sal del ácido S-(-)-benzoil-2,3-dihidro-1H-pirrolizina-1-carboxílico con 2-Amino-2-hidroximetil-1,3-propanediol (1:1).

representado por la fórmula (I):



5

(I)

Descrita por primera vez en la patente norteamericana US 4,089,969 con actividad para tratar la inflamación, el dolor o la pirexia en mamíferos; y su compuesto de trometamina descrita en la publicación Pharmacology and analgesic, anti-inflammatory profile of ketorolac and its tromethamine salt: W. H. Rooks *et al.*, *Agents Actions*, (1982).

- 10 Entre los fármacos de tipo opioide, el tramadol es un fármaco cuyo empleo es muy extenso debido a que en ciertos casos, resulta una opción alternativa al uso de morfina, cuyo empleo se encuentra muy limitado debido a la alta incidencia de efectos adversos que puede presentar, especialmente la aparición de tolerancia al efecto antinociceptivo, lo que conlleva a aumentar gradualmente la dosis administrada, hasta el punto en que dichas dosis
- 15 resultan en un riesgo considerable de aparición de efectos tóxicos o incluso la muerte. Tramadol es un compuesto de origen sintético diseñado para poseer en la medida de lo posible efectos comparables a la morfina, sin la alta incidencia de efectos adversos que ésta presenta.

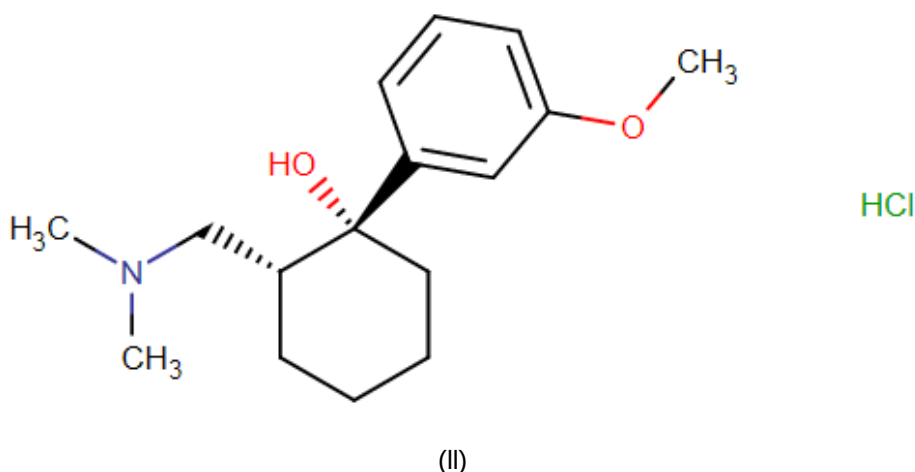
- El Clorhidrato de tramadol es un analgésico narcótico propuesto para el dolor severo. Es un
- 20 análogo sintético de la codeína, el clorhidrato de tramadol tiene propiedades analgésicas centrales con efectos similares a los opioides, como la morfina y la codeína, que actúa sobre los receptores opioides específicos. La sal de Clorhidrato de tramadol es utilizada

como un analgésico narcótico para el dolor severo, puede ser adictiva e inhibir débilmente la recaptación de norepinefrina y serotonina.

El Clorhidrato de tramadol es el compuesto:

(1*R*,2*R*)-*rel*-2-[(Dimethylamino)methyl]-1-(3-methoxyphenyl)cyclohexanol

5 Representado por la fórmula (II):



Descrita por primera vez en la patente norteamericana US 3,652,589 con alta actividad analgésica y baja toxicidad.

10 La presente invención se caracteriza porque proporciona una composición que comprende la combinación de un AINE y un opioide, más específicamente la combinación de S-Ketorolaco trometamina con Clorhidrato de tramadol. Actualmente las combinaciones de estos son utilizadas comúnmente para el control del dolor.

En el estado de la técnica la patente MX266401 describe una composición farmacéutica para el tratamiento del dolor, caracterizada porque comprende: ketorolaco trometamina como un antiinflamatorio no esteroideo en una cantidad de 0.0010 g a 0.1000 g y tramadol clorhidrato como un analgésico opiáceo en una cantidad de 0.0010 g a 0.20000 g en combinación con un excipiente farmacéuticamente aceptable, misma que está formulada en una sola unidad de dosificación oral; la solicitud de patente MX/a/2007/003948 describe una
15
20 composición farmacéutica que comprende la combinación de dos principios activos, siendo uno de ellos un antiinflamatorio no esteroideo, conocido como: Ketorolaco, y el otro un analgésico opiáceo, conocido como: Tramadol, mismos que están formulados para ser

administrados por vía oral en forma de tableta sublingual, la cual está indicada para el alivio y/o tratamiento del dolor de intensidad moderada a severa; la solicitud de patente MX/a/2014/005153 describe una composición farmacéutica oral de la combinación de ketorolaco trometamina-clorhidrato de tramadol para el tratamiento de alopáticas relacionadas con el dolor (de moderado a severo), analgésico, antiinflamatorio, fiebre o antipirética, para su administración oral y en específico como una tableta sublingual; la solicitud de patente MX/a/2014/005152 describe una composición farmacéutica inyectable de la combinación de ketorolaco trometamina-clorhidrato de tramadol para el tratamiento de alopáticas relacionadas con el dolor (de moderado a severo), analgésico, antiinflamatorio, fiebre o antipirética, entre otros utilizando menos excipientes que no contribuyen con el efecto terapéutico deseado; la solicitud de patente PA/a/2003/012048 describe una formulación o combinación de dos compuestos, siendo uno de ellos un antiinflamatorio no esteroideo conocido como ketorolaco y el otro un analgésico opiáceo conocido como tramadol, los cuales están formulados en solución inyectable para administración cada 12 horas; la solicitud de patente MX/a/2010/011193 describe una composición farmacéutica líquida, en solución, formulada para ser administrada por vía oral en forma de gotas, que comprende la combinación sinérgica de ketorolaco y tramadol, además de excipientes farmacéuticamente aceptables, útil en la prevención y el tratamiento del dolor de intensidad moderada a severa manifestado en pacientes pediátricos sin presentar efectos colaterales adversos; la solicitud de patente PA/a/2002/010828 describe una formulación o combinación de dos compuestos, siendo uno de ellos un antiinflamatorio no esteroideo conocido como ketorolaco y el otro un analgésico opiáceo conocido como tramadol, los cuales están formulados en cápsulas; la patente US 9,265,732 describe una composición unitaria de administración oral, que comprende un primer fármaco como tramadol rodeado por una membrana que retrasa su liberación y un segundo fármaco como ketorolaco que se libera antes de dicho primer fármaco, donde dicho primer fármaco no se libera de dicha forma de dosificación unitaria durante un período de tiempo igual a al menos un cuarto de T_{max2} , donde T_{max2} es el tiempo necesario para que dicho segundo medicamento alcance la concentración plasmática máxima cuando se administra a un paciente; la patente US 6,923,988 describe

composiciones farmacéuticas sólidas para la administración mejorada de una amplia variedad de ingredientes farmacéuticos activos contenidos en la misma o administrados por separado, seleccionados de ketorolaco y tramadol, donde la composición farmacéutica sólida incluye un vehículo sólido que contiene un sustrato y un recubrimiento de encapsulación sobre el sustrato. La composición sólida o el recubrimiento de encapsulación puede incluir diferentes combinaciones de ingredientes activos farmacéuticos, tensioactivo hidrófilo, tensioactivos lipófilos y triglicéridos.

La presente invención se caracteriza porque proporciona una composición que comprende la combinación de S-Ketorolaco trometamina y Clorhidrato de tramadol, no reportada en el estado de la técnica. La ventaja potencial de utilizar la terapia de combinación de S-Ketorolaco trometamina y Clorhidrato de tramadol es que los efectos analgésicos pueden ser maximizados, mientras que la incidencia de efectos adversos es minimizada.

Con el uso de esta combinación de medicamentos, se ofrece un sinergismo analgésico, lo que permite una reducción en las dosis requeridas y una disminución de efectos adversos.

OBJETO DE LA INVENCION

Ofrecer una nueva opción terapéutica para el control y tratamiento del dolor, que logre reducir la sintomatología y mejorar la calidad de vida de los pacientes. Lo anterior se lleva a cabo mediante la estrategia de reevaluar una droga racémica como lo es el ketorolaco (AINE) y separar la parte beneficiosa la cual es el enantiómero S para obtener un compuesto de isómero único, puro y con un mejor índice terapéutico que la mezcla formulada como racemato. La utilidad de la combinación del enantiómero activo S-Ketorolaco trometamina con Clorhidrato de tramadol genera interacción sinérgica, incrementándose su potencia terapéutica, inicio de acción y reducción de eventos adversos.

La combinación de estos principios activos como es el S-(-) Ketorolaco trometamina el cual es el enantiómero activo de la mezcla racémica del ketorolaco y el Clorhidrato de tramadol da como resultado una mayor potencia farmacológica, donde basados en el S-Ketorolaco trometamina este es 3.3 veces más potente que rac-Ketorolaco, 82 veces más potente que Morfina y 1037 veces más potente que AA, y que en combinación con el Clorhidrato de tramadol mejoran la terapéutica ofreciendo beneficios como lo son: administración de menores concentraciones de los principios activos que cuando son administrados por separado, mayor efectividad y mayor potencia terapéutica, además de disminuir significativamente la probabilidad de efectos colaterales que pueden presentarse cuando se administran de manera independiente en comparación cuando estos se administran por separado.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

Figura 1. Curso temporal de Clorhidrato de tramadol administrado vía oral en rata

Figura 2. Curso temporal de S-Ketorolaco trometamina administrado vía oral en rata

Figura 3. Comparación de Curva dosis-respuesta de S-Ketorolaco trometamina y

5 Clorhidrato de tramadol, administrados vía oral en rata

Figura 4. Curso temporal de la combinación de S-Ketorolaco trometamina y
Clorhidrato de tramadol 10 mg/kg

Figura 5. Curso temporal de la combinación de S-Ketorolaco trometamina y
Clorhidrato de tramadol 17.80 mg/kg

10 Figura 6. Curso temporal de la combinación de S-Ketorolaco trometamina y
Clorhidrato de tramadol 31.60 mg/kg

Figura 7. Curso temporal de la combinación de S-Ketorolaco trometamina y
Clorhidrato de tramadol 56.20 mg/kg

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Hoy en día la estrategia para incrementar la eficacia de un tratamiento analgésico y reducir de manera importante los efectos secundarios se lleva a cabo mediante la administración de forma combinada dos o más agentes activos. Las combinaciones para el tratamiento del dolor han resultado ser positivas. En la presente invención, se ha demostrado con pruebas preclínicas, que la novedosa combinación de S-Ketorolaco trometamina con Clorhidrato de tramadol en dosificaciones particulares, manifiesta un inesperado y fuerte efecto terapéutico sinérgico en el tratamiento del dolor. Dicha combinación se encuentra formulada con excipientes farmacéuticamente aceptables, misma que está indicada para el control y tratamiento del dolor leve y/o moderado y/o severo.

Los agentes activos de AINE's, son un grupo que tiene como efecto primario inhibir la síntesis de prostaglandinas, la cual es responsable de la producción de fiebre, dolor e inflamación, mediante la inhibición de la enzima ciclooxigenasa. La enzima ciclooxigenasa presenta dos isoformas denominadas COX-1 y COX-2, codificadas por diferentes genes, con estructuras químicas similares. La isoforma COX-1 se expresa de forma constitutiva en la mayor parte de los tejidos; mientras que la COX-2 es inducida por las inflamaciones. La isoforma COX-1 es útil para el mantenimiento del estado fisiológico normal de muchos tejidos, incluidos la protección de la mucosa gastrointestinal; control del flujo sanguíneo renal; homeostasia; respuestas autoinmunes; funciones pulmonares y del sistema nervioso central; cardiovasculares y reproductivas. La isoforma COX-2, es inducida en la inflamación por varios estímulos: citocinas, endotoxinas y factores de crecimiento, además origina prostaglandinas inductoras, que contribuyen al desarrollo del edema, rubor, fiebre e hiperalgesia.

Las consecuencias del bloqueo de la COX-1 son la inhibición de la protección de su mucosa y el aumento de la secreción ácida, pudiendo llevar a la erosión, ulceración, perforación y hemorragia a nivel gastrointestinal. Por otro lado, la inhibición selectiva de la COX-2 puede inducir a la reducción relativa de la producción endotelial de prostaciclina, sin embargo, la producción plaquetaria de tromboxano A₂ no es alterada, provocando un desequilibrio y generando un aumento en el riesgo de trombosis y de eventos vasculares.

A nivel clínico son empleados terapéuticamente compuestos AINE's para generar alivio del dolor, muchos de estos son administrados en forma de mezcla racémica. Para esta invención, el agente seleccionado es el S-Ketorolaco, el cual representa una alternativa debido a su alta eficacia y buena tolerancia a nivel gástrico. El S-(-)Ketorolaco es el enantiómero activo de la mezcla racémica del ketorolaco, y su desarrollo está dirigido a 5 reemplazar las mezclas racémicas por las formas activas enantioméricamente puras.

Por otra parte, los agentes activos de tipo opioide, se caracterizan por poseer afinidad selectiva por los receptores opioides, logrando una analgesia de elevada intensidad, producida principalmente sobre el SNC. Se ha demostrado la existencia de tres sitios de 10 reconocimiento específicos que se denominan receptores opioides: el m, activado por morfina (analgesia, miosis, depresión respiratoria, bradicardia, hipotermia e indiferencia hacia los estímulos ambientales), el k, activado por la ketaciclazocina (miosis, sedación general, depresión de reflejos flexores, disforia y alucinosis), y el s, activado por SKF10047 o N-alilnometazocina (midriasis, activación respiratoria, taquicardia y delirio).

15 Las consecuencias de la analgesia en los receptores opioides expresadas en efectos secundarios ocurren a diferentes niveles del cuerpo humano de tipo gastrointestinal representados en náuseas, vómitos y estreñimiento, a nivel de sistema nervioso autónomo representado en xerostomía, retención urinaria, hipotensión postural, a nivel de sistema nervioso central expresado en sedación, deterioro cognitivo mioclonías, alucinaciones, 20 delirium, hiperalgesia, convulsiones, y a nivel cutáneo en forma de prurito e hipersudoración.

A nivel clínico, el tramadol, más específicamente el Clorhidrato de tramadol es un fármaco cuyo empleo es muy extenso debido a que en ciertos casos, resulta una opción alternativa al uso de morfina, cuyo uso se encuentra muy limitado debido a la alta incidencia de efectos adversos que puede presentar, especialmente la aparición de tolerancia al efecto 25 antinociceptivo, lo que conlleva a ir aumentando gradualmente la dosis administrada, hasta el punto en que dichas dosis resultan en un riesgo considerable de aparición de efectos tóxicos o incluso la muerte. Dicho agente activo es un compuesto de origen sintético diseñado para poseer en la medida de lo posible efectos comparables a la morfina, sin la alta incidencia de efectos adversos que ésta presenta.

Con la presente invención se reducen los efectos secundarios que pudieran ocasionar la administración por separado de cada compuesto, mediante dosis más bajas de las empleadas comercialmente. Para ello se demostró preclínicamente el comportamiento del S-Ketorolaco trometamina y el Clorhidrato de tramadol en combinación, logrando determinar la interacción y sinergismo entre ambos junto con las proporciones óptimas de combinación, así como un alto grado de eficacia y potenciación terapéutica.

Materiales y métodos:

Animales de experimentación

Para determinar los efectos antinociceptivos fueron empleadas ratas macho Wistar con un peso de entre 180 y 200 g. Manipulados de acuerdo a la Norma Oficial Mexicana (NOM-062-ZOO-1999) y de acuerdo a los principios generales del cuidado de animales de laboratorio (NIH publicación #85-23, revisado en 1985). El número de animales de experimentación fue llevado al mínimo (6 animales por punto experimental para efectos antinociceptivos, coordinación motora y daño gastrointestinal, y 10 animales por punto experimental para efectos adversos: dosis letal 50). Los animales fueron mantenidos en un cuarto con ciclos alternos de luz/obscuridad. Doce horas antes de los experimentos de antinocicepción, les fue retirado el alimento, dejándoles solo acceso libre al agua. Todos los experimentos fueron llevados a cabo durante la fase de luz.

Agentes activos utilizados para el diseño experimental

Se utilizó ácido úrico, S-(-)Ketorolaco trometamina, Clorhidrato de tramadol, carboximetilcelulosa y aceite mineral. Como control positivo productor de daño gastrointestinal fue empleado el agente activo indometacina.

Los analgésicos fueron disueltos o suspendidos en carboximetilcelulosa al 0.5%, y administrados vía oral en un volumen de 4 ml/kg.

Disfunción inducida por dolor en rata

Esta metodología comúnmente se conoce como "Pain-induced functional impairment model in the rat", PIFIR por sus siglas en inglés. Con esta metodología se determinó y comparó los efectos antinociceptivos de estos analgésicos.

La metodología del modelo experimental PIFIR es descrita brevemente a continuación: los animales fueron anestesiados en una cámara de anestesia saturada con vapores de isofluorano. La artritis gotosa fue inducida, al aplicar una inyección intra-articular (i.art.) de 0.05 ml de ácido úrico suspendido en aceite mineral (al 30%) en la extremidad trasera derecha, exactamente en la articulación fémur-tibio-rotular.

Para la inyección i. art. se utilizó una jeringa de vidrio de 1 ml con una aguja del No. 22 de 4 mm de longitud. Inmediatamente después, fue fijado un electrodo en cada extremidad trasera en medio de las callosidades plantares. Después de que las ratas se recuperaron de la anestesia, fueron colocadas en un cilindro rotatorio de acero inoxidable de 30 cm de diámetro. El cilindro fue girado a 4 rpm, forzando a las ratas a caminar durante 2 min cada media hora, durante 6.5 horas en total (2.5 h para generar la artritis gotosa y 4 h de evaluación de efectos antinociceptivos de los analgésicos). La variable que se midió fue el tiempo de contacto de cada una de las extremidades traseras de las ratas en el cilindro.

Cuando hace contacto el electrodo y el cilindro se cierra un circuito y la relación entre el tiempo de contacto de la extremidad administrada con ácido úrico con respecto a la no administrada con ácido úrico se registró en una computadora. Con estas variables se calculan los índices de funcionalidad porcentual (IF%). Una vez que por el efecto del ácido úrico se produjo la disfunción total (IF=0%), fueron administradas las dosis correspondientes de cada analgésico en forma individual o en forma combinada.

El ácido úrico indujo una completa disfunción de la extremidad posterior derecha en aproximadamente 2.5 h después de la administración, esto correspondió a un valor de cero del IF%. En ese momento, las ratas que recibieron solo el vehículo (carboximetilcelulosa) por vía oral (control negativo), no mostraron alguna recuperación del IF% durante el siguiente período de evaluación de 4 h. En todas las gráficas se presenta la media y error estándar de la evaluación de efectos antinociceptivos a partir del tiempo "0" que es el momento en que la artritis está completamente desarrollada en la rata y es el preciso momento de la administración de Clorhidrato de tramadol y S-Ketorolaco de trometamina.

Con la administración de dichas dosis, se construyeron las curvas dosis-respuesta completas de S-Ketorolaco trometamina y por separado Clorhidrato de tramadol, para

después hacer un análisis comparativo de eficacia y potencia. Para el Clorhidrato de tramadol, los cursos temporales fueron obtenidos mediante la administración única o aguda durante 4 horas en dosis con incrementos logarítmicos (de 5.6 a 56.2 mg/kg), (Figura 1). Los cursos temporales del S-Ketorolaco trometamina fueron obtenidos mediante la administración aguda evaluado por 4 horas en dosis con incrementos logarítmicos (desde 0.01 a 3.16 mg/kg), (Figura 2). Para ambos en estas condiciones experimentales se observaron efectos antinociceptivos dosis-dependientes durante 4 horas de observación. De lo anterior se demostró la actividad farmacológica antinociceptiva administrados por vía oral mediante curvas de dosis-respuesta de S-Ketorolaco trometamina y Clorhidrato de tramadol, (Figura 3).

Eficacia antinociceptiva de los dos agentes activos

En la Tabla 1, se presenta el ingrediente activo analgésico correspondiente, la dosis que genera la eficacia del fármaco, el valor de eficacia máxima que es capaz de producir dicho fármaco en estas condiciones experimentales y que se expresa como el ABC obtenido del respectivo curso temporal, expresado como media con una medida de dispersión como es el error estándar. Por lo tanto, se evidencia que S-Ketorolaco trometamina genera la mayor eficacia (por ello la Eficacia relativa es 1.0), mientras que Clorhidrato de tramadol mostró una eficacia más pequeña, es decir, un efecto global más pequeño (216.66 ua) con su mayor dosis, por lo que la eficacia relativa calculada de Clorhidrato de tramadol con respecto a S-Ketorolaco trometamina fue de 0.70, aun cuando la dosis máxima administrado de Clorhidrato de tramadol es bastante grande (56.2 mg/kg) comparada con las necesarias de S-Ketorolaco trometamina.

Tabla 1. Eficacia farmacológica			
Agente activo	Dosis (mg/kg, po)	Eficacia máxima (ABC: $X \pm E.E.$)	Eficacia Relativa
S-Ketorolaco trometamina	3.16	310.5 ± 13.5	1.0
Clorhidrato de tramadol	56.23	216.7 ± 19.1	0.70

Después fueron analizadas 24 diferentes combinaciones de S-Ketorolaco y Clorhidrato de tramadol para detectar el tipo de interacción y las combinaciones más sobresalientes por el

grado de eficacia o por el grado de potenciación antinociceptiva. Para las combinaciones se decidió incluir las siguientes dosis de la curva dosis-respuesta de S-Ketorolaco trometamina: 0.01, 0.03, 0.10, 0.31, 1.00 y 3.16 mg/kg; y cuatro diferentes dosis de Clorhidrato de tramadol: 10.0, 17.8, 31.6 y 56.2 mg/kg; estas dosis fueron seleccionadas de la curva dosis-respuesta de Clorhidrato de tramadol, y comprenden dosis ubicadas en la parte lineal de la sigmoidea, desde una dosis pequeña hasta una dosis submáxima, (Figuras 4, 5, 6 y 7), por lo que se puede mostrar los efectos dosis-dependientes para ambos agentes activos.

En el estado de la técnica actual, existen tratamientos farmacológicos para el dolor sin embargo, no existe un tratamiento que esté caracterizado por la combinación de los agentes activos S-Ketorolaco trometamina y Clorhidrato de tramadol, por lo que el desarrollo de la presente invención proporciona una alternativa real y segura para el control y tratamiento del dolor leve y/o moderado y/o severo, logrando disminuir tiempos de tratamiento, efectos terapéuticos y reacciones secundarias. La administración de dichos compuestos, por cada uno se da en una cantidad de aproximadamente 0.01 mg a aproximadamente 100 mg por día de tratamiento.

La presente invención está desarrollada para ser administrada por vía oral, nasal, intramuscular, intravenosa, y tópica; ya sea de liberación inmediata para ambos fármacos o de liberación modificada para uno o ambos fármacos, con menor dosis, mayor potencia terapéutica y reducido riesgo de eventos adversos.

EJEMPLOS

A continuación, se describe de manera no limitativa a manera de ejemplo, algunas composiciones farmacéuticas:

Ejemplo 1: Composiciones para administración oral, nasal y/o tópica

S-Ketorolaco trometamina
Clorhidrato de tramadol
Excipiente y/o vehículo farmacéuticamente aceptable

Ejemplo 2: Composición para administración intramuscular e intravenosa.

S-Ketorolaco trometamina
Clorhidrato de tramadol
Excipiente y/o vehículo farmacéuticamente aceptable

La presente invención puede ser representada en otras formas específicas sin apartarse de su espíritu o características esenciales. Las modalidades descritas serán consideradas en todos los aspectos, únicamente como ilustrativas y no como restrictivas. Por lo tanto, el
5 alcanc de la presente invención se indica por medio de las reivindicaciones adjuntas en lugar de por la descripción anterior. Se abarcarán dentro de su alcance, todos los cambios que vienen dentro del significado y rango de equivalencia de las reivindicaciones.

De manera integral, la presente invención proporciona las siguientes ventajas:

- 10 1. Tanto S-Ketorolaco trometamina como Clorhidrato de Tramadol generan efectos antinociceptivos dependientes de la dosis en dolor de tipo artritis gotosa en rata.
2. S-Ketorolaco fue más eficaz que Clorhidrato de tramadol, presentando Tramadol solo el 70% de la eficacia mostrada por S-Ketorolaco trometamina.
3. se demostró claramente la interacción entre S-Ketorolaco trometamina y Clorhidrato de
15 tramadol.
4. EL análisis de 24 combinaciones entre S-Ketorolaco trometamina y Clorhidrato de tramadol mostraron que dependiendo de la proporción de combinación, se pueden generar efectos de sinergismo de suma y efectos de sinergismo de potenciación.
5. La combinación de S-Ketorolaco trometamina y Clorhidrato de tramadol, potencia los
20 efectos deseados de antinocicepción, y no se potencian los efectos no deseados de daño gastrointestinal, lo cual resulta muy conveniente.