

DOCTORA
EDNA MARCELA RAMIREZ OROZCO
DIRECTORA NUEVAS CREACIONES
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
E. S. D.

REF. EXPEDIENTE No.:	NC2020/0001874
SOLICITUD PATENTE:	NOVEDOSO COMPUESTO QUÍMICO QUE CONTIENE EL ENANTIÓMERO ACTIVO S-(-) KETOROLACO TROMETAMINA PARA EL TRATAMIENTO DEL DOLOR
SOLICITANTES:	CARLOS AMEZCUA AMEZCUA FEDERICO AMEZCUA AMEZCUA

RESPUESTA A REQUERIMIENTO OFICIAL OFICIO NO. 2877 NOTIFICADO EL 02 DE MARZO DE 2020.

CLAUDIA LUCIA CARO RAMIREZ, mayor de edad, domiciliada en Bogotá D.C., identificada con cedula No 40.017.374, en mi condición de apoderada de **CARLOS AMEZCUA AMEZCUA** y **FEDERICO AMEZCUA AMEZCUA**, por el presente escrito y estando dentro del término legal para hacerlo, doy respuesta al oficio arriba referenciado, de acuerdo con lo siguiente:

En respuesta al oficio No. 2877, a continuación, encuentran:

- i. Adjunto a este memorial se presenta:
 - Comprobante de pago del segundo examen de patentabilidad.

El examinador manifiesta que el capítulo descriptivo allegado en la solicitud para entrada en fase nacional presenta inconsistencias respecto de la descripción encontrada en la publicación internacional No. WO/2019/112413. En las páginas 8 y 9 del capítulo descriptivo encontrado en la mencionada publicación internacional se exponen tanto el objeto de la invención, como también la descripción de los dibujos; acápites que no se incluyeron en la descripción allegada.

El examinador requiere corregir estas discrepancias.

Adjunto a este memorial de respuesta adjuntamos el capítulo descriptivo que contiene el objeto de la invención y la descripción de los dibujos.

Solicitamos que la Superintendencia de Industria y Comercio continúe el trámite con normalidad y proceda con el estudio de los requisitos formales para la solicitud NC2020/0001874.



MADRID – BOGOTÁ – MEDELLÍN – SAN FRANCISCO – BRUSELAS – GUANGZHOU
BARCELONA – ALICANTE – SEVILLA – VALENCIA – VIGO – VITORIA – ZARAGOZA

Para efectos de notificaciones recibiré estas vía internet (ccaro@ponsip.com), en la secretaría de esa dirección y/o en la de la Delegatura de Propiedad Intelectual o en mi oficina de abogados de la Calle 94 A No 11A-32 Oficina 306 de la ciudad de Bogotá.

Agradezco su atención.

CLAUDIA LUCIA CARO RAMIREZ
CC No 40.017.374 de Tunja
T.P. No 36.448 del C.S de la J.
Adjunto lo anunciado.

**NOVEDOSO COMPUESTO QUÍMICO QUE CONTIENE EL
ENANTIOMERO ACTIVO S-(-) KETOROLACO TROMETAMINA PARA
EL TRATAMIENTO DEL DOLOR**

CAMPO DE LA INVENCION

- 5 El S-(-)Ketorolaco Trometamina es un novedoso compuesto químico para el tratamiento del dolor que se caracteriza por ser un antiinflamatorio no esteroideo (AINE) de la familia de los derivados heterocíclicos del ácido acético, usado como analgésico, antipirético, y antiinflamatorio.

OBJETO DE LA INVENCIÓN

- 10 El novedoso compuesto químico denominado S-(-) Ketorolaco Trometamina, constituido por el enantiómero S(-), permite disminuir la dosificación, mejorar la potencia farmacológica, y adicionalmente, mejorar el índice terapéutico sin sacrificar la eficacia del fármaco, en comparación con el consumo crónico de los medicamentos basados en la actual sal racémica de Ketorolaco Trometamina.

15 **ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN**

- No existen antecedentes del uso del compuesto químico del S-(-) Ketorolaco Trometamina para tratar el dolor. No obstante ellos, sabemos que el dolor es la causa más frecuente de consulta médica a nivel mundial, e incluso ha ido en aumento con respecto a la década pasada, se considera como el quinto signo vital. El inicio del
- 20 tratamiento del dolor depende de la intensidad del mismo siguiendo la escalera del dolor propuesta por la Organización Mundial de la Salud. A nivel mundial, más de 30 millones de personas toman antiinflamatorios no esteroides (AINES) diariamente,

40% de ellos son mayores de 60 años. Específicamente el ketorolaco, fue introducido al mercado hace una década. Su uso se incrementó rápidamente, por lo que también lo hicieron sus efectos adversos gastrointestinales, renales y hematológicos.

La Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP), lo define como una "experiencia emocional desagradable, asociada con daño tisular real o potencial o descrita en términos de este daño". Se desprende entonces que el dolor es una respuesta compleja, ante estímulos nociceptivos, que implica un factor afectivo negativo, el sufrimiento el cual da lugar a una conducta determinada.

Los receptores del dolor son terminaciones nerviosas, para algunos investigadores específicos y para otros inespecíficos, existiendo una tercera posición que estima que estímulos de baja intensidad activan los primeros, en tanto que si es mayor puede ser transmitido por cualquier receptor. El impulso es conducido por la raíz dorsal a través de fibras A Delta poco mielinizadas de pequeño calibre (1 a 5 micrones), de conducción lenta (4 a 40 m/s) y fibras C amielínicas muy finas (0.3 a 1.5 micrones) de conducción muy lenta (0.4 a 2 m/s). Llegan al cuerno posterior de la médula espinal, a la sustancia gelatinosa de Rolando en forma de capas. Algunas dan colaterales conformando el tracto de Lissauer que relaciona los segmentos medulares supra y subyacentes. Otras cruzan hacia la región lateral de la médula y ascienden hacia el tálamo por los fascículos espinotalámico directo y espino reticular, este último con conexiones al troncoencéfalo. El tracto espinotalámico directo se proyecta sobre el núcleo ventro-posterior del tálamo (dolor específico), en tanto que el tracto retículo espinotalámico lo hace en los núcleos medianos intrataminares (dolor inespecífico). Desde allí parten fibras hacia la corteza postrolándica (sensitiva), pero también hacia

diferentes núcleos lo que explica las reacciones endocrinas y vegetativas (hipotálamo), emotivas y afectivas (sistema límbico, formación reticular, lóbulo, frontal) etc.

En las vísceras, los receptores al dolor parecen ser diferentes a los periféricos, reaccionando fundamentalmente a la contracción y distensión. El impulso viaja por
5 nervios simpáticos y llega a la asta lateral de la médula dorsal.

El mensaje doloroso está sometido a regulaciones periféricas, espinales y supraespinales. En los receptores las prostaglandinas, sintetizados desde el ácido araquidónico derivado de los fosfolípidos, parece jugar un papel importante. Su síntesis se estimula cuando existe daño tisular, interviniendo diferentes enzimas que
10 pueden ser interferidas por el ácido acetilsalicílico, indometacina, fenilbutazona, corticoides, etc., con el consiguiente efecto analgésico.

A nivel medular, las fibras gruesas A Beta mielinizadas (6 a 7 micrones), rápidas (30 a 100 m/s) tiene una acción inhibitoria presináptica que funciona por medio de uniones axonales, en tanto que las fibras A delta y C facilitan el paso del dolor (Teoría del gate
15 control o de la compuerta, Melzack y Wall, 1965).

Un tercer control proviene de los centros superiores. En efecto, existe una vía descendente conectada al núcleo del rafe magno, sustancia gris periacueductal, núcleo coeruleus y subcoeruleus, mediada por serotonina, y otra desde la corteza que acompaña al tracto piramidal, las que intervienen moderando el impulso doloroso en
20 la zona dorsal de la médula.

De importancia ha sido el descubrimiento de sustancias químicas endógenas que se comportan como neurotransmisores del dolor. La " sustancia P", un polipéptido presente en diferentes zonas del sistema nervioso central, entre ellas la asta dorsal de

la médula espinal, se ha demostrado que tiene una función facilitadora (la morfina al impedir su liberación bloquea el dolor). Del mismo modo existen compuestos naturales, de estructura química semejante a la morfina (morfinomiméticas) denominadas enkefalinas y endorfinas cuyo rol, directo o indirecto, es antagonizar la
5 transmisión del dolor. Se han relacionado con receptores opioides (lipoproteínas) presentes en tálamo, sustancia gris periacueductal, núcleos del rafe, sistema límbico, locus coeruleus, sustancia gelatinosa medular etc.

El dolor se transmite cuando se despolariza la membrana de la neurona. La acción de los analgésicos está basada en parte, en la capacidad de estas drogas en reducir la
10 activación o sensibilización de los nociceptores al reducir los mediadores de la inflamación presentes en la zona (ej.: prostaglandinas)

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
15 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
20 responsable de la analgesia inducida por placebo y de los efectos analgésicos de la acupuntura en algunas circunstancias.

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
5 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
10 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.

15 La formulación del ketorolaco en tabletas de 10 mg se aprobó en mayo de 1997 en los EUA por la Food and Drug Administration (FDA). El ketorolaco en su presentación parenteral se aprobó por la FDA en 1999 y la presentación oftálmica fue aprobada en el 2000.

El ketorolaco pertenece a la familia de antiinflamatorios no esteroideos (AINES),
20 dentro de la subclasificación de arilpropiónicos. A este grupo pertenecen otros AINES ampliamente utilizados como el naproxeno, el ibuprofeno, el ketoprofeno. El ketorolaco comparte las siguientes características estructurales con los fármacos de su tipo. 1) Grupo de ácido carboxílico el cual se une al sitio de acción, 2) grupo fenilo y

3) estructura plana conformada por un nitrógeno que le confiere estabilidad en la unión a la ciclooxigenasa (COX), complejo enzimático sobre la que actúa, como el resto de los AINES. La ciclooxigenasa es una enzima que cuenta con dos isoformas diferentes (COX-1 y COX-2) y es responsable de sintetizar prostaglandinas (PG) a partir del ácido araquidónico. Los tejidos en los que cada isoforma se expresa son diferentes: la COX-1 forma parte constitutiva de la mayoría de las células en el organismo, entre las que se destacan las células parietales, cardíacas, renales y epiteliales y tiene como finalidad sintetizar PG protectoras de la mucosa gástrica, de la homeostasis electrolítica en casos de hipovolemia, PG involucradas en la vasodilatación y las facilitadoras de agregación plaquetaria. Por otro lado, COX-2 además de ser constitutiva en menor cantidad, también es inducida por los procesos inflamatorios, ya que además de la síntesis de prostaglandinas, es catalizadora de la producción de prostaciclina y tromboxanos responsables de la regulación vasoconstricción/vasodilatación, fibrinólisis, sensibilización de receptores nociceptivos periféricos y otros eventos que ocurren durante la inflamación. El ketorolaco, al no ser selectivo para alguna de las isoformas, inhibe tanto la formación de PGs pro-inflamatorias y PGs en nociceptores periféricos (antiinflamación y analgesia: efectos farmacológicos deseados)^{7, 9,10} como la producción de PG “protectoras” provenientes de COX-1. Este fenómeno explica muchos de los efectos adversos secundarios a la administración del ketorolaco.

La farmacocinética de los medicamentos marca la pauta en las recomendaciones para su uso adecuado, para ello se considera parámetros como la absorción, concentración máxima, distribución, metabolismo y excreción. En el caso del ketorolaco el inicio de

la analgesia se observa 30 minutos después de la administración, cualquiera que sea la presentación utilizada; alcanzando su pico máximo alrededor de la primera y segunda hora en uso intravenoso e intramuscular y 3 horas después de la administración oral, ya sea en tabletas o cápsulas. Cuando se combina con una comida abundante en grasas, la absorción oral se puede retrasar, reflejándose en un control inadecuado del dolor, por lo que se recomienda al paciente evitar consumir alimentos de esta naturaleza al mismo tiempo de la administración oral del medicamento. En cuanto a su distribución, ketorolaco se une a proteínas plasmáticas en un 99%, sin embargo, esta unión es débil, por lo que el uso concomitante de cualquier otro AINE puede desplazar al ketorolaco, incrementando la concentración plasmática de fármaco libre y potenciando los efectos adversos gastrointestinales. Una vez que el ketorolaco ha alcanzado el torrente sanguíneo, el fármaco se metaboliza vía hepática derivando en metabolitos inactivos, por conjugación en su mayoría (21%). En los pacientes con hepatopatías la vida media del fármaco se incrementa, por lo que es necesario ajuste de la pauta de dosificación.

La eliminación de ketorolaco es renal, y es excretado ya sea como el fármaco sin cambio (60.2%), como un metabolito conjugado (21.9%) o bien hidroxilado (11.5%). El hecho de que en su mayoría el fármaco se excrete sin cambio y los posibles efectos adversos a nivel renal, sustentan la modificación de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve y geriátricos, además de estar contraindicado para aquellos que padecen insuficiencia renal moderada o severa, con depuración menor de 30 mL/min.

A nivel clínico existen muchos fármacos analgésicos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) que son empleados terapéuticamente para generar alivio del dolor. Muchos de estos AINEs son administrados en su forma de mezcla racémica, en donde solo uno

de los componentes de la mezcla racémica es el componente activo o que genera el efecto farmacológico deseado, mientras que el otro enantiómero no produce los efectos deseados y puede incluso ser responsable de efectos adversos.

El ketorolaco trometamina es un analgésico que ejerce su acción a través de la
5 inhibición de las enzimas ciclo oxigenasas, impidiendo la síntesis de prostaglandinas.

El novedoso compuesto químico que en esta invención se describe, 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 antiinflamatorio el enantiómero S (-) es el más activo, se ha determinado que el enantiómero S de la
10 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 actual sal racémica de Ketorolaco.

15 OBJETO DE LA INVENCION

El novedoso compuesto químico denominado S-(-) Ketorolaco Trometamina, constituido por el enantiómero S(-), permite disminuir la dosificación, mejorar la potencia farmacológica, y adicionalmente, mejorar el índice terapéutico sin sacrificar la eficacia del fármaco, en comparación con el consumo crónico de los medicamentos
20 basados en la actual sal racémica de Ketorolaco Trometamina.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

FIGURA 1. Eficacia antnociceptiva en CDR (Vía p.o.).

FIGURA 2. Potencia farmacológica de AAS, morfina, rac-Ketorolaco y s-Ketorolaco.

FIGURA 3. Efecto máximo (Emáx) en CT de dosis máximas (Vía p.o.).

5 FIGURA 4. Efecto global de dosis máximas (Durante 4 horas).

FIGURA 5. Efecto fijo 4 horas después de administrar dosis máximas.

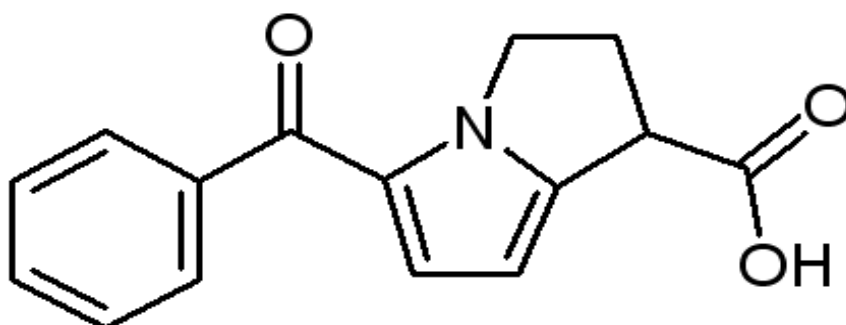
FIGURA 6. Dosis efectiva SO en ratas vía oral.

FIGURA 7. Dosis letal en el 50% de la población de ratas vía oral.

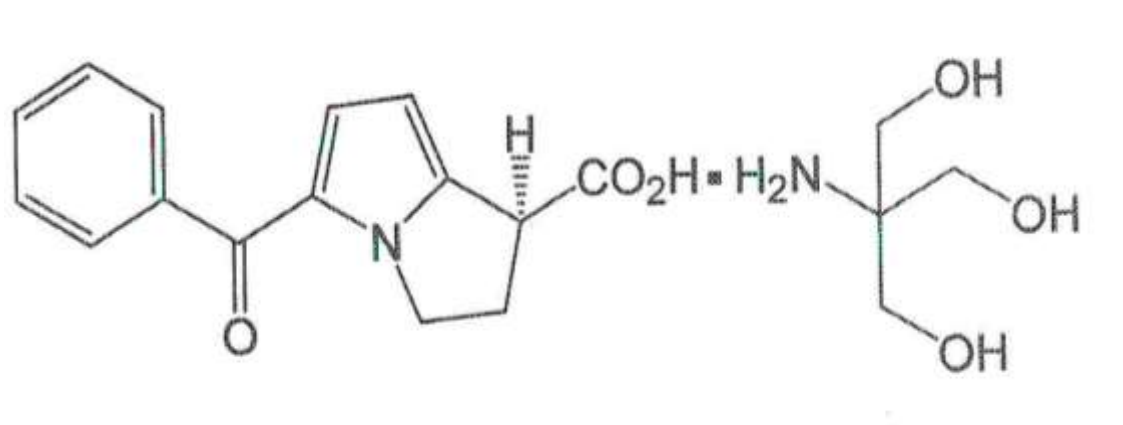
FIGURA 8. Índice Terapéutico en ratas vía oral.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

- El novedoso compuesto químico S- (-)-Ketorolaco Trometamina se caracteriza por ser un antiinflamatorio no esteroideo (AINE) de la familia de los derivados heterocíclicos, para ser usado como analgésico, antipirético y antiinflamatorio. A diferencia del
- 5 Ketorolaco Trometamina este compuesto químico está constituido por el enantiómero S (-), que es el más activo, siendo 60 veces más activo que la forma R (+). Lo anterior, tiene como consecuencia que, a diferencia del Ketorolaco Trometamina, se disminuya la dosis administrada, se reduzcan los efectos secundarios gastrointestinales directos y se disminuya el tiempo requerido para el desarrollo de la acción terapéutica deseada.
- 10 Los S-enantiómeros de los derivados 2-arilpropiónicos combinados con sal de trometamina comparten todos los beneficios de los inhibidores no-selectivos de la COX con una fácil absorción y menos efectos secundarios que sus compuestos principales, y resultan ser una excelente opción en el tratamiento del dolor de intensidad moderada a alta.
- 15 La estructura química de la ya conocida sal racémica del Ketorolaco, es la siguiente:



Mientras que la estructura química del nuevo compuesto químico S-(-)-Ketorolaco Trometamina y que se describe en esta invención, es la siguiente:



Y su nomenclatura es:

- 5
 - S-(-)-5benzoil-2,3-dihidro-1H-pirrolizina-1-carboxilato de 2-amino-2-hidroximetil-1,3 propanediol (1:1)
 - Sal del ácido S-(-)-benzoil-2,3-dihidro-1H-pirrolizina-1-carboxílico con 2-Amino-2-hidroximetil-1,3-propanediol (1:1).

Los resultados de un estudio preclínico denominado “Comparación Farmacológica de Efectos Antinociceptivos de S-(-)-Ketorolaco con un Analgésico Prototipo del Grupo Opioide y con un Analgésico Prototipo del Grupo AINEs”, elaborado por el Dr. Francisco Javier López Muñoz, con fecha de 20 de septiembre de 2017, mostraron que todos analgésicos incluidos en este estudio, tuvieron adecuados efectos antinociceptivos en condiciones experimentales de dolor de artritis de tipo gota en animal de laboratorio: ratas macho Wistar con un peso entre 180 y 200 gramos. El analgésico prototipo del grupo opioide que se comparó con el S-(-)-Ketorolaco Trometamina fue la morfina y el analgésico prototipo del grupo AINE’s, fue el ácido

acetil salicílico. Para determinar y comparar los efectos Antinociceptivos de estos analgésicos se empleó el modelo experimental preclínico de “Disfunción inducida por dolor en rata”, PIFIR (Pain-induced functional impairment model in rat) por sus siglas en inglés. Con base a ello, se demostró que: (i) en cuanto a la eficacia farmacológica el S-(-)-Ketorolaco Trometamina, éste mostró similar eficacia que la mostrada por rac-Ketorolaco y que el analgésico prototipo opioide morfina, pero el S-(-)-Ketorolaco Trometamina mostró mucha más eficacia que la mostrada por el prototipo de agentes AINE’s como lo es el ácido acetil salicílico, como se muestra en la siguiente tabla:

ANALGÉSICO	DOSIS (mg/kg, po)	EFICACIA MÁXIMA (ABC: $\bar{X} \pm E.E.$)	EFICACIA RELATIVA
rac-Ketorolaco	10.0	324.6 $\pm$ 7.8	1.0
S-Ketorolaco	3.2	310.5 $\pm$ 13.5	1.0
Morfina	177.8	310.8 $\pm$ 8.9	1.0
Acido Acetilsalicílico	562.3	226.6 $\pm$ 11.7	0.70

Y además, ver gráfica en la figura 1/8.- Se aprecia la comparación de eficacia antinociceptiva de los 4 analgésicos determinada en las CDR, y las dosis que la generan. (N.S.=No diferencia Significativa y análisis numérico); (ii) en cuanto a la potencia farmacológica, el S-(-)-Ketorolaco Trometamina, resultó ser el analgésico más potente que el analgésico prototipo opioide morfina, y que el AINE ácido acetil salicílico, comparando dosis necesarias para generar el 50% del efecto más eficaz generado en condiciones experimentales. Así, el S-(-)-Ketorolaco Trometamina, fue 3.3 veces más potente que rac-Ketorolaco, 82 veces más potente que morfina y 1037 veces más potente que el ácido acetil salicílico, como se muestra en la siguiente tabla:

ANALGÉSICO	DE₅₀ (mg/kg, po) (Respecto al Emáx: 324 ua)	POTENCIA RELATIVA (Respecto a S-Ketorolaco)
S-Ketorolaco	0.36 ± 1.0	—
rac-Ketorolaco	1.19 ± 1.2	-3.3
Morfina	29.35 ± 1.1	-81.5
Acido Acetilsalicílico	373.3 ± 1.7	-1,036.9

Y además, ver gráfica en la figura 2/8.- Se aprecia Cálculo de DE₅₀ y comparación de potencia antinociceptiva de los 4 analgésicos.; (iii) en cuanto a latencia para alcanzar su Emáx en curso temporal, S-(-)-Ketorolaco Trometamina mostró una latencia similar a la mostrada por rac-Ketorolaco, pero menor a la mostrada por morfina, es decir, alcanza su Emáx más rápido que morfina por vía oral. Sin embargo, el ácido acetil salicílico mostró una latencia menor de todos para alcanzar su Emáx aunque dicho Emáx fue menor que el mostrado por los otros analgésicos. Ver gráfica en la figura 3/8.- Se aprecian los efectos máximos mostrados por las dosis más grandes que es posible administrar de cada uno de los analgésicos por vía oral; (iv) En cuanto a Emáx alcanzado en curso temporal, el S-(-)-Ketorolaco Trometamina mostró un Emáx similar al mostrado por rac-Ketorolaco y que morfina, pero dicho Emáx fue superior al mostrado por el ácido acetil salicílico. Ver gráfica en la figura 4/8.- Se aprecian los efectos globales antinociceptivos que alcanzan los analgésicos al administrar las dosis mayores por vía oral.; (v) en cuanto a efecto fijo a 4 horas después de la administración, el efecto producido por S-(-)-Ketorolaco Trometamina fue igual al mostrado por rac-Ketorolaco y por morfina pero superior al mostrado por ácido acetil salicílico. Ver

gráfica en la figura 5/8.- Se aprecian los efectos antinociceptivos mostrados 4 h después de la administración de los analgésicos en las dosis mayores por vía oral; (vi) En cuanto a dosis efectiva 50, ésta resulto ser menor que el resto de los principios activos en estudio. Ver gráfica en la figura 6/8.- Se aprecian las dosis efectivas 50 (DE₅₀) particular (tomando en cuenta su propia eficacia) de cada analgésico para producir el 50% de su propio efecto máximo obtenido en el modelo experimental PIFIR en ratas por vía oral; (vii) En cuanto a dosis letal 50, el S-(-)-Ketorolaco Trometamina mostró una DL 50 más pequeña que la del ácido acetil salicílico, pero más grande que la reportada de rac-Ketorolaco y de morfina, como se aprecia en la gráfica de la figura 7/8 que muestra una dosis letal 50 (DL₅₀) de cada analgésico para producir muerte en el 50% de la población de ratas al administrar cada uno de los analgésicos.; (viii) Debido a la magnitud pequeña de DE 50 y a la magnitud grande de la DL 50 de S-(-)-Ketorolaco Trometamina, se encontró un Índice Terapéutico muy grande y favorable en relación al Índice Terapéutico de rac-Ketorolaco, del prototipo opioide morfina y del prototipo AINE's ácido acetil salicílico, como se describe en la gráfica de la figura 8/8, que muestra el Índice Terapéutico de cada analgésico por vía oral en ratas.

Como consecuencia de lo anterior, en dicho estudio preclínico, se concluyó que se establecían características muy adecuadas de eficacia, potencia, Emáx, latencia a Emáx, efectos fijos y de toxicidad con el Índice Terapéutico para el S-(-)-Ketorolaco Trometamina, el enantiómero activo de ketorolaco, en comparación con la mezcla racémica de Ketorolaco con el prototipo opioide de morfina y con el prototipo AINE's ácido acetil salicílico.

Los resultados del citado estudio preclínico, concluyeron que: el compuesto químico S-(-)-Ketorolaco Trometamina resultó ser el analgésico tener características muy adecuadas de eficacia, potencia, Cmax, efectos fijos, y de toxicidad con el Índice Terapéutico para el S-Ketorolaco, el enantiómero activo de Ketorolaco, en
5 comparación con la mezcla racémica de Ketorolaco Trometamina, con el prototipo opioide morfina y con el prototipo AINE's ácido acetil salicílico.

Ahora bien, si comparamos el novedoso compuesto químico que se describe en esta invención con el Ketorolaco Trometamina, resulta que éste último, es un potente analgésico, pero que sus eventos adversos más frecuentes están relacionados
10 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 e inhibe la agregación plaquetaria y puede incitar a la formación de úlceras gástricas.

La evidencia científica muestra que el riesgo de desarrollar complicaciones graves de
15 úlcera péptica (en particular, hemorragia digestiva alta) es consistentemente mayor con el uso del Ketorolaco Trometamina que con otros antiinflamatorios no esteroideos, y que el incremento de riesgo puede ser especialmente importante cuando se utiliza fuera de las condiciones de uso actualmente autorizadas. El compuesto químico Ketorolaco Trometamina es una mezcla racémica de los enantiómeros (-) S y (+) R, de los cuales
20 el primero es el que posee actividad analgésica.

La estrategia de reevaluar una droga racémica y separar la parte beneficiosa de un analgésico antiinflamatorio no esterooidal como S-(-)-Ketorolaco, tuvo la intención de desarrollar un nuevo compuesto químico con un isómero único, puro con un mejor

índice terapéutico que la mezcla formulada como racemato de Ketorolaco Trometamina. Dicho novedoso compuesto químico que se protege en la presente invención, consta de varias ventajas significativas comparadas con las de su antecesor, el Ketoralco Trometamina, pues conserva su actividad terapéutica mejorando sus propiedades fisicoquímicas, tales como la solubilidad o estabilidad, lo que se traduce en mejor solubilidad, y menor tiempo de respuesta terapéutica.

El novedoso compuesto químico antes descrito comprende el enantiómero activo S-(*)* ketorolaco trometamina, en combinación con excipientes o coadyuvantes farmacéuticamente aceptables para ser prescrito o administrado en cualquier forma farmacéutica al paciente como medicamento para el tratamiento del dolor de intensidad moderada a alta. en el rango de dosis que puede variar de 0.5 miligramos a 30 miligramos.