

QF



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

06-127 739

54. TÍTULO

USO DE ~~MEDOLICAM~~ EN MEDICINA VETERINARIA PARA EL

TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES INFLAMATORIAS DOLOROSAS

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

A61K31/5415 // A61P29/00

71. SOLICITANTE

BOEHRINGER INGELHEIM VETMEDICA GMBH

DOMICILIO

55216 INGELHEIM, REPUBLICA FEDERAL DE ALEMANIA

74. APODERADO

EMILIO FERRERO

C.C. 438.019 de Usaquén

22. BOGOTÁ, D. C.,

20/12/2006

SS

**Industria y Comercio**

SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Rad: 06-127739-00000-0000

Fec: 2006-12-20 11/2346 Dep 2020 NUECREACIONES n

Tib. 11 PATENTE II

Evo 378 FASE NACIONAL

Act 411 PRESENTACION

Folios. 84

**FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL****SOLICITUD DE:****1**☒ Patente de Invención.☐ Patente de Modelo de Utilidad.☒ Capítulo I.☐ Capítulo II.**2****SOLICITANTE
(71)**Nombre **BOEHRINGER INGELHEIM
VETMEDICA GMBH**
sociedad constituida y existente bajo las
leyes de República Federal de AlemaniaDirección Binger Strasse 173
55216 Ingelheim
República Federal de AlemaniaDomicilio 55216 Ingelheim
República Federal de Alemania**IDENTIFICACIÓN**C C ☐NIT ☐C.E. ☐Otro ☐

Cual

Número

3**REPRESENTANTE
O APODERADO**Nombre **EMILIO FERRERO**
Dirección Carrera 4ª No 72-35
Teléfono 347 36 11
Fax 211 86 50
E-mail clientes@camyp.com
Domicilio Bogotá, Colombia**IDENTIFICACIÓN**C C ☒NIT ☐C.E. ☐Otro ☐

Cual

Número 438 019 / T.P 31.929**4****INVENTOR (ES)
(72)**1. **Gabriele FRITON**
Dr -Siegltz-Str 27
Bingen 55411
República Federal de Alemania2. **Ernst SALAMON**
Kurpfalzstrasse 8
55218 Ingelheim
República Federal de Alemania**5****PCT (86)**Solicitud Internacional No. PCT/EP2005/006276Fecha: 11 de junio de 2005Publicación Internacional No. WO 2006/000306 A1Fecha: 5 de enero de 2006**6****Título (54)****USO DE MELOXICAM EN MEDICINA VETERINARIA PARA EL TRATAMIENTO DE
ENFERMEDADES INFLAMATORIAS DOLOROSAS****7****Clasificación Internacional (51)** A61K 31/5415 // A61P29/00**8****Prioridad**SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

DE

(32) Fecha

23 de junio de 2004

(31) Número de Solicitud

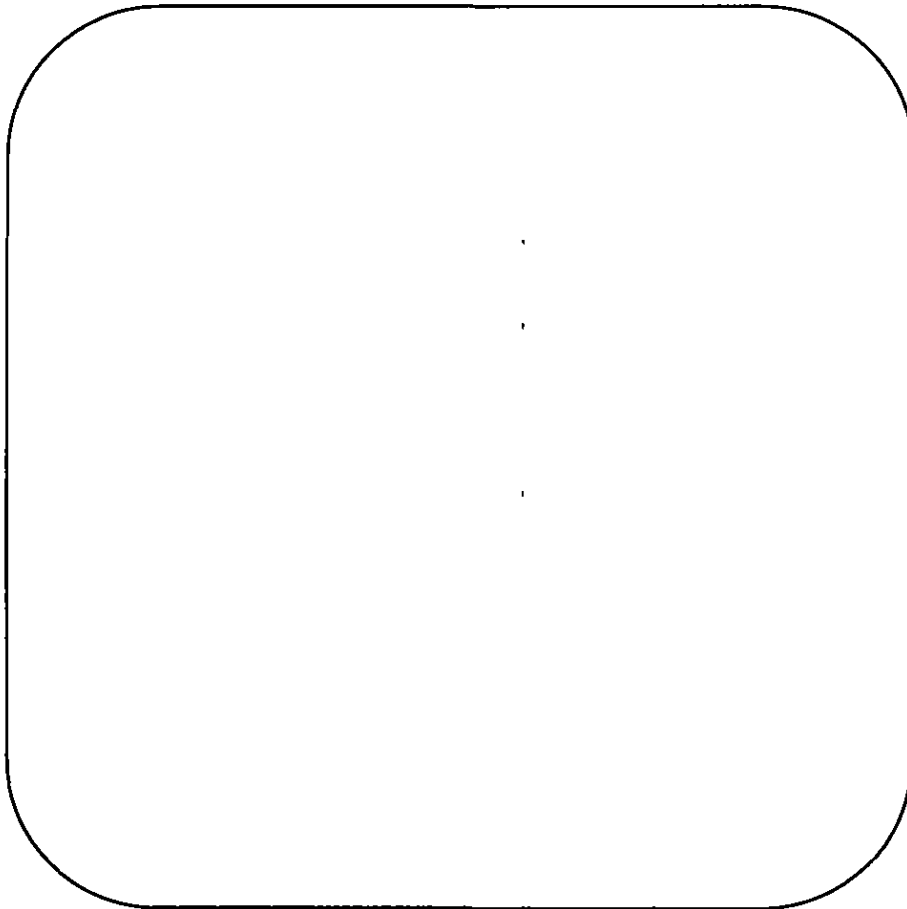
DE102004030409.2**9****Comprobante de pago No.:** 06-94,105**Fecha:** 11 de Diciembre de 2006

10

An xos:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 463 000 oo.
- ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☒ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud internacional (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12x12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud
- ☒ Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS

11

FIGURA CARACTERÍSTICA

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE.**EMILIO FERRERO****FIRMA :**
C C. 438.019 de Usaqué T.P. 31.929

DOCUMENTOS ANEXOS

- 1 ☒ Publicación Internacional WO 2006/000306 A1
- 2 ☒ **Forma PCT/ISA/210.** Informe de Búsqueda Internacional.
3. ☒ Extracto de publicación.

**NO SE REALIZARON MODIFICACIONES EN
FASE INTERNACIONAL**

Für Patente, Modelle, Muster, Warenzeichen,
Dienstleistungsmarken, Handelsnamen und
Embleme.

Para patentes, modelos y dibujos; marcas de fábrica
y de servicios; nombres comerciales y enseñas.

REPRESENTACION Y PODER

VERTRETUNG UND VOLLMACHT 4484
0557

ICH (wir) Unterzeichnende (r) / Yo (nosotros), abajo firmado (s)
BOEHRINGER INGELHEIM VETMEDICA GMBH

wohnhaft in / domiciliado (s) en D-55216 Ingelheim am Rhein
Federal Republic of Germany

por el presente nombramos a GERMAN CAVELIER, tpa. 832; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; EMILIO FERRERO, tpa. 31929; y LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555; domiciliados en la Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el parágrafo 1º del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad Industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y al se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso

Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad Industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas, variedades vegetales y denominaciones de origen; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con estos derechos;

ernenne(n) hiermit in Übereinstimmung mit Abs. 1 des Artikels 543 des Handelsgesetzbuches GERMAN CAVELIER (Rechtsanwaltsausweis Nr. 832), GONZALO PERDOMO (Rechtsanwaltsausweis Nr. 831), EMILIO FERRERO (Rechtsanwaltsausweis Nr. 31929) und LUZ CLEMENCIA DE PAEZ (Rechtsanwaltsausweis Nr. 23555), mit Geschäftssitz in Bogotá/Kolumbien, Carrera 4ª N° 72-35 zu meinen (unseren) Prozeßbevollmächtigten (Germán CAVELIER zum Hauptbevollmächtigten, die anderen - in der genannten Reihenfolge - zu seinen Stellvertretern) in allen Angelegenheiten, die das Gewerbliche Eigentum betreffen. Sie sind befugt, Zustellungen entgegenzunehmen und Prozeßbevollmächtigten und außergerichtliche Bevollmächtigte zu ernennen. Der erste Stellvertreter hat Herrn GERMAN CAVELIER bei dessen Abwesenheit oder im Falle einer vorübergehenden oder endgültigen Verhinderung zu vertreten. Dasselbe gilt, wenn der zweite Stellvertreter den ersten, oder aber der dritte den zweiten, zu vertreten hat. In diesen Fällen wird der Hauptvertreter, oder gegebenenfalls der erste oder zweite Stellvertreter, oder beide, in Form einer durch einen Notar (in Kolumbien) oder durch einen Notar oder sonstigen öffentlichen Beamten oder Konsul von Kolumbien (im Ausland) beglaubigten Erklärung seine Absicht, die Vertretung nicht auszuüben, zum Ausdruck bringen. Sollte eine Verhinderung der Grund dafür sein, ist die entsprechende Bescheinigung beizufügen. Sollte einer der Ernannten endgültig ausscheiden, nimmt der Nachfolgende seine Stelle ein. Bei Beendigung der Abwesenheit oder Verhinderung des Hauptvertreters oder seines ersten oder zweiten Stellvertreters, können GERMAN CAVELIER oder aber - je nach Fall die entsprechenden Stellvertreter, die Vertretung ohne weiteres wieder übernehmen und die jeweilige Stellvertretung gilt als aufgehoben

Außerdem erteile ich (erteilen wir) den oben genannten Rechtsanwälten die Vollmacht, den Schutz meines (unseres) Gewerblichen Eigentums und meines (unseres) Wettbewerbs zu erlangen. Zu diesem Zweck ermächtigen wir die genannten Bevollmächtigten zur Vertretung vor sämtlichen Stellen oder Personen, gleichgültig ob dies die entsprechende Gewalt ausüben oder nicht, vor allem vor den Verwaltungsbehörden, vor der Verwaltungsgerichtsbarkeit und Gerichten, als auch vor den Schiedsgerichten und zwar in allen Fragen, die sich auf folgende Angelegenheiten beziehen: a) Erteilung von Patenten für Erfindungen, Gebrauchsmustern, Industriezeichnungen, die Eintragung von Warenzeichen, Verbandszeichen, Defensivmarken, Dienstleistungsmarken, Werbeslogans, Handelsnamen und Emblemen, Gemüsearten und

A la vuelta —>

Weiter —>

acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

Herkunftsbezeichnungen, ihre Erneuerung, Übertragung; Änderung des Namens oder des Geschäftsitzes, der freiwilligen Verzicht und die Eintragung von Nützungslizenzen für diese Rechte; b) Klagen wegen Unlauterem Wettbewerb, Verbraucherschutz, Widersprüchen und Einsprüchen, verwaltungsrechtlicher und gerichtlicher Löschung, Nichtigkeit, einstweiligen Verfügungen Konzessionen Lizenzen, der "tutela" und allgemein für zivil-, straf-verwaltungsrechtlichen und verwaltungsgerichtlichen Prozessen, die mit diesen Rechten in Verbindung stehen und die wir betreiben oder die gegen uns anhängig gemacht werden. Wir ermächtigen sie ebenfalls dazu, in allen, oben genannten Angelegenheiten einen Unterbeauftragten einzusetzen, Vergleiche abzuschließen, zu schlichten, Prozeßsachverhalte anzuerkennen, zurückzutreten, zu quittieren, in Empfang zu nehmen, Verzicht zu erklären und die Rechtsgeschäfte nicht bevollmächtigter Personen zu genehmigen.

Geschehen und unterzeichnet am/Dado y firmado hoy August 2, 1996

Ingelheim am Rhein

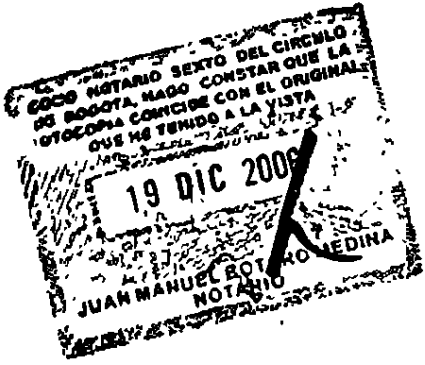
In/en BOEHRINGER INGELHEIM VETMEDICA GMBH

ppa.
Unterschrift Reinhold Fleschhut Firma Dr. Dieter Laudien

Managing Director Director of Corporate Patent Department
LEGALIZACION BEGLAUBIGUNG

Es necesaria la legalización con certificado consular sobre la existencia legal de la compañía, que éste ejerce su objeto social y que la persona que otorga el poder está autorizada para ello. A este efecto les solicitamos que muestren al Cónsul las pruebas que acreditan estos hechos

Es wird eine Beglaubigung und eine Konsularbescheinigung darüber benötigt, daß die Gesellschaft rechtlich besteht, daß sie ihren Gesellschaftszweck erfüllt und daß die Person, die die Vollmacht erteilt, dazu rechtlich befugt ist. Zu diesem Zweck bitten wir Sie höflich, dem Konsul die entsprechenden Nachweise vorlegen zu wollen.



NOTA PARA EL SEÑOR CONSUL DE COLOMBIA: Según los artículos 65 del C. de P.C. y 480 del C. de Co., si el poderdante es una sociedad, el Señor Cónsul debe certificar que tuvo a la vista las pruebas de su existencia, que ejerce su objeto social y que quien confiere el poder es su representante.

5

UR.Nr. 1656 / 96 V

Umseitige, vor mir gefertigte Namensunterschriften von:

1. Herrn (Dr.) Reinhold F l e s c h h u t, Dipl.-Chemiker, wohnhaft
in 55218 Ingelheim, Am Mühlborn 16,
2. Herrn Dr. Dieter L a u d i e n, Dipl.-Chemiker, wohnhaft in
55127 Mainz, Carl-Orff-Straße 11,

- mir vorgestellt durch die Sekretärin Frau Ingrid May, dienstansässig bei der Firma
Boehringer Ingelheim GmbH, die sich durch Vorlage ihres Führerscheines ausgewie-
sen hat -

beglaubige ich hiermit.

Aufgrund meiner heutigen Einsicht in das Handelsregister des Amtsgerichts
Bingen bescheinige ich hiermit:

Die Firma Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH mit Sitz in Ingelheim am Rhein
wurde am 12. Juni 1978 im Handelsregister unter HR B 1491 eingetragen und die
Herren (Dr.) Reinhold Fleschhut und Dr. Dieter Laudien sind gemeinsam zur Vertre-
tung der Gesellschaft berechtigt.

Weiter bescheinige ich, daß die Gesellschaft ihren Sitz in Ingelheim am Rhein hat.

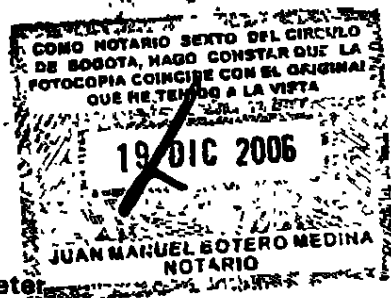
Gegenstand des Unternehmens ist die Entwicklung, die Herstellung und der Ver-
trieb von veterinärmedizinischen Präparaten und anderen Produkten zur Gesunder-
haltung von Tieren.

Ingelheim am Rhein, den 02. August 1996/hun



Notarassessor als amtlich bestellter Vertreter

des Notarassessors Dr. Peter Wirth als amtlich
bestelltem Notariatsverweser anstelle von
Notar Justizrat Prof. Weirich in Ingelheim



6



- 910 E 1 -

Kostenberechnung:

Gebühr für Legalisation

(Wert: DM *100,-*)

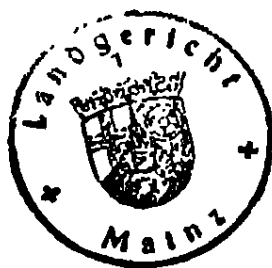
KostO v. 28.7.1957

BGBI. I S. 881

DM *ab-*

Mainz, den *8. AUG.* 1996

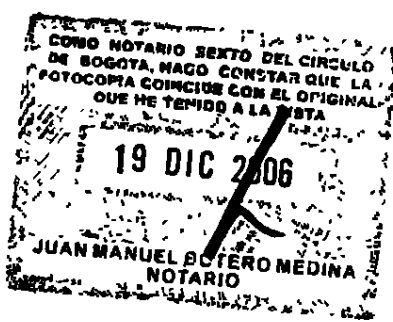
Amtsnotar



Die Echtheit vorstehender Unterschrift des Notarassessors Dr. Scholl als amtlich bestellter Vertreter des Notarassessors Dr. Peter Wirth - Notariatsverweser anstelle des Notars Prof. Dr. Weirich in Ingelheim und die Echtheit des beigedrückten Dienst-stempels-siegels werden hierdurch bestätigt. Zugleich wird bescheinigt, daß der Vorgenannte zur Vornahme der Amtshandlung gesetzlich befugt war.

Mainz, den neunten August neunzehnhundertsechszundneunzig
Der Präsident des Landgerichts

Dr. Hanns Paul Tüldenbergh
(Dr. Hanns Paul Tüldenbergh)





**CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA
MUNICH**

Nr. 131

El suscrito Cónsul General de Colombia

CERTIFICA:

Que el señor(a) **Dr. HAS PAUL TÛTTENBERG**, quién autetica la firma del signatario en el presente documento, ejercía en la fecha allí indicada las funciones de Presidente del Tribunal Regional de Mainz.-----

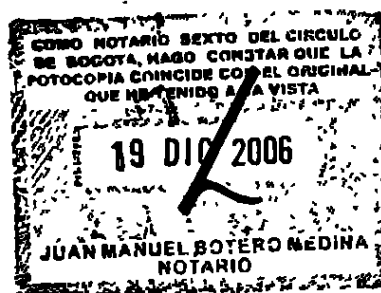
Que la firma **BOEHRINGER INGELHEIM VETMEDICA GMBH** está registrada en el Registro Mercantil del Juzgado Municipal 653 de Bingen / Rhein, bajo el número **HR B 1491** y que está constituida y ejerce su objeto social de conformidad con las Leyes de la República de Alemania.-----

Que el señor **Dr. DIETER LAUDIN** y el Señor **REINHOLD FLESCHHUT**, quién(es) firma(n) el presente documento tiene(n) facultad legal y suficiente para representar a la mencionada firma y otorgar poderes en su nombre.-----

Que ha tenido a la vista la documentación que prueba lo anterior -----

Munich, a 23 de agosto de 1996


RICARDO MOSQUERA MESA
Cónsul General de Colombia



Derechos para la Nación	US \$ 6.-
Fondo Rotatorio	US \$ 100.- 
Tasa Consular	US \$ 1,00 = DM 1.60 = DM 169.60

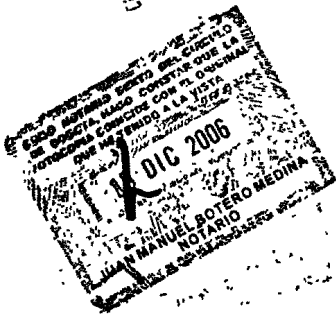
COPIA DE LA CARTA DE NOTIFICACION
DE LA COMISION DE LA VERDAD



NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD
POR EL CONTENIDO
DE LA CARTA
DE NOTIFICACION
DE LA COMISION DE LA VERDAD

SECRETARIA DE LA COMISION DE LA VERDAD
30 de Mayo de 2006

SECRETARIA DE LA COMISION DE LA VERDAD
30 de Mayo de 2006



COMISION DE LA VERDAD
SECRETARIA DE LA COMISION DE LA VERDAD

SECRETARIA DE LA COMISION DE LA VERDAD
30 de Mayo de 2006

TRADUCCION OFICIAL No. 5446

de un documento escrito en Alemán, el cual para su identificación se sella con el sello de la traductora, lo mismo que la presente.-

(A continuación de la representación y el poder conferido a GERMAN CAVELIER, tpa. 832; GONZALO PERDUMO, tpa. 831; EMILIO FERRERO tpa. 31929; y LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa 23555; domiciliados en la Carrera 4 No. 72-35, Bogotá, Colombia, por la BOEHRINGER INGELHEIM VETMEDICA GMBH, domiciliada en D-55216 Ingelheim am Rhein, RFA, a través de sus representantes los Srs. Reinhold Fleischhut y Dr. Dieter Laudien:)

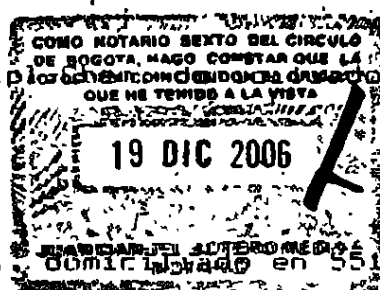
LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
ABOLICION
F. 1971

Legalización

Protocolo notarial No. 1656/96 V

Certifico la autenticidad de las firmas antecedentes puestas ante mí por los señores:

1. Reinhold Fleischhut, Dipl. Chim. en 55216 Ingelheim, Am Mühlborn 16.
2. Dr. Dieter Laudien, Dipl. Chim. en 55127 Mainz, Carl-Orff-Straße 11.



-presentados por la secretaria señora Ingrid May, con domicilio comercial en la Boehringer Ingelheim GmbH, quien a su vez se identificó con su licencia de conducción-.

Igualmente certifico, por haber examinado en la fecha el Registro de Comercio del Juzgado Municipal de Bingen:

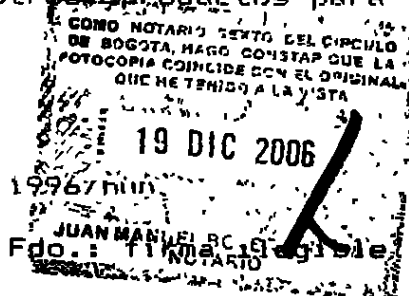
Que la firma Boehringer Vetmedica Ingelheim GmbH, domiciliada en Ingelheim am Rhein, fue inscrita bajo el No. HR B 1491 el 12 de junio de 1978 en el Registro de Comercio del Juzgado Municipal de Bingen y que los señores Reinhold Fleschhut y Dr. Dieter Laudien, están facultados para representar conjuntamente a la sociedad. Además certifico que el domicilio de la sociedad es Ingelheim am Rhein.

El objeto social es el desarrollo, producción y venta de preparados médico veterinarios y otros productos para la salud animal.

Ingelheim am Rhein, 2 de agosto de 1996/nm

(Hilo y oblea roja en relieve:)

El notario suplente - Ingelheim



El notario suplente

del notario de Ingelheim

Prof. Dr. Weirich

(dos sellos redondos en tinta del Tribunal Regional de Mainz y en
hojita adjunta)

910 E 1

Se certifica la autenticidad de la firma antecedente del Dr.
Scholl como notari suplente del Dr. Peter Wirth, notario suplente
del Prof. Dr. Weirich, notario de Ingelheim, y la del sello
oficial que la acompaña. Igualmente se certifica que el
mencionado notario estaba facultado para realizar ese acto
oficial.

Mainz, nueve de agosto de mil novecientos
noventa y seis

El Presidente del Tribunal Regional

(E) Fdo.: firma ilegible

(Dr. Hanns Paul Tutttenberg)

Costas

Derechos de legalización
(Valor:DM 5.000,-)

JVlostO del 26 de julio

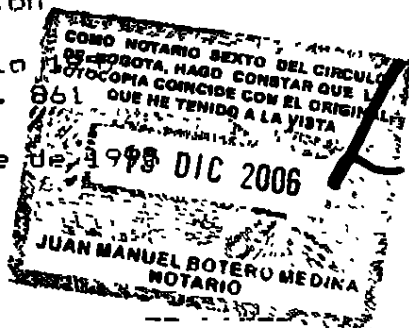
Gacetas Oficial I Pag. 861

DM 20,--

Mainz, 13 de diciembre de 1998

Fdo.: firma ilegible

Inspector



11

EN ESPAÑOL: La legalización de las firmas antecedentes por el Consulado de Colombia en Munich (Certificación) bajo el No. 131 del 23 de agosto de 1996, y por el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia bajo el No. 205408 del 6 de septiembre de 1996.

Pagados derechos y Fondo Rotatorio US\$ 106,--

ES TRADUCCION FIEL Y CUMPLETA, de la cual se deja copia en los archivos de estas oficinas para su confrontación.

Santafé de Bogotá, 10 de septiembre de 1996.

José Amier ant Le

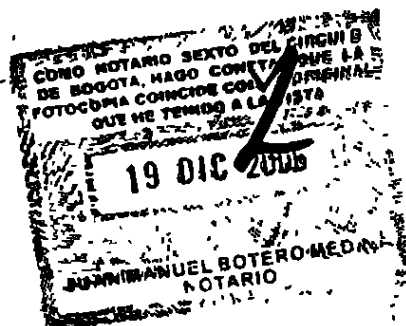
COMO NOTARIO SEXTO DE SANTAFE DE BOGOTA
HAGO CONSTAR QUE LA FIRMA DE _____

José Amier ant Le
C. C. _____

COINCIDE CON LA REGISTRADA POR EL (ELLOS)
EN ESTA NOTARIA..

16 SET. 1996

SANTAFE DE BOGOTA, D.C.



MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

La 3 de Diciembre de 2006

2006

De Hacerse

CUYA FIRMA APARECE

DOCUMENTO QUE SE

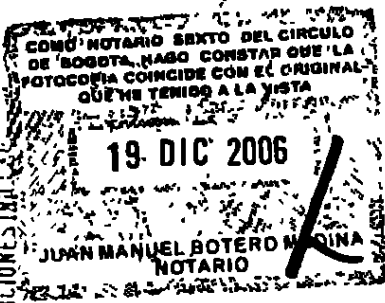
LAS FUNCIONES DE

NO SE ASUME

RESPONSABILIDAD

1110 SET 13/10/06

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTIAFF DE HOGNIA D.C.



12

CAVELIER

ABOGADOS

TELEFAX (57) (11) 2358850
CARLES CAVELEYES
TELEX 45479

EDIFICIO SISKI
CARRERA 49, No 72 35
BOGOTA 8, COLOMBIA

CORREO ELECTRONICO MUNDIAL CAVE
TELEFONO (57) (11) 2120100

Señor Jefe de la
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

Poderdante: BOEHRINGER INGELHEIM VETMEDICA GMBH

Poder conferido el: 02-08-96

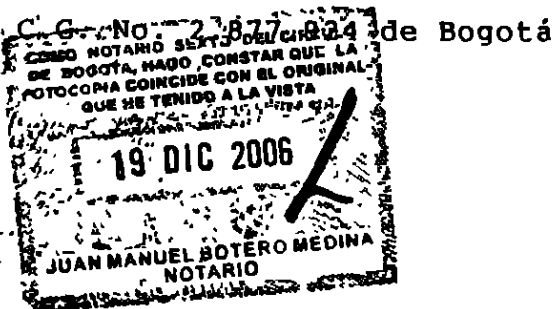
Yo, GERMAN CAVELIER, obrando en mi calidad de apoderado principal del poderdante arriba mencionado, atentamente manifiesto a Usted que sustituyo el poder que me ha sido conferido en la persona del doctor EMILIO FERRERO, Abogado con Tarjeta Profesional No. 31.929, con todas las facultades que me fueron conferidas.

Hago la anterior sustitución conforme al artículo 66 del Código de Procedimiento Civil ya que los otros sustitutos faltan en este momento.

Señor Jefe,

GERMAN CAVELIER

T.P.A. No. 832



Acepto:

EMILIO FERRERO

T.P.A. No 31.929

C.C. No. 438.019 de Usaquén

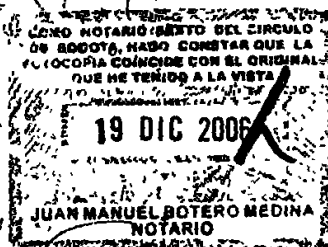
2e-780-2

~~Comptroller General~~

quien(es) exhibiere(n) la(s) - 6

$y \in (S_1 \cup S_2 \cup S_3) \cap \text{Int}(C)$

que la(s) llovizna(s) que
caen en la(s) zona(s) y que
se caen en la(s) zona(s).



CAVELIER**374**

ABOGADOS
EDIFICIO SISKI
 CARRERA 4a N° 72-35
 BOGOTÁ, 8 - COLOMBIA

CESION

Yo, (nosotros) abajo firmado (s)

1. **Gabriele FRITON**
2. **Ernst SALAMON**

Domiciliado(s)

en

1. **Dr.-Sieglitz-Str. 27, 55411 Bingen, Alemania**
2. **Kurpfalzstrasse 8, 55218 Ingelheim, Alemania**

Declaro(amos) bajo juramento ser único(s) y verdadero(s)
 inventor(es) de la invención *uso de meloxicam en*
medicina veterinaria para el tratamiento
de enfermedades inflamatorias dolorosas

declaro(amos) así mismo que cedo(emos) y transfiero(erimos), sin
 limitación, a favor de la sociedad

Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH

constituida y existente de conformidad con las leyes de

Alemania

domiciliada en **Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim,**
Alemania

todos los derechos inherentes a dicha invención y que la citada
 Compañía queda facultada para solicitar en su nombre la patente de
 invención correspondiente en la República de Colombia

ASSIGNMENT

I (we), the undersigned

1. **Gabriele FRITON**
2. **Ernst SALAMON**

of

1. **Dr.-Sieglitz-Str. 27, 55411 Bingen, Germany**
2. **Kurpfalzstrasse 8, 55218 Ingelheim, Germany**

state(s) under oath to be sole and true inventor(s) of the invention

**"Use of Meloxicam in Veterinary Medicine for the treatment
 of inflammatory painful diseases"**

state as well, that assign, without reservations or limitations in favour
 of **Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH**

a corporation constituted and existing in conformity with the laws of
Germany

domiciled in **Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim,**
Germany

all rights inherent to said invention and that the above mentioned
 company hereby is enabled to apply, in its name, for the corresponding
 patent invention, in the Republic of Colombia

Dado y firmado hoy/Given and signed this

October 25, 2006

en/in

Ingelheim

Firma/Signature

Gabriele Friton
 Gabriele FRITON

E. Salamon
 Ernst SALAMON

UR.Nr. 2152/2006

CERTIFICACIÓN NOTARIAL (INDIVIDUO)

A los 25 días del mes de septiembre
de 200 6 Ante mí, Notario Público de

compareció(eron) personalmente

a quien(es) doy fe de conocer y me consta que es(son) la(s)
persona(s) firmante(s) del documento que precede, y quien(es)
tiene(n) capacidad legal para otorgarlo

NOTARIAL CERTIFICATION (INDIVIDUAL)

On this 25th day of October
200 6 before me, a Notary ~~Public~~ of
Ingelheim

personally appeared Mrs. Gabriele Friton and
Mr. Ernst Salamon

to me known, and known to me to be the person(s) who executed
that foregoing document, and who ~~has~~ (have) legal capacity to
execute it

NOTARIO PÚBLICO-NOTARY PUBLIC

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

- 1 Country
This public document
- 2 has been signed by
3. acting in the capacity of
- 4 bears the seal/stamp of

Certified

5. at 6 the
- 7 by
- 8 No.
- 9 Seal/stamp 10. Signature

TRADUCCION OFICIAL No. 11663

de un documento escrito en Alemán, efectuada por Luz Arriaga de Herber, resolución del Ministerio de Justicia 599 del 6 de marzo 1978.-

Traducción de los sellos y autenticaciones en alemán que aparecen a continuación de un documento de Cesión, escrito en español e inglés, por medio del cual los señores

1. Gabriele FRITON
2. Ernst SALAMON

domiciliados en

1. Dr.-Sieglitz-Str. 27, 55411 Bingen, Alemania
2. Kurpfalzstrasse 8, 55218 Ingelheim, Alemania

declaran bajo juramento ser únicos y verdaderos inventores de la invención

„Uso de meloxicam en medicina veterinaria para el tratamiento de enfermedades inflamatorias dolorosas”

y declara así mismo que cede y transfiere sin limitación a favor de la sociedad Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH, constituida y existente de conformidad con las leyes de Alemania, domiciliada en Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim, Alemania, todos los derechos inherentes a dicha invención y que la citada compañía queda facultada para solicitar en su nombre la patente correspondiente en la República de Colombia. Hay dos firmas ilegibles de los mencionados señores. Dado y firmado el 25 de octubre de 2006 en Ingelheim, Alemania.

Sigue certificación notarial en inglés (individuo) de la firma antecedente el 25 de octubre de 2006 en Ingelheim bajo UR No. 2152/2006 por el notario de Ingelheim am Rhein, Alemania, Alfred Fuchs.- Hilo y oblea notarial

LUZ ARRIAGA DE HERBER
Traductora e Interpretación Oficial

Resolución No 599 Minjusticia

Costas

Derechos de legalización

Valor: 20.000,00 €

JVKostO del 26.7.1957

en combinación con Art. 45 KostO

Derechos: 18.00 €

Mainz, 26.10.06

Fdo.: firma ilegible

Inspectora oficial

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: República Federal de Alemania

Este documento público

2. Ha sido firmado por Alfred Fuchs

3. Actuando en calidad de notario

4. Lleva el sello oficial del notario de Ingelheim am Rhein, Alfred Fuchs

Certificado

5. en Mainz

6. el 26.10.06

7. por el Presidente del Tribunal Regional

8. bajo el No. 1542/2006

9. Sello

10. Firma

Tribunal Regional de Mainz

(Willi Kestel)

(sello redondo No. 15 – en tinta)

ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA, de la cual se deja copia en los archivos de estas oficinas para su confrontación.

Bogotá, 18 de noviembre de 2006.

C. 1854

LUZ ARRIAGA
TRADUCTORA
Resolución 1854
Ministerio de Justicia

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2006 NOV 21 P 2:10

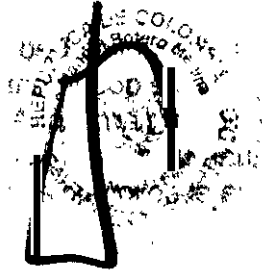
Jefe de LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

527258

La Firma aparece en el
DOCUMENTO DESEMPENA
LAS FUNCIONES INDICADAS

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE
BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA(S) FIRMA(S)
del Sr. Andres Forbes
COINCIDE(N) CON LA FIRMA REGISTRADA POR
EL (ELLOS) EN ESTA NOTARIA
SANTAFE DE BOGOTA. 21 NOV 2006



(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



17

(43) International Publication Date
5 January 2006 (05.01.2006)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2006/000306 A1

(51) International Patent Classification⁷: A61K 31/5415,
A61P 29/00

(21) International Application Number:
PCT/EP2005/006276

(22) International Filing Date: 11 June 2005 (11 06 2005)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
DE 10 2004 030 409 2
23 June 2004 (23 06 2004) DE

(71) Applicant (for all designated States except US):
BOEHRINGER INGELHEIM VETMEDICA GMBH
[DE/DE] Binger Strasse 173, 55216 INGELHEIM (DE)

(72) Inventors; and

(75) Inventor/Applicants (for US only): FRITON, Gabriele
[DE/DE], Erlenstrasse 26, 73540 HEUBACH (DE)
SALAMON, Ernst [DE/DE], Kurpialenstr. 8, 55218
INGELHEIM (DE)

(74) Common Representative: BOEHRINGER INGEL-
HEIM VETMEDICA GMBH, Binger Strasse 173,
55216 INGELHEIM (DE)

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AF AG AI AM
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN,
CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EG, ES, FI,
GB, GD, GE, GH, GM, HN, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA,
MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ,
OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SI,
SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC,
VN, YU, ZA, ZM, ZW

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO,
SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN,
GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

Published:
— with international search report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guide-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette

(54) Title: USE OF MELOXICAM IN VETERINARY MEDICINE FOR THE TREATMENT OF INFLAMMATORY PAINFUL
DISEASES

(57) Abstract: The invention is directed to the use of a formulation containing meloxicam or a pharmacologically acceptable
meloxicam salt of an organic or inorganic base and one or more vehicles for preparing a veterinary medical composition having
analgesic efficacy for the treatment of inflammatory painful diseases, particularly for the treatment of mild or moderate mastitis
cases. The treatment leads to an effective long lasting reduction of a hypersensitive state associated with inflammatory pain in mild
or moderate mastitis cases, particularly chronic states thereof

WO 2006/000306 A1

USE OF MELOXICAM IN VETERINARY MEDICINE FOR THE TREATMENT OF INFLAMMATORY PAINFUL DISEASES

5 FIELD OF THE INVENTION

The present invention is directed to the novel use of meloxicam in veterinary medicine, especially for the treatment of painful conditions in mild and moderate bovine mastitis cases.

10

BACKGROUND OF THE INVENTION

Mastitis is one of the most important diseases in dairy cattle and a serious cause of loss to the world's dairy industries. The US National Mastitis Council
15 (NMC) estimates that annual losses to the dairy industry amount to US \$ 1.8 to 2 billion or US \$ 185 to 200 per cow. Losses due to discarded milk alone are thought to amount to US \$ 1 billion. Up to 50% of all dairy cattle are thought to be affected by mastitis. Besides significant economic losses, mastitis affects cow welfare

20

Mastitis is an inflammation of the mammary gland and results in significant losses to dairy industry due to production decrease or increased culling rates. Mastitis-causing pathogens can be divided into contagious pathogens that are associated with the udder (i.e. *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus*
25 *agalactiae*, and *Streptococcus dysgalactiae*) and environmental pathogens that are present in a cow's environment (coliform bacteria and streptococci other than *Streptococcus agalactiae*, and coagulase-negative staphylococci).

Infection may be clinically obvious with severe signs of illness in acute mastitis
30 cases or depending on chronic clinical or subclinical mastitis cases associated with mild up to moderate general signs and/or mild up to obvious local inflammatory signs. General clinical signs refer to increased rectal temperature

(up to high fever) and severe deterioration in a cow's general state of health (no or reduced feed intake, impaired general condition). Local clinical signs include changes in macroscopic milk quality associated with typical inflammatory reactions of the affected quarter (red, swollen, warm and painful). Both acute and chronic mastitis lead to reduced milk production. Additionally, in acute mastitis cases with severe local inflammatory signs it is well recognized that this disease affects animal's performance and wellbeing.

Most important for milk production loss is chronic mastitis due to the chronic and irreversible tissue damage. The extent of udder infection in a dairy cow is usually assessed through measuring the number of somatic cells present in milk.

Recognition, alleviation and control of pain and stress are central to ensuring good welfare in food producing animals. Conditions such as mastitis and lameness in cows are highly prevalent and of significant welfare concern. Inflammation induces alterations in nociceptive information processing which may have serious consequences for the animal.

Allodynia (perception of innocuous stimuli as noxious) and hyperalgesia (exaggerated response to noxious stimuli) are the common denominators of inflammatory pain. The duration of this hypersensitized state may long outlast the inflammatory stimulus and resolution of clinical signs, which has serious implications for welfare.

Work in cattle with acute lameness has documented hyperalgesia (Whay HR, Waterman AE, Webster AJ, O'Brien JK., 1998, "The influence of lesion type on the duration of hyperalgesia associated with hind limblameness in dairy cattle". Vet J. 1998 Jul; 156(1), P 23-29), which outlasted clinical resolution of the disease, while preliminary studies in dairy cows with acute mastitis (mild or moderate) indicated that abnormal pain processing was present for up to 40 days (Fitzpatrick and Nolan, unpublished observations). Mastitis is an inflammatory disease likely to induce pain; indeed bradykinin, a hyperalgesic

20

mediator, has been detected in milk from cases of clinical and subclinical mastitis in cows (Eshraghi HR, Zeitlin IJ, Fitzpatrick JL, Tement H, Logue D, 1999, "The release of bradykinin in bovine mastitis". Life Sci; 64(18). P.1675-1687).

5

Antibiotics are commonly used for treatment and prevention of infections of the udder and various products are available. Antibiotics are usually administered by intramammary injection and in severe cases of infection, they may be administered parenterally in addition. Intramammary preparations are supplied

10 in disposable single-use syringes or tubes.

It is further known that Inflammation induces alterations in normal pain information processing, which may have serious consequences for the animal and which may be measured as hyperalgesia: an exaggerated response to

15 noxious stimuli. In order to reduce local inflammatory conditions (anti-inflammatory including reduction of swelling, redness, heat, pain and loss of function), steroidal anti-inflammatory drugs (SAID) are well established in being used in combination with antibiotics intramammarily. Furthermore, SAIDs can be administered systemically in combination with parenteral and/or

20 intramammary antibiotic therapy.

Recently, the value of NSAIDs (non-steroidal anti-inflammatory drugs) in mastitis therapy, particularly in acute clinical mastitis cases, became of great importance, because NSAIDs have no immunosuppressive effect in comparison

25 to SAIDs and they show proven efficacy in reduction of inflammation (anti-inflammatory), pain (analgesic), body temperature (anti-pyretic) and endotoxin associated clinical signs.

Currently there are several NSAIDs commercially available for cattle and

30 licensed in several countries within the EU for being used in acute mastitis cases i.e. flunixin meglumine (Finadyne® Injection, Schering-Plough Animal Health), ketoprofen (Ketofen® 10%, Merial), meloxicam (Metacam®, Boehringer

Ingelheim) and tolfenamid acid (Tolfedine[®], Vetoquinol). All products are licensed for being administered parenterally; in some countries they are licensed for being used in dairy cows for the indication "as adjunctive therapy to antibiotics in acute clinical mastitis".

5

NSAIDs are well recognized for relief of pain in the acute outbreak of diseases; however their value in chronic states of diseases is not evaluated for food producing animals. NSAIDs up to now known in prior art are not licensed for the treatment of painful conditions present in mild and moderate mastitis cases. For example the NSAID flunixin meglumine (Finadyne[®] Injection, Schering-Plough Animal Health) did not achieve a long lasting analgesic activity when administered intramammarily in dairy cows (Fitzpatrick et al, 1998, "Recognizing and controlling pain and inflammation in mastitis", Proc. British Mastitis Conference, P. 34-44).

15

Currently there is no NSAID available on the market for the treatment of moderate up to mild mastitis cases with slightly increased rectal temperature as single general sign of illness and obvious up to mild local inflammatory signs i.e. slight swelling of the gland and changed milk quality with either clots in milk and/or increased somatic cell counts.

20

Furthermore, the known prior art directed to the pharmaceutical use or the properties of the known NSAID meloxicam (Metacam[®]) is related to different aspects:

25

EP-A-0 002 482 shows, inter alia, the example of a 2.0 % injectable solution of meloxicam consisting of the meglumine salt of the active substance, sodium chloride and water.

30

EP-A-0 945 134 discloses the pH-dependent solubility characteristics of meloxicam and its salts, i.e. the sodium salt, the ammonium salt and the meglumine salt, in aqueous solution.

22

WO 99/59634 A1 describes an eye drop solution containing 0.5% meloxicam.

Further, a commercially available 0.5% meloxicam solution is used in small
5 animals such as dogs, heifers and calves for example to treat respiratory
diseases and inflammation.

WO 03/049733 describes a highly concentrated stable meloxicam solution for
needleless injection containing from 35 to 100 mg/ml of dissolved meloxicam
10 salt and one or more suitable additives for treating respiratory diseases and
inflammation in mammals.

Finally, WO 01/97813 A2 describes aqueous cyclodextrin-free solutions of
meloxicam for parenteral or oral administration which contain a
15 pharmacologically acceptable meloxicam salt of an organic or inorganic base
and one or more excipients characterised in that the content of dissolved
meloxicam salt is more than 10 mg/ml.

Although the meloxicam formulations described in WO 03/049733 and WO
20 01/97813 A2 should be used in a pharmaceutical composition for treating pain,
besides treating inflammation, fever and respiratory complaints in large farm
animals, such an efficacy to relief pain is clearly limited to acute mastitis cases.
Furthermore, at that time, it was not possible to determine whether animals do
feel pain in mastitis cases or if a pharmaceutical composition has an efficacy to
25 alleviate the pain of the animals. A possibility for the recognition and
assessment of pain in mastitis in dairy cows has been found recently. Therefore,
a novel improved method is now available to determine if the animals feel pain
("Preliminary results of a study on pain assessment in clinical mastitis in dairy
cows", M. H. Milne, A. M. Nolan, P. J. Cripps and J. L. Fitzpatrick, Proceedings
30 of the British Mastitis Conference (2003) Garstang, p. 117-119).

Said method for the assessment of painful conditions i.e. inflammatory chronic

pain in food producing animals was developed and validated by using a mechanical device system. The method was established in dairy cows suffering from mild and moderate mastitis cases and validated. Surprisingly, cows suffering from mild to moderate mastitis cases suffer from painful conditions, which need, under animal welfare aspects, to be prevented and treated.

Therefore, it is an object of the present invention to provide a pharmaceutical composition for the treatment of inflammatory painful diseases, particularly mild and moderate mastitis cases, especially chronic states of diseases. The composition should also allow a treatment to be conducted systemically or locally as adjunct to antibiotics.

DESCRIPTION OF THE INVENTION

Surprisingly, it has been found that a meloxicam formulation may be used for the treatment of painful conditions in animals. Therefore, the present invention provides the use of a formulation containing meloxicam or a pharmacologically acceptable meloxicam salt of an organic or inorganic base, one or more vehicles, and optionally one or more suitable additives, for preparing a veterinary medical composition having analgesic efficacy for the treatment of an inflammatory painful disease, particularly mild and/or moderate mastitis cases, especially chronic states thereof, in order to ameliorate hypersensitive states/inflammatory hyperalgesia related to local (chronic) inflammatory pain in the udder and particularly to relief pain.

Until now, the use of the meloxicam containing formulation according to the present invention has not been described for the application in mild and moderate mastitis cases but especially for acute mastitis cases. However about 70% of the mastitis cases are chronically.

The recognition, alleviation and control of pain have been found to be important to ensure good welfare in animals. Therefore, as already mentioned, dairy cows



were studied to assess pain associated with moderate or mild mastitis. Based on the above-mentioned study directed to the newly established method for the measurement of pain in food producing animals a clinical field study was used to investigate - besides painful chronic conditions in cows with mild and moderate mastitis - the analgesic efficacy and long duration of action of meloxicam. In said clinical field study meloxicam was administered only once as adjunct to intramammary antibiotic therapy and was compared to a second group where animals received re-treatments with meloxicam after 3 and 6 days. A third group received the antibiotic stand alone therapy.

Surprisingly, the analgesic efficacy of a single administration of meloxicam showed comparable results to multiple administration of meloxicam. Therefore, the clinical field study including cows suffering from mild up to moderate mastitis cases, confirmed the analgesic efficacy of meloxicam with the new established and validated method for pain assessment and the results indicated that a single treatment with meloxicam achieved a long lasting analgesic efficacy. On the contrary, the antibiotic stand alone therapy did not ameliorate the painful condition of animals showing a significant difference to meloxicam treatment groups.

The analgesic effect was observed to occur very quickly and a single administration has a long lasting effect over several days resulting in a tremendous improvement of the wellbeing of the ill animals.

These investigations were conducted the first time in this indication area using meloxicam. Although a few prior art documents mention the treatment of pain with meloxicam formulations, a teaching which was not feasible or reproducible, the now developed method allows at the first time to determine and evaluate such an effect.

The other licensed NSAIDs which are parenterally administered are less likely to be used in chronic mild and moderate mastitis cases due to their either weak

25 25

analgesic efficacy and/or due to the short duration of action (below 12 hours).

The latter would require additional re-treatments in short time intervals which is unlikely to be attractive to be used in food producing animals. The pharmaco-economic benefit for drug use would not be justified. In contrast, meloxicam
5 offers unique benefits due to its long lasting duration of activity in cattle. The use of the meloxicam formulation of the invention in cows with mild and moderate mastitis cases leads to a decrease of the local inflammation symptoms (including a decrease of somatic cell counts in milk), a clinical
10 improvement as well as a reduction of the concentration of the inflammatory mediators and long lasting pain relief, which contributes to animal welfare.

In the frame of the present invention the expression "mild and moderate mastitis cases" corresponds to differing grades of mastitis severity. Mild and moderate
15 mastitis disease shows an alleviated course of disease compared with the acute mastitis and should be understood in the sense that the mastitis infection is either clinically obvious with less severe signs of illness than in acute mastitis cases or rather subclinically with practically no or hardly obvious clinical signs. If such a subclinical mastitis is not treated a chronical mastitis will occur by-and-
20 by having a clinical picture which is milder than an acute mastitis.

A rough rule of thumb is that average heart rates, respiratory rates and rectal temperatures are higher in cows with moderate mastitis compared to cows with mild mastitis and compared to normal cows. According to the above-mentioned
25 studies (prior art study: "Preliminary results of a study on pain assessment in clinical mastitis in dairy cows", M. H. Milne et al., *ibid.*, and clinical field study of the present invention) mastitis is further classed as 'mild' when there are changes in milk appearance i.e. increase in somatic cell count with or without flakes or clots, but the udder is normal, and 'moderate' when there are changes
30 in milk appearance and the udder is hot, swollen or painful to touch, but the cows are not 'unwell' and/or no systemic antibiotic therapy is required. The elaborated method of the study on pain assessment also allows to assign

borderline cases of the mastitis disease symptoms related with average heart rates, respiratory rates and rectal temperatures either to moderate or mild mastitis (poster to the above paper presented at the British Mastitis Conference (2003)) Such definitions shall also apply for the present invention.

5

Therefore, the results of the clinical study according to the present invention indicates that meloxicam is beneficial in analgesic therapy of mild or moderate mastitis in dairy cows, the treatment with meloxicam has a significant effect and a single treatment with meloxicam achieves a long lasting analgesic efficacy.

10

The formulation according to the present invention may contain meloxicam or meloxicam salt in a concentration of 10-30 mg/ml, preferably 12-25 mg/ml, more preferably 16-23 mg/ml, particularly preferably 18-22 mg/ml, especially 20 mg/ml. It is particularly preferred if the content of dissolved meloxicam salt is less than 35 mg/ml.

15

The meloxicam containing formulation used in the present invention may contain, in addition to meloxicam or a meloxicam salt, one or more vehicles and optionally one or more additives. Depending from the vehicle the other additives are selected accordingly. The vehicle may be selected from water and/or oil to result in an aqueous or oily system; intermediate systems are also possible. The term „aqueous system” or “oily system” according to the present invention should be understood that the main part of the vehicle is derived from water or oil. The „vehicle” should be understood to be the medium or carrier which essentially disperses the active substance, i.e. the meloxicam or salt thereof, and the additives, if present, such that a formulation is formed.

20

25

30

The formulation used according to the present invention may be a liquid system such as an aqueous solution, a hydrogel, an emulsion such as a microemulsion, an oil-in-water emulsion or a water-in-oil emulsion, or a suspension or the like. In the frame of the present invention the expression „solution” should be understood to comprise dispersed systems as well as true solutions and

27

intermediate states. The formulation may further be a semi-solid or semi-liquid system such as a cream or an ointment, or a gaseous system such as a spray.

5 If an aqueous system is selected the meloxicam is preferably used in the form of a salt. The meloxicam salt used according to the present invention may be the meglumine, sodium, potassium or ammonium salt, preferably may be mentioned the meloxicam meglumine salt.

10 The meglumine concentration may be from 12.5 to 16.5 mg/ml, preferably 13-16 mg/ml, more preferably 13.5-15.5 mg/ml, most preferably 14-15 mg/ml, especially about 14 mg/ml. The possible sodium, potassium and ammonium concentrations are calculated accordingly.

15 Meglumine and meloxicam may be used in a molar ratio of from 9:8 to 12:8, preferably in a molar ratio of 11:8, but especially in a molar ratio of 10:8.

The additives used may be any of those which are permitted under the drug licensing laws and known from the prior art, but exemplary mentioned additives may be buffers, solubilisers, gelling agents, viscosity enhancers, preservatives, 20 oils, antioxidants, emulsifiers, foam forming agents, isotonic agents, a propellant gas and/or thickeners. Other suitable additives are for example citric acid, lecithin, gluconic acid, tartaric acid, phosphoric acid, and EDTA or the alkali metal salts thereof, preferably tartaric acid and EDTA or the alkali metal salts thereof, particularly disodium EDTA.

25 In an aqueous medium it is advantageous if the additives are selected from the group consisting of small concentrations of solubiliser, a preservative, a buffer substance for achieving the optimum pH range and optionally other additives. The system may for example optionally contain a suitable gelling agent and/or 30 viscosity enhancer leading to a viscous aqueous solution or a hydrogel. Suitable systems can be sterile viscous aqueous solutions or hydrogels, sterile emulsions (e.g. oil-in-water), or sterile oily suspensions.

If an oily system is selected the additives may preferably be selected from one or more oils, one or more antioxidants and optionally one or more thickeners. It is a matter of course that also other additives may be present.

5

The additives being present in the formulation will be described hereinafter in detail.

As solubilisers may be used any known solubiliser suitable in the veterinary medical sector, for example polyethyleneglycols, polyoxyethylene-polyoxypropylene copolymers (e.g. poloxamer 188), glycofurol, arginine, lysine, castor oil, propyleneglycol, solketal, polysorbate, glycerol, sorbitol, mannitol, xylitol, polyvinylpyrrolidone, lecithin, cholesterol, 12-hydroxystearic acid-PEG660-ester, propyleneglycol monostearate, polyoxy-40-hydrogenated castor oil, polyoxyl-10-oleyl-ether, polyoxyl-20-cetostearyl ether and polyoxyl-40-stearate or a mixture of sorbitol, mannitol and xylitol. Preferred are polyethyleneglycols, polyoxyethylene-polyoxypropylene copolymers, glycofurol, polyvinylpyrrolidone, lecithin, cholesterol, 12-hydroxystearic acid-PEG660-esters, propyleneglycol monostearate, polyoxy-40-hydrogenated castor oil, polyoxyl-10-oleyl-ether, polyoxyl-20-cetostearyl ether and polyoxyl-40-stearate. Particularly preferred are polyethyleneglycols, glycofurol and polyoxyethylene-polyoxypropylene-copolymers, but especially polyethyleneglycols (e.g. Macrogol 300) and polyoxyethylene-polyoxypropylene copolymers (e.g. Poloxamer 188).

25 The concentration of the solubilisers may be in the range from 20-200 mg/ml, preferably 30-150 mg/ml, more preferably 40-130 mg/ml, most preferably 50-120 mg/ml, especially 70-100 mg/ml.

Any preservatives known for use in the pharmaceutical field may be used, for example, ethanol, benzoic acid and the sodium or potassium salts thereof, sorbic acid and the sodium or potassium salts thereof, chlorobutanol, benzyl alcohol, phenylethanol, phenylmercury nitrate, methyl, ethyl, propyl or butyl-p-

30

29

hydroxybenzoates, phenol, m-cresol, p-chloro-m-cresol or benzalkonium chloride. Preferred are ethanol, benzoic acid and the sodium or potassium salts thereof, sorbic acid and the sodium or potassium salts thereof, chlorobutanol, benzylalcohol, phenylethanol and methyl, ethyl, propyl or butyl p-
5 hydroxybenzoates, but particularly preferred are ethanol, benzoic acid and the sodium or potassium salts thereof, sorbic acid and the sodium or potassium salts thereof, but especially ethanol.

The concentration of the preservative ethanol may be in the range from 100-200
10 mg/ml, preferably 120-180 mg/ml, more preferably about 150 mg/ml.

The concentration of the preservatives benzoic acid and the sodium or potassium salts thereof, sorbic acid and the sodium or potassium salts thereof, chlorobutanol, benzyl alcohol, phenylethanol, phenol, m-kresol and p-chloro-m-
15 kresol may be in the range from 0.5-50 mg/ml, preferably 1-10 mg/ml, more preferably 3-5 mg/ml.

The concentration of the preservatives benzalkonium chloride, phenylmercury-nitrate and methyl, ethyl, propyl or butyl-p-hydroxybenozates may be in the
20 range from 0.01-4 mg/ml, preferably 0.02-3 mg/ml, more preferably 0.1-0.5 mg/ml.

It may be advantageous if the formulation containing an aqueous medium according to the invention has a pH value in the alkaline range. Then, the pH
25 value may be adjusted in the range from about 8 to about 10, preferably from about 8.5 to about 9, more preferably a pH from about 8.7 to about 8.9, particularly about 8.8. However, also a pH value in the acidic range may be possible but an alkaline pH range is particularly preferred. In the more alkaline region the meloxicam containing formulation tends preferably to be a true
30 aqueous solution whereas in the more acidic region it tends rather to be a suspension.

Therefore, the buffer system used to achieve a pH value of from about 8 to about 10 may be, for example, glycine, a mixture of glycine and HCl, a mixture of glycine and sodium hydroxide solution, and the sodium and potassium salts thereof, a mixture of potassium hydrogen phthalate and hydrochloric acid, a mixture of potassium hydrogen phthalate and sodium hydroxide solution or a mixture of glutamic acid and glutamate. Glycine, a mixture of glycine and HCl and a mixture of glycine/sodium hydroxide solution, especially glycine, are particularly preferred.

- 10 The concentration of the buffer substances may be from 4 to 50 mg/ml, preferably from 5 to 20 mg/ml, more preferably from 8 to 10 mg/ml.

The concentration of the other additives mentioned above, i.e. EDTA, citric acid, lecithin, gluconic acid, tartaric acid and phosphoric acid or the salts thereof may be in the range from 0.2-3 mg/ml, preferably 0.3-2.5 mg/ml, more preferably 0.5-2 mg/ml, most preferably 0.6-1.5 mg/ml, and in particular 0.7-1.0 mg/ml.

One preferred formulation of the invention contains, in addition to the meglumine or sodium salt of the meloxicam, polyethyleneglycols, glycofurool and/or polyoxyethylene-polyoxypropylene copolymers, but particularly polyethyleneglycols (e.g. Macrogol 300) and/or polyoxyethylene-polyoxypropylene copolymers (e.g. Poloxamer 188) as solubiliser, ethanol, benzoic acid and the sodium or potassium salts thereof or sorbic acid and the sodium or potassium salts thereof, but particularly ethanol, as preservative, and glycine, a mixture of glycine/HCl or a mixture of glycine/sodium hydroxide solution, but preferably glycine, as buffer and optionally disodium EDTA as an additional additive.

In the formulation according to the invention, meloxicam and the other additives, particularly disodium EDTA, may be present in a weight ratio of from 25:1 to 15:1, preferably from 24:1 to 16:1, preferably from 23:1 to 17:1, more preferably from 22:1 to 18:1, most preferably from 21:1 to 19:1, in particular about 20:1.

In the oily system suitable oily components are any of the active substances known from the prior art for the preparation of pharmaceuticals, such as, for example, vegetable oils, in particular, e.g. cotton seed oil, groundnut oil, maize
5 oil, rapeseed oil, sesame oil and soya oil, or triglycerides of moderate chain length, e.g. fractionated coconut oil, or isopropylmyristate, -palmitate or mineral oils or ethyloleate or mixtures thereof. Preferred oils may be selected from vegetable oils, such as corn seed oil, sesame oil, and peanut oil.

10 The antioxidants used in oily systems may be any of the antioxidants known from the prior art, preferably sesamol, alpha-tocopherol (vitamin E), butylhydroxytoluene (BHT) or butylhydroxyanisole (BELA).

The use of thickeners like e.g. aluminium monostearate, hydrogenated castor
15 oil, carboxymethyl cellulose or salts thereof can be suitable as well.

Emulsifiers may be present, if desired. The preferred emulsifiers used, apart from the emulsifiers known from the prior art, include polyoxyethylene derivatives of castor oil or polyoxyethylene alkylethers.

20

If the application form selected requires a foam-forming agent, it may be used any of those which are permitted under the drug licensing laws and known from the prior art, preferably polyoxyethylene sorbitanesters of various fatty acids (polysorbates).

25

Suitable propellant gases which may be used are all those which are licensed for use in the medical field and those which are known from the prior art, e.g. CO₂, N₂O, N₂, propane/butane mixtures, isobutane, chloropentafluoroethane (CClF₂-CF₃), octafluorocyclobutane (C₄F₈).

30

It is a matter of course that all generally used additives known and accepted for pharmaceutical application may be present in the formulations of the present invention in the usual amounts.

- 5 Aqueous based formulations for the preparation of a veterinary medical composition will now be illustrated by the Examples. However, it is expressly pointed out that the Examples are intended solely as an illustration and should not be regarded as restricting the invention.

10

Examples

In the following Examples 1 to 3 formulations according to the invention were prepared for intramammary use (in accordance with the requirements of Ph.

- 15 Eur.) containing meloxicam or meloxicam salt in an aqueous or oily system. The formulations are listed in the following tables 1 to 3.

Example 1:

- 20 Formulation 1 of the invention was prepared in form of an injector solution.

Table 1

ingredient	g/100 ml
Meloxicam	0.500
Meglumine	0.3125
Glycofurol	10.000
Poloxamer 188	5.000
Ethanol	15.000
Sodium chloride	0.600
Glycine	0.500

Sodium hydroxide	q.s. to give pH 8.7
Water for injection	ad 100 ml

Example 2:

Formulation 2 of the invention was prepared in form of an injector solution.

5

Table 2

ingredient	g/100 ml
Meloxicam	0.500
Meglumine	0.3125
Glycofurol	10.000
Poloxamer 188	5.000
Carboxymethylcellulose Sodium	5.000
Ethanol	15.000
Sodium chloride	0.600
Glycine	0.500
Sodium hydroxide	q.s. to give pH 8.7
Water for Injection	ad 100 ml

...

10 **Example 3:**

Formulation 3 of the invention was prepared in form of an oily suspension.

Table 3

ingredient	g/100 ml
Meloxicam	2.000
Aluminium monostearate	2.000
Alpha Tocopherol	0.050

34

Sesame Oil	ad 100 ml
------------	-----------

In the following Examples 4 to 8 formulations according to the invention were prepared for oral or parental use containing meloxicam or meloxicam salt. The
5 formulations are listed in the following tables 4 to 8.

35

Table 4

Example 4: 2% Meloxicam Solution	
Component	Amount (g/L)
Meloxicam	20.0
Meglumine	14.0
Macrogol 300 ¹	150.0
Poloxamer 188 ²	50.0
Ethanol	150.0
Glycine	5.0
EDTA-Na	1.0
1M HCl	q.s. ad pH 8.8
1M NaOH	q.s. ad pH 8.8
Water for injections	ad 1000 mL
Legend: ¹ obtainable from Brenntag, Plochingen, Germany; and ² obtainable from C.H. Erbsloeh, Krefeld, Germany	

5 Method:

20 g of meloxicam are dissolved in 500 mL of an aqueous meglumine solution (14g/500 mL) at 90°C. The other excipients are added one after another to the solution according to the recipe given above. A pH of 8.8 is then achieved using 1M hydrochloric acid and 1M sodium hydroxide solution. Water is added
10 to the solution until a volume of 1 liter is obtained.

Table 5

Example 5: 2% Meloxicam Solution	
Component	Amount (g/L)
Meloxicam	20.0
Meglumine	12.5
PEG 400	100.0
Poloxamer	50.0
Ethanol	150.0
Glycine	5.0
EDTA-Na	1.0
1M HCl	q.s. ad pH 8.8
1M NaOH	q.s. ad pH 8.8
Water for injections	ad 1000 mL

5 Method:

20g of meloxicam are dissolved in 500 mL of an aqueous meglumine solution (12.5g/500 mL) at 90°C. The other excipients are added one after another to the solution according to the recipe given above. A pH of 8.8 is then achieved using 1M hydrochloric acid or 1M sodium hydroxide solution. Water is added to

10 the solution until a volume of 1 liter is obtained.

Table 6

Example 6: 2.5% Meloxicam Solution	
Component	Amount (g/L)
Meloxicam	25.0
Meglumine	17.5
PEG 300	150.0
Poloxamer	50.0
Ethanol	150.0
Glycine	5.0
EDTA-Na	1.0
1M HCl	q.s. ad pH 8.8
1M NaOH	q.s. ad pH 8.8
Water for injections	ad 1000 mL

5 Method:

25g of meloxicam are dissolved in 500 mL of an aqueous meglumine solution (17.5g/500 mL) at 90°C. The other excipients are added one after another to the solution according to the recipe given above. A pH of 8.8 is then achieved using 1M hydrochloric acid or 1M sodium hydroxide solution. Water is added to

10 the solution until a volume of 1 liter is obtained.

Table 7

Example 7: 1.5% Meloxicam Solution	
Component	Amount (g/L)
Meloxicam	15.0
Meglumine	10.5
PEG 300	100.0
Poloxamer	50.0
Ethanol	150.0
Glycine	5.0
EDTA-Na	1.0
1M HCl	q.s. ad pH 8.8
1M NaOH	q.s. ad pH 8.8
Water for injections	ad 1000 mL

5 Method:

15g of meloxicam are dissolved in 500 mL of an aqueous meglumine solution (10.5 g/500 mL) at 90°C. The other excipients are added one after another to the solution according to the recipe given above. A pH of 8.8 is then achieved using 1M hydrochloric acid or 1M sodium hydroxide solution. Water is added to
10 the solution until a volume of 1 liter is obtained.

39

Table 8

Example 8: 2% Meloxicam Solution	
Component	Amount (g/L)
Meloxicam	20.0
Meglumine	14.0
PEG 300	150.0
Poloxamer	50.0
p-Chloro-m-cresol	2.0
Glycine	5.0
EDTA-Na	1.0
1M HCl	q.s. ad pH 8.8
1M NaOH	q.s. ad pH 8.8
Water for injections	ad 1000 mL

5 Method:

20 g of meloxicam are dissolved in 500 mL of an aqueous meglumine solution (14g/500 mL) at 90°C. The other excipients are added one after another to the solution according to the recipe given above. A pH of 8.8 is then achieved using 1M hydrochloric acid or 1M sodium hydroxide solution. Water is added to
10 the solution until a volume of 1 liter is obtained.

● The formulation used according to the invention is suitable for preparing a veterinary composition having analgesic effects, particularly for treating mild
15 and moderate mastitis cases. It is suitable for treating mammals, particularly working animals or farm animals. The treatment may be given in conjunction with antibiotic therapy administered systematically and/or locally. It is possible to treat large farm animals with a meloxicam formulation suitable for treating farm animals up to 750 kg in weight. It is preferred that the pharmaceutical

40

composition is used in form of a solution which is free from particles, particularly in case of parenteral administration

5 Since one single dose may be sufficient, the dosage of the formulation according to the invention should correspond to 0.2 to 1.0 mg of active substance per kg of bodyweight, preferably 0.3 to 0.8 mg/kg of bodyweight, more preferably 0.4 to 0.7 mg/kg of bodyweight, particularly preferably 0.4 to 0.6 mg/kg of bodyweight, especially about 0.5 mg/kg of bodyweight.

10 The formulation according to the invention may be prepared using the methods of preparing formulations known from the literature. For example, the appropriate additives may be added to a meloxicam/meloxicam salt preparation.

15 The meloxicam containing formulation of the invention may be administered in the form of creams, ointments, lotions, gels, water-in-oil or oil-in-water emulsions, aerosol foams, solutions or suspensions for example on the basis of water, ethanol or a mixture thereof. Particularly preferred are any kind of injector and injection formulations, e.g. such as intracutaneous or subcutaneous
20 needleless injection or injector formulations with a blunt needle for intramammary injection or ready to use syringes, or injection formulations for parenteral application, such as i.v. or i.m. injection. The preparation of pharmaceutical forms of this kind is well-known per se from the prior art.

25 Already known or licensed meloxicam formulations, such as solutions for injection available on the market, may be used. Due to the long duration of action of meloxicam in cattle, preferably a single treatment will provide a long lasting analgesic efficacy, which contributes to animal wellbeing. Therefore, a single treatment such as a single shot or single dose may provide a long lasting reduction of the hypersensitive states/inflammatory hyperalgesia i.e. painful
30 conditions related to mild and moderate mastitis cases. A single administration of the veterinary medical composition is preferably sufficient for the treatment of an inflammatory painful disease, in particularly reduction of local inflammatory

41

signs in the affected quarter i.e. reduction of swelling, redness, heat, pain and restore normal functions (normal milk production combined with decrease of the somatic cell counts), and should be understood in that treatment with one dose of the formulation reduces the above mentioned local inflammatory signs and restores normal behavioural responses to pain stimuli fast, efficacious and long lasting.

The requirements imposed on an active substance containing formulation includes inter alia small volumes or amounts to be administered, the possibility of weight-related dosage and maximum possible flexibility in the number of actuation processes per treatment unit. Accordingly, injection volumes of 50 μ l per actuation, for example, are technically feasible. For this purpose, as described in DE 100 10123 A1, a sterile solution may be transferred under aseptic conditions into a sterile cartridge which is then inserted in the metering system.

The formulation used according to the present invention makes it possible for the animal keeper himself to administer the sterile formulation to the animal. The formulation of the present invention is preferably prepared for administration by parenteral or intramammary route. Therefore, the formulation may be administered systemically through the parenteral route, i.e. the active substance occurs in the blood of the animal or it may be administered locally through the intramammary route, i.e. the active substance is applied directly on or into the affected site (udder).

Preferably use is made of an injection formulation which is known per se by the skilled person. The injection formulation is preferably selected from the above-mentioned aqueous system.

Preferably used are also injector formulations. An injector comprises means which allow to inject the formulation intramammary, i.e. through the streak canal into the udder, with the formulation being present in a casing, reservoir, phiole,

42 42

syringe or tube or the like, which may be disposable and provided for a single-use, containing a delivery system such as a suitable opening, channel or a blunt needle. This form of intramammary application may achieve a good distribution in the target organ together with an increase in the activity. The injector formulation is preferably selected from the above-mentioned oily or aqueous system.

The usual shelf-life of the formulation after opening is about several weeks or more at ambient temperature. The shelf-life of the formulation in the sealed original packaging may be up to one or several months or more. The formulation was found to be stable even when subjected to the process of final sterilisation.

The advantages of the present invention are manifold:

- 15 A new method for the assessment of painful conditions in food producing animals has made it possible to treat cows suffering from mild to moderate mastitis cases. A clinical field study based on said method shows the analgesic efficacy of meloxicam and confirms results which indicate that a single treatment with meloxicam formulation achieves a long lasting analgesic efficacy.
- 20 The analgesic effect is observed to occur very quickly. A single administration has a long lasting effect over several days resulting in a tremendous improvement of the wellbeing of the ill animals whereas a potent and rapid alleviation of pain is observed.
- 25 Therefore, the meloxicam formulation may be used for the treatment of mild and moderate mastitis cases. The treatment leads to an effective long lasting reduction of a hypersensitive state associated with inflammatory pain in mild and moderate mastitis cases, particularly in chronic states.
- 30 The other known NSAIDs which are only capable to be parenterally administered may not be used in (chronic) mild or moderate mastitis cases due to their either weak analgesic efficacy and/or due to the short duration of action

43

of below 12 hours.

The experimental findings described hereinafter provide clear evidence of successful treatment of pain of moderate or mild mastitis in mammals by the use of the meloxicam formulation of the present invention.

The invention described will now be illustrated by the Examples which follow various other embodiments and will become apparent to the skilled person from the present specification. However, it is expressly pointed out that the Examples and description are intended solely as an illustration and should not be regarded as restricting the invention.

Examples

Example 1 describes the method validation for the mechanical device measuring hypersensitivity in cows. This study was undertaken to assess the use of a range of clinical and laboratory parameters in assessing pain in dairy cows with mild and moderate clinical mastitis.

Example 2 describes a field study which has been conducted to show the long lasting analgesic as well as anti-inflammatory efficacy of a 2% meloxicam formulation in cows with mild and moderate mastitis cases.

Example 1:

- The method validation –

Pain in dairy cows with mild and moderate clinical mastitis was assessed using the characterisation of peripheral inflammatory mediators in the regulation of inflammatory hyperalgesia in dairy cows.

30

Dairy cows were examined clinically and milk samples were collected for bacteriological culture and quality analyses, on the day of diagnosis.

204
44

The distance between the hocks was measured as a proxy indicator of altered cow stance. Response thresholds to mechanical stimuli were measured on each hind limb using a modification of the method described by Nolan and others (Nolan, A., Livingston, A., Morris, R. and Waterman, A., 1987, "Techniques for comparison of thermal and mechanical nociceptive stimuli in the sheep", J. Pharmacol. Methods, 17, P. 39-49).

Kruskal-Wallis and one-way ANOVA tests were used to compare parameters from mild and moderate cases of mastitis and normal cows.

Overall, 117 lactating cows with clinical mastitis (n=61 mild; n=56 moderate) and 45 normal cows were studied. The bacteriological results showed that *Escherichia coli* was isolated from 28%, and *Streptococcus uberis* from 39% of moderate cases; while in mild cases, *E. coli* and *S. uberis*, accounted for 16% and 18% of cases, respectively. The hock-hock distance and mechanical threshold difference were lower in normal cows than in cows with mastitis (both mild and moderate cases) ($p < 0.001$). The heart rates, respiratory rates and rectal temperatures of cows with moderate mastitis were higher ($p < 0.001$) than cows with mild mastitis, and normal animals. The individual quarter somatic cell count (IQSCC) and protein content of the milk of normal animals were lower compared to cows with mastitis (both mild and moderate cases; $p < 0.001$) and the lactose content of milk was higher in normal animals compared to cases with mastitis (both mild and moderate; $p < 0.001$).

The results suggest that cows with mild and moderate mastitis exhibit mechanical hyperalgesia, indicating altered pain processing as a consequence of the inflammatory disease. These results indicate that techniques can be used to monitor pain indirectly in cattle with mild and moderate mastitis. Furthermore, the response to analgesic treatments can be assessed quantitatively.

45 75

Example 2:**- Clinical field study -**

5 Preliminary results on the effects of meloxicam (Metacam®) on hypersensitivity
in dairy cows with clinical mastitis

Recognition, alleviation and control of pain and stress are central to ensuring
good welfare in food producing animals. Over 100 dairy cows with clinical mild
or moderate mastitis were studied to assess pain associated with clinical
10 mastitis. Mastitis therapy was given according to routine veterinary practice,
with intramammary antibiotic drugs. A preparation without corticosteroid was
selected, cefquinome (Cephaguard LC Intramammary, Intervet UK Limited,
Milton Keynes), this was infused every 12 hours for three treatments for each
case of mastitis. Cows with clinical mastitis were allocated randomly to one of 3
15 groups:

- Group 1: antibiotics only,
Group 2: antibiotics and one dose of meloxicam (Metacam®, Boehringer-
Ingelheim);
Group 3: antibiotics and three doses of meloxicam on day of diagnosis,
20 day 0, and on days 3 and 6.
- Healthy animals were recruited as controls.

All cows were examined clinically on 6-8 occasions over a 45 day period.
Response thresholds to mechanical stimuli were measured on each hind limb.
25 General linear model in Minitab Statistical Software (Minitab Inc.) and multi-level
modelling in MLwiN (multilevel factor analysis model for data evaluation) were
used to consider the time effect and treatment effect.

Treatment had a significant effect on threshold responses, with cows that
30 received antibiotics alone (Group 1) showing greater differences compared to
cows that received either one (Group 2) or three (Group 3) doses of meloxicam

46

($P < 0.001$). There was no significant difference in cows that received one, compared to three doses of meloxicam.

5 There was a significant effect of time on threshold responses for cows with mild cases of mastitis only on day 45 compared to the day of diagnosis ($P < 0.05$).

10 In conclusion, mechanical hyperalgesia is present in animals with mastitis of both mild and moderate severity. Treatment with one or three doses of meloxicam was shown to restore normal threshold responses to mechanical stimuli.

15 These results indicate that meloxicam is beneficial in analgesic therapy of mild and moderate clinical mastitis in dairy cows. Meloxicam treatment restores normal behavioural responses to pain stimuli.

Conclusion

Single treatment with meloxicam 2% solution for injection showed long lasting analgesic efficacy in lactating cows suffering from mild and moderate chronic mastitis.

;

;

;

;

47

Claims

- 5 1 Use of a formulation containing meloxicam or a pharmacologically acceptable meloxicam salt of an organic or inorganic base and one or more vehicles for preparing a veterinary medical composition having analgesic efficacy for the treatment of an inflammatory painful disease.
- 10 2. Use of a formulation according to claim 1, characterised in that the inflammatory painful disease is mild or moderate mastitis.
- 3 Use of a formulation according to claim 1 or 2, characterised in that the content of meloxicam or meloxicam salt being in a concentration of 10-30 mg/ml.
- 15 4 Use of a formulation according to claims 1 to 3, characterised in that a single administration of the veterinary medical composition is sufficient for the treatment of inflammatory painful diseases.
- 20 5 Use of the formulation according to one of the preceding claims 1 to 4, which corresponds to a dosage range of from 0.2 to 1.0 mg of active substance/kg of bodyweight.
- 25 6. Use of a formulation according to one of the preceding claims 1 to 5, characterised in that the vehicle is selected from water and/or oil.
7. Use of a formulation according to one of the preceding claims 1 to 6, characterised in that one or more suitable additives are present.
- 30 8. Use of a formulation according to one of the preceding claims 1 to 7, characterized in that it contains or essentially consists of meloxicam salt, water,

47
48

optionally one or more additives selected from the group consisting of buffers, solubilizers, preservatives and optionally thickeners.

- 9 Use of a formulation according to one of the preceding claims 1 to 8,
5 characterized in that it contains or essentially consists of meloxicam, meglumine, water, a polyethyleneglycol, a polyethylene-polyoxypropylene copolymer, ethanol, glycine and optionally sodium hydroxide or hydrochloric acid and disodium EDTA.
- 10 10. Use of a formulation according to one of the preceding claims 1 to 7, characterized in that it contains or essentially consists of meloxicam, one or more oils, optionally one or more antioxidants and optionally one or more thickeners.
- 15 11. Use of a formulation according to one of the preceding claims 1 to 10, characterised in that the veterinary medical composition is prepared for administration by parenteral or intramammary route.

49

**USO DE MELOXICAM EN MEDICINA VETERINARIA PARA EL
TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES DOLOROSAS INFLAMATORIAS**

5

Campo de la invención

La presente invención se dirige al nuevo uso de meloxicam en medicina veterinaria, especialmente para el tratamiento de estados de dolor en casos de mastitis bovina suave y moderada.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La mastitis es una de las enfermedades más importantes en el ganado lechero y una causa grave de pérdidas para las industrias lecheras de todo el mundo. El Consejo Nacional de Mastitis (CNM) de EE.UU. estima que las pérdidas anuales para la industria lechera ascienden a 1,8 hasta 2 billones de US\$ o a 185 hasta 200 US\$ por vaca. Se piensa que las pérdidas debidas a la leche desechada sola ascienden a 1 billón de US \$. Se piensa que hasta el 50% de todo el ganado lechero está afectado de mastitis. Aparte de importantes pérdidas económicas, la mastitis afecta al bienestar de las vacas.

La mastitis es una inflamación de la glándula mamaria y resulta en importantes pérdidas para la industria lechera debido a una disminución de la producción o a tasas de selección incrementadas. Los agentes patógenos causantes de la mastitis se pueden dividir en agentes patógenos contagiosos que están asociados a la ubre (es decir *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus agalactiae* y *Streptococcus dysgalactiae*) y agentes patógenos medioambientales que están presentes en un entorno de la vaca (bacterias y estreptococos coliformes distintos de *Streptococcus agalactiae*, y estafilococos coagulasa-negativos).

La infección puede ser clínicamente obvia con síntomas graves de enfermedad en casos de mastitis aguda o que dependen de casos de mastitis

50

crónica, clínicos o subclínicos, asociados con síntomas generales de suaves a moderados y/o síntomas inflamatorios locales obvios. Los síntomas clínicos en general se refieren a una temperatura rectal aumentada (hasta fiebre alta) y a un deterioro grave en el estado general de salud de la vaca (ninguna o
5 reducida ingesta de alimentos, estado general deteriorado). Los síntomas clínicos locales incluyen cambios en la calidad macroscópica de la leche asociados con reacciones inflamatorias típicas del cuarto afectado (rojez, hinchazón, calor y dolor). Tanto la mastitis aguda como la crónica conducen a una producción de leche reducida. Adicionalmente, en casos de mastitis aguda
10 con síntomas inflamatorios locales graves está admitido que esta enfermedad afecta al comportamiento y al bienestar del animal.

Lo más importante de la pérdida de producción de leche es la mastitis crónica debida a la lesión del tejido crónica e irreversible. El grado de infección de la ubre en una vaca lechera se confirma habitualmente recontando el
15 número de células somáticas presentes en la leche.

El reconocimiento, alivio y control del dolor y el estrés son primordiales para asegurar un buen bienestar en animales productores de alimentos. Estados tales como mastitis y cojera en vacas son muy prevalentes y de una preocupación importante del bienestar. La inflamación induce alteraciones en el
20 procesamiento de información nociceptiva que puede tener serias consecuencias para el animal

La alodinia (percepción de estímulos inocuos como nocivos) y la hiperalgesia (respuesta exagerada a estímulos nocivos) son las denominaciones comunes de dolor inflamatorio. La duración de este estado
25 hipersensibilizado puede prolongarse más allá del estímulo inflamatorio y la resolución de síntomas clínicos, que tiene serias implicaciones para el bienestar.

Trabajos en ganado con cojera aguda han documentado hiperalgesia (Whay HR, Waterman AE, Webster AJ, O'Brien JK., 1998, "The influence of
30 lesion type on the duration of hyperalgesia associated with hind lameness in dairy cattle". Vet J. julio 1998; 156(1), págs. 23-29), que va más allá de la resolución clínica de la enfermedad, mientras que estudios preliminares en

51

vacas lecheras con mastitis aguda (suave o moderado) indicaban que el procesamiento del dolor anormal estaba presente hasta durante 40 días (Fitzpatrick y Nolan, observaciones no publicadas). La mastitis es una enfermedad inflamatoria que probablemente induce dolor; de hecho
5 bradiquinina, un mediador hiperalgésico, ha sido detectado en la leche de casos de mastitis clínica y subclínica en vacas (Eshraghi HR, Zeitlin IJ, Fitzpatrick JL, Ternent H, Logue D, 1999, "The release of bradykinin in bovine mastitis". Life Sci; 64(18). Págs. 1675-1687).

Los antibióticos se utilizan comúnmente para el tratamiento y la
10 prevención de infecciones de la ubre y están disponibles diversos productos. Los antibióticos se administran habitualmente mediante inyección intramamaria y en casos graves de infección se pueden administrar, adicionalmente, por vía parenteral. Las preparaciones intramamarias se suministran en jeringas o tubos de un solo uso desechables.

15 Es conocido, además, que la inflamación induce alteraciones en el procesamiento de la información de dolor normal, que puede tener graves consecuencias para el animal y que puede medirse como hiperalgesia: una respuesta exagerada a estímulos nocivos. Con el fin de reducir los estados inflamatorios locales (anti-inflamatorios, incluidos la reducción de la hinchazón,
20 rojez, calor, dolor y pérdida de función), fármacos esteroides anti-inflamatorios (FEAI) están bien establecidos al ser utilizados de manera intramamaria en combinación con antibióticos. Además, los FEAI se pueden administrar de forma sistémica en combinación con una terapia con antibióticos parenteral y/o intramamaria.

25 Recientemente, el valor de FAINEs (fármacos anti-inflamatorios no-esteroides) en la terapia de la mastitis, particularmente en casos de mastitis clínica aguda, se volvió de gran importancia, ya que los FAINEs no tienen un efecto inmunosupresor en comparación con los FEAI y muestran una eficacia demostrada en la reducción de la inflamación (anti-inflamatoria), dolor
30 (analgésica), temperatura corporal (anti-pirética) y síntomas clínicos asociados a endotoxina.

Actualmente hay varios FAINes comercialmente disponible para el ganado y han sido objeto de ofrecimiento de licencia en varios países dentro de la UE para ser utilizados en casos de mastitis aguda, es decir flunixin meglumina (Inyección de Finadyne®, Schering-Plough Animal Health),
5 ketoprofeno (Ketofen® 10%, Merial), meloxicam (Metacam®, Boehringer Ingelheim) y ácido tolfenamidico (Tolfedine®, Vetoquinol). Se ha ofrecido licencia a todos los productos para ser administrados por vía parenteral; en algunos países, la licencia se ha ofrecido para ser utilizados en vacas lecheras para la indicación "como terapia adyuvante a antibióticos en mastitis clínica
10 aguda".

Los FAINes están admitidos para el alivio del dolor en el brote agudo de enfermedades; sin embargo, su valor en estados crónicos de enfermedades no se evalúa para animales productores de alimentos. No se ha ofrecido licencia a los FAINes hasta ahora conocidos en la técnica anterior para el tratamiento de
15 estados de dolor presentes en casos de mastitis suave y moderada. Por ejemplo, el FAINE flunixin meglumina (inyección de Finadyne®, Schering-Plough Animal Health) no consiguió una actividad analgésica duradera cuando se administraba por vía intramamaria a vacas lecheras (Fitzpatrick et al, 1998, "Recognizing and controlling pain and inflammation in mastitis", Proc. British
20 Mastitis Conference, págs. 34-44).

Actualmente, no hay ningún FAINE disponible en el mercado para el tratamiento de casos de mastitis de moderada hasta suave con una temperatura rectal ligeramente aumentada como síntoma general de enfermedad y síntomas obvios hasta inflamatorios locales suaves, es decir
25 ligera hinchazón de la glándula y calidad alterada de la leche con grumos en la leche y/o recuentos de células somáticas incrementados.

Además, la técnica anterior conocida dirigida al uso farmacéutico o a las propiedades del conocido FAINE meloxicam (Metacam®) está relacionado con diferentes aspectos:

30 El documento EP-A-0 002 482 muestra, entre otros, el ejemplo de una solución inyectable al 2,0 % de meloxicam que consiste en la sal meglumina de la sustancia activa, cloruro de sodio y agua.

53

El documento EP-A-0 945 134 describe las características de solubilidad dependiente del pH de meloxicam y sus sales, es decir la sal sódica, la sal de amonio y la sal de meglumina, en solución acuosa

El documento WO 99/59634 A1 describe una solución de gotas para los
5 ojos que contiene 0,5% de meloxicam.

Además, una solución de meloxicam al 0,5% comercialmente disponible se utiliza en animales pequeños tales como perros, vaquillas y terneros, por ejemplo para tratar enfermedades respiratorias y la inflamación.

El documento WO 03/049733 describe una solución de meloxicam
10 estable muy concentrada para la inyección sin aguja que contiene 35 a 100 mg/ml de sal de meloxicam disuelta y uno o más aditivos adecuados para tratar enfermedades respiratorias e inflamación en mamíferos.

Finalmente, el documento WO 01/97813 A2 describe soluciones de meloxicam acuosas, exentas de ciclodextrina para la administración parenteral
15 u oral que contienen una sal de meloxicam farmacológicamente aceptable de una base orgánica o inorgánica y uno o más excipientes, caracterizadas porque el contenido de sal de meloxicam disuelta es más de 10 mg/ml.

A pesar que las formulaciones de meloxicam descritas en los documentos WO 03/049733 y WO 01/97813 A2 deberían utilizarse en una
20 composición farmacéutica para tratar el dolor, además de tratar la inflamación, fiebre y afecciones respiratorias en animales de granja grandes, una eficacia de este tipo para aliviar el dolor está claramente limitada a casos de mastitis aguda. Además, en ese momento, no fue posible determinar si los animales perciben dolor en los casos de mastitis o si una composición farmacéutica tiene
25 una eficacia para aliviar el dolor de los animales. Se ha encontrado recientemente una posibilidad para el reconocimiento y la confirmación del dolor en mastitis en vacas lecheras. Por lo tanto, está ahora disponible un nuevo método mejorado para determinar si los animales perciben dolor
30 ("Preliminary results of a study on pain assessment in clinical mastitis in dairy cows", M. H. Milne, A. M. Nolan, P. J. Cripps y J. L. Fitzpatrick, Proceedings of the British Mastitis Conference (2003) Garstang, págs. 117-119).

Dicho método para la confirmación de estados de dolor, es decir dolor

inflamatorio crónico en animales productores de alimentos, se desarrolló y validó utilizando un sistema de dispositivo mecánico. El método se estableció en vacas lecheras que padecían casos de mastitis suave y moderada y se validó. Sorprendentemente, las vacas que padecen casos de mastitis moderada padecen estados de dolor y requieren, bajo aspectos de bienestar del animal, ser prevenidos y tratados.

Por lo tanto, es un objeto de la presente invención proporcionar una composición farmacéutica para el tratamiento de enfermedades inflamatorias dolorosas, particularmente casos de mastitis suave y moderada, especialmente estados crónicos de enfermedades. La composición debería permitir también llevar a cabo un tratamiento de forma sistémica o local en calidad de adyuvantes a antibióticos.

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

Sorprendentemente, se ha encontrado que puede utilizarse una formulación de meloxicam para el tratamiento de estados de dolor en animales. Por lo tanto, la presente invención proporciona el uso de una formulación que contiene meloxicam o un sal de meloxicam farmacológicamente aceptable de una base orgánica o inorgánica, uno o más vehículos y, opcionalmente, uno o más aditivos adecuados, para preparar una composición médica veterinaria con una eficacia analgésica para el tratamiento de una enfermedad de dolor inflamatoria, particularmente casos de mastitis suave y/o moderada, especialmente sus estados crónicos, con el fin de mejorar estados hipersensibles/hiperalgesia inflamatoria relacionados con el dolor inflamatorio local (crónico) en la ubre y, particularmente, para aliviar el dolor.

Hasta ahora, no se ha descrito el uso de una formulación con contenido en meloxicam de acuerdo con la presente invención para la aplicación en casos de mastitis suave y moderada, pero especialmente para casos de mastitis aguda. Sin embargo, aproximadamente el 70% de los casos de mastitis son crónicos.

Se ha encontrado que el reconocimiento, el alivio y el control del dolor

55

son importantes para asegurar un buen bienestar en animales. Por lo tanto, como ya se ha mencionado, se estudiaron vacas lecheras para confirmar el dolor asociado a una mastitis moderada o suave. Basado en el estudio antes mencionado, dirigido al método recién establecido, para medir el dolor en

5 animales productores de alimentos se utilizó un estudio de campo clínico para investigar - aparte de estados de dolor crónicos en vacas con mastitis suave y moderada - la eficacia analgésica y la larga duración de la acción de meloxicam. En dicho estudio de campo clínico, el meloxicam se administró sólo una vez como adyuvante a la terapia antibiótica intramamaria y se

10 comparó con un segundo grupo, en el que los animales recibieron re-tratamientos con meloxicam después de 3 y 6 días. Un tercer grupo recibió la terapia independiente con antibiótico.

Sorprendentemente, la eficacia analgésica de una administración sencilla de meloxicam mostró resultados equiparables a los de la

15 administración múltiple de meloxicam. Por lo tanto, el estudio de campo clínico que incluye vacas que padecen casos de mastitis de suave a moderada confirmó la eficacia analgésica de meloxicam con el nuevo método establecido y validado para la confirmación del dolor, y los resultados indicaron que un tratamiento sencillo con meloxicam logró una eficacia analgésica prolongada.

20 Por el contrario, la terapia independiente no mejoró el estado de dolor de animales que muestra una diferencia importante con los grupos de tratamiento con meloxicam.

Se observó que el efecto analgésico se producía muy rápidamente y una administración sencilla tiene un efecto de larga duración a lo largo de

25 varios días, dando como resultado una tremenda mejora del bienestar de los animales enfermos.

Estas investigaciones se realizaron por vez primera en este sector de indicación utilizando meloxicam. A pesar que unos pocos documentos de la técnica anterior mencionan el tratamiento del dolor con formulaciones de

30 meloxicam, una enseñanza que no era factible ni reproducible, el método, ahora desarrollado, permite por vez primera determinar y evaluar un efecto de este tipo

56

Es menos probable que los otros FAINes a los que se ha otorgado licencia, que se administran por vía parenteral, se utilicen en casos de mastitis crónica suave y moderada debido a su débil eficacia analgésica y/o debido a la corta duración de acción (por debajo de 12 horas).

5 Estos últimos requerirían re-tratamientos adicionales a cortos intervalos de tiempo, lo cual no es probable que sea atractivo para ser utilizado en animales productores de alimentos. No estaría justificado el beneficio fármaco-económico para el uso del fármaco. En contraposición, meloxicam ofrece beneficios únicos debido a su larga duración de la actividad en el ganado. El
10 uso de la formulación de meloxicam de la invención en vacas con casos de mastitis suave y moderada conduce a una disminución de los síntomas de inflamación local (incluida una disminución de los recuentos de células somáticas en la leche), una mejora clínica, así como una reducción de la concentración de los mediadores inflamatorios y un alivio del dolor de larga
15 duración, lo cual contribuye al bienestar de los animales.

En el marco de la presente invención, la expresión "casos de mastitis suave y moderada" corresponde a diferentes grados de gravedad de la mastitis. La enfermedad mastitis suave y moderada muestra un curso aliviado de la enfermedad en comparación con la mastitis aguda y debería entenderse
20 en el sentido que la infección mastitis es clínicamente obvia con menos síntomas graves de la enfermedad que en los casos de mastitis aguda, o más bien subclínicamente sin prácticamente ningún síntoma clínico o síntomas clínicos apenas obvios. Si no se trata una mastitis subclínica de este tipo, se producirá pronto una mastitis crónica con un cuadro clínico que es más suave
25 que una mastitis aguda.

Una regla empírica general es que los ritmos cardíacos, las frecuencias respiratorias y las temperaturas rectales medios son más elevados en vacas con una mastitis moderada en comparación con vacas con mastitis suave y en comparación con vacas normales. De acuerdo con los estudios antes
30 mencionados (estudio de la técnica anterior "Preliminary results of a study on pain assessment in clinical mastitis in dairy cows", M. H. Milne et al., *ibid.*, y el estudio de campo clínico de la presente invención), la mastitis se clasifica

adicionalmente como 'suave' cuando existen cambios en el aspecto de la leche, es decir un aumento en el recuento de células somáticas de la leche con o sin escamas o grumos, pero la ubre es normal, y 'moderada' cuando existen cambios en el aspecto de la leche y y la ubre está caliente, hinchada o dolorida al tacto, pero las vacas no "se encuentran mal" y/o no se requiere una terapia con antibióticos sistémica. El método elaborado del estudio sobre la confirmación del dolor permite también asignar casos de frontera de los síntomas de la enfermedad mastitis relacionados con los ritmos cardíacos, las frecuencias respiratorias y las temperaturas rectales medios a mastitis moderada o suave (rótulo del documento anterior presentado en la Conferencia Británica sobre Mastitis (2003)). Tales definiciones también deben aplicarse a la presente invención.

Por lo tanto, los resultados del estudio clínico de acuerdo con la presente invención indican que meloxicam es beneficioso en la terapia analgésica de mastitis suave o moderada en vacas lecheras, el tratamiento con meloxicam tiene un efecto importante y un tratamiento único con meloxicam logra una eficacia analgésica de larga duración.

La formulación de acuerdo con la presente invención puede contener meloxicam o sal de meloxicam en una concentración de 10-30 mg/ml, preferiblemente 12-25 mg/ml, más preferiblemente 16-23 mg/ml, de manera particularmente preferible 18-22 mg/ml, especialmente 20 mg/ml. Se prefiere particularmente que el contenido de sal de meloxicam disuelta sea menos de 35 mg/ml.

La formulación que contiene meloxicam utilizada en la presente invención puede contener, además de meloxicam o una sal de meloxicam, uno o más vehículos y, opcionalmente, uno o más aditivos. Dependiendo del vehículo, los otros aditivos se seleccionan de manera correspondiente. El vehículo se puede seleccionar de agua y/o aceite para dar como resultado un sistema acuoso u oleoso; también son posibles sistemas intermedios. La expresión „sistema acuoso" o "sistema oleoso" de acuerdo con la presente invención debería entenderse como que la parte principal del vehículo se deriva de agua o aceite. El „vehículo" debería entenderse como el medio o soporte

que dispersa esencialmente la sustancia activa, es decir el meloxicam o su sal, y los aditivos, si están presentes, de modo que se forma una formulación .

La formulación utilizada de acuerdo con la presente invención puede ser un sistema líquido, tal como una solución acuosa, un hidrogel, una emulsión tal
5 como una microemulsión, una emulsión de aceite en agua o una emulsión de agua en aceite, o una suspensión o similar. En el marco de la presente invención, el término „solución“ debería entenderse que comprende sistemas dispersados, así como soluciones auténticas y estados intermedios. La formulación puede ser, además, un sistema semi-sólido o semi-líquido, tal
10 como una crema o un ungüento, o un sistema gaseoso, tal como un espray.

Si se selecciona un sistema acuoso, el meloxicam se utiliza preferiblemente en forma de una sal. La sal de meloxicam utilizada de acuerdo con la presente invención puede ser la sal de meglumina, de sodio, potasio o amonio, preferiblemente se puede mencionar la sal de meloxicam meglumina

15 La concentración de meglumina puede ser de 12,5 a 16,5 mg/ml, preferiblemente 13-16 mg/ml, más preferiblemente 13,5-15,5 mg/ml, lo más preferiblemente 14-15 mg/ml, en especial aproximadamente 14 mg/ml. Las posibles concentraciones de sodio, potasio y amonio se calculan de manera correspondiente.

20 Meglumina y meloxicam se pueden utilizar en una relación molar de 9:8 a 12:8, preferiblemente en una relación molar de 11:8, pero especialmente en una relación molar de 10:8

Los aditivos utilizados pueden ser cualquiera de los permitidos por las leyes de ofrecimiento de licencia de fármacos y que se conocen de la técnica
25 anterior, pero aditivos mencionados a modo de ejemplo pueden ser tampones, solubilizantes, agentes gelificantes, reforzadores de la viscosidad, conservantes, aceites, antioxidantes, emulsionantes, agentes formadores de espuma, agentes isotónicos, un gas propulsor y/o espesantes. Otros aditivos adecuados son, por ejemplo, ácido cítrico, lecitina, ácido glucónico, ácido
30 tartárico, ácido fosfórico y AEDT o sus sales de metales alcalinos, preferiblemente ácido tartárico y AEDT o sus sales de metales alcalinos, particularmente AEDT disódico.

28
59

En un medio acuoso es ventajoso que los aditivos se seleccionen del grupo que consiste en concentraciones pequeñas de un solubilizante, un conservante, una sustancia tampón para lograr el intervalo óptimo de pH y, opcionalmente, otros aditivos. Por ejemplo, el sistema puede contener, 5 opcionalmente, un agente gelificante y/o un reforzador de la viscosidad adecuado que conduzca a una solución viscosa acuosa o a un hidrogel. Sistemas adecuados pueden ser soluciones viscosas acuosas o hidrogeles estériles, emulsiones estériles (p. ej. de aceite en agua), o suspensiones oleosas estériles.

- 10 Si sólo se selecciona un sistema, los aditivos se pueden preferiblemente seleccionar de uno o más aceites, uno o más antioxidantes y, opcionalmente, uno o más espesantes. Naturalmente, pueden estar presentes otros aditivos.

En lo que sigue se describirán con detalle los aditivos que están presentes en la formulación

- 15 En calidad de solubilizantes se puede utilizar cualquier solubilizante conocido adecuado en el sector médico veterinario, por ejemplo polietilenglicoles, copolímeros de polioxietileno-polioxipropileno (p. ej. Poloxamer 188), glicofurol, arginina, lisina, aceite de ricino, propilenglicol, solcetal, polisorbato, glicerol, sorbitol, manitol, xilitol, polivinilpirrolidona, lecitina, 20 colesterol, éster PEG660 de ácido 12-hidroxiesteárico, monoestearato de propilenglicol, polioxi-40-aceite de ricino hidrogenado, polioxil-10-oleil-éter, polioxil-20-cetoesteariléter y estearato de polioxil-40 o una mezcla de sorbitol, manitol y xilitol. Se prefieren polietilenglicoles, copolímeros de polioxietileno-polioxipropileno, glicofurol, polivinilpirrolidona, lecitina, colesterol, ésteres de 25 PEG660 de ácido 12-hidroxiesteárico, monoestearato de propilenglicol, polioxi-40-aceite de ricino hidrogenado, polioxil-10-oleil-éter, polioxil-20-cetoesteariléter y estearato de polioxil-40. Son particularmente preferidos polietilenglicoles, glicofurol y copolímeros de polioxietileno-polioxipropileno, pero en especial polietilenglicoles (p. ej. Macrogol 300) y copolímeros de 30 polioxietileno-polioxipropileno (p. ej. Poloxamer 188).

La concentración de los solubilizantes puede estar en el intervalo de 20-200 mg/ml, preferiblemente 30-150 mg/ml, más preferiblemente 40-130 mg/ml, lo más preferiblemente 50-120 mg/ml, en especial 70-100 mg/ml.

Se puede utilizar cualesquiera conservantes conocidos para uso en el sector farmacéutico, por ejemplo etanol, ácido benzoico y sus sales de sodio o potasio, ácido sórbico y sus sales de sodio o potasio, clorobutanol, alcohol bencílico, feniletanol, nitrato de fenilmercurio, p-hidroxibenzoatos de metilo, etilo, propilo o butilo, fenol, m-cresol, p-cloro-m-cresol o cloruro de benzalconio. Se prefieren etanol, ácido benzoico y sus sales de sodio o potasio, ácido sórbico y sus sales de sodio o potasio, clorobutanol, alcohol bencílico, feniletanol y p-hidroxibenzoatos de metilo, etilo, propilo o butilo, pero se prefieren particularmente etanol, ácido benzoico y sus sales de sodio o potasio, ácido sórbico y sus sales de sodio o potasio, pero en especial etanol.

La concentración del conservante etanol puede estar en el intervalo de 100-200 mg/ml, preferiblemente 120-180 mg/ml, de manera más preferible aproximadamente 150 mg/ml.

La concentración de los conservantes ácido benzoico y sus sales de sodio o potasio, ácido sórbico y sus sales de sodio o potasio, clorobutanol, alcohol bencílico, feniletanol, fenol, m-cresol y p-cloro-m-cresol puede estar en el intervalo de 0,5-50 mg/ml, preferiblemente 1-10 mg/ml, más preferiblemente 3-5 mg/ml.

La concentración de los conservantes cloruro de benzalconio, nitrato de fenilmercurio y p-hidroxibenzoatos de metilo, etilo, propilo o butilo puede estar en el intervalo de 0,01-4 mg/ml, preferiblemente 0,02-3 mg/ml, más preferiblemente 0,1-0,5 mg/ml.

Puede ser ventajoso que la formulación que contiene un medio acuoso de acuerdo con la invención tenga un valor del pH en el intervalo alcalino. Entonces, el valor del pH puede ajustarse en el intervalo de aproximadamente 8 a aproximadamente 10, de preferencia de aproximadamente 8,5 a aproximadamente 9, más preferiblemente un pH de aproximadamente 8,7 a aproximadamente 8,9, en particular de aproximadamente 8,8. Sin embargo, también puede ser posible un valor del pH en el intervalo ácido, pero se

prefiere particularmente un intervalo de pH alcalino. En la región más alcalina, la formulación que contiene meloxicam tiende preferiblemente a ser una solución acuosa auténtica, mientras que en la región más ácida, tiende más bien a ser una suspensión.

- 5 Por lo tanto, el sistema tampón utilizado para conseguir un valor del pH de aproximadamente 8 a aproximadamente 10 puede ser, por ejemplo, glicina, una mezcla de glicina y HCl, una mezcla de glicina y solución de hidróxido sódico, y sus sales de sodio y potasio, una mezcla de hidrógeno-ftalato de potasio y ácido clorhídrico, una mezcla de hidrógeno-ftalato de potasio y
10 solución de hidróxido de sodio o una mezcla de ácido glutámico y glutamato. Son particularmente preferidas glicina, una mezcla de glicina y HCl y una mezcla de glicina/solución de hidróxido de sodio, especialmente glicina.

La concentración de las sustancias tampón puede ser de 4 a 50 mg/ml, preferiblemente de 5 a 20 mg/ml, de manera más preferible de 8 a 10 mg/ml.

- 15 La concentración de los otros aditivos antes mencionados, es decir AEDT, ácido cítrico, lecitina, ácido glucónico, ácido tartárico y ácido fosfórico o sus sales puede estar en el intervalo de 0,2-3 mg/ml, preferiblemente 0,3-2,5 mg/ml, más preferiblemente 0,5-2 mg/ml, lo más preferiblemente 0,6-1,5 mg/ml y, en particular, 0,7-1,0 mg/ml.

- 20 Una formulación preferida de la invención contiene, además de la meglumina o la sal sódica del meloxicam, polietilenglicoles, glicofurol y/o copolímeros de polioxietileno-polioxipropileno, pero particularmente polietilenglicoles (p. ej. Macrogol 300) y/o copolímeros de polioxietileno-polioxipropileno (p. ej. Poloxamer 188) en calidad de solubilizante, etanol, ácido
25 benzoico y sus sales de sodio o potasio o ácido sórbico y sus sales de sodio o potasio, pero particularmente etanol, en calidad de conservante, y glicina, una mezcla de glicina/HCl o una mezcla de glicina/solución de hidróxido de sodio, pero preferiblemente glicina, en calidad de tampón y, opcionalmente, AEDT disódico como aditivo adicional.

- 30 En la formulación de acuerdo con la invención, meloxicam y los otros aditivos, particularmente AEDT disódico, pueden estar presentes en una relación en peso de 25:1 a 15:1, preferiblemente de 24:1 a 16:1,

preferiblemente de 23:1 a 17:1, más preferiblemente de 22:1 a 18:1, lo más preferiblemente de 21:1 a 19:1, en particular aproximadamente 20:1.

En el sistema oleoso, componentes oleosos adecuados son cualesquiera de las sustancias activas conocidas de la técnica anterior para la preparación de productos farmacéuticos, tales como, por ejemplo, aceites vegetales, en particular, p. ej. aceite de semilla de algodón, aceite de nuez machacada, aceite de maíz, aceite de colza, aceite de sésamo y aceite de soja, o triglicéridos de longitud de cadena moderada, p. ej. aceite de coco fraccionado, o miristato, palmitato de isopropilo, o aceites minerales u oleato de etilo o sus mezclas. Aceites preferidos se pueden seleccionar de aceites vegetales, tales como aceite de semilla de maíz, aceite de sésamo y aceite de cacahuete.

Los antioxidantes utilizados en sistemas oleosos pueden ser cualesquiera de los antioxidantes conocidos de la técnica anterior, preferiblemente sesamol, alfa-tocoferol (vitamina E), butilhidroxitolueno (BHT) o butilhidroxianisol (BELA).

El uso de espesantes, tales como, p. ej. monoestearato de aluminio, aceite de ricino hidrogenado, carboximetilcelulosa o sus sales, puede ser también adecuado.

Si se desea, pueden estar presentes emulsionantes. Los emulsionantes preferidos utilizados, aparte de los emulsionantes conocidos de la técnica anterior, incluyen derivados de polioxietileno de aceite de ricino o polioxietilén-alquiléteres.

Si la forma de aplicación seleccionada requiere un agente formador de espuma, puede utilizarse cualquiera de los permitidos bajo las leyes de licencia de fármacos y que son conocidos de la técnica anterior, preferiblemente ésteres de polioxietilén-sorbitán de diversos ácidos grasos (polisorbatos).

Gases propulsores adecuados que pueden utilizarse son todos a los que se les otorga licencia para uso en el sector médico y los que son conocidos de la técnica anterior, p. ej. CO₂, N₂O, N₂, mezclas de propano/butano, isobutano, cloropentafluoroetano (CClF₂-CF₃), octafluorociclobutano (C₄F₈).

Naturalmente, en las formulaciones de la presente invención y en las cantidades habituales pueden estar presentes todos los aditivos generalmente utilizados y aceptados para la aplicación farmacéutica.

Mediante los Ejemplos se ilustrarán ahora formulaciones acuosas para la preparación de una composición veterinaria médica. Sin embargo, se hace expresamente la observación de que los Ejemplos sólo pretenden ser una ilustración y no deberían considerarse como limitantes de la invención.

Ejemplos

10

En los siguientes Ejemplos 1 a 3 se prepararon formulaciones de acuerdo con la invención para uso intramamario (de acuerdo con los requisitos de la Farmacopea Europea) que contienen meloxicam o una sal de meloxicam en un sistema acuoso u oleoso. Las formulaciones se listan en las siguientes tablas 1 a 3.

15

Ejemplo 1:

La formulación 1 de la invención se preparó en forma de una solución para inyección.

20

Tabla 1

ingrediente	g/100 ml
Meloxicam	0,500
Meglumina	0,125
Glicofurol	10,000
Poloxamer 188	5,000
Etanol	15,000
Cloruro de sodio	0,600
Glicina	0,500
Hidróxido de sodio	c.s. para dar pH 8,7
Agua para inyección	hasta 100 ml

84
64

Ejemplo 2:

La formulación 2 de la invención se preparó en forma de una solución para inyección.

5

Tabla 2

ingrediente	g/100 ml
Meloxicam	0,500
Meglumina	0,3125
Glicofurol	10,000
Poloxamer 188	5,000
Carboximetilcelulosa sódica	5,000
Etanol	15,000
Cloruro de sodio	0,600
Glicina	0,500
Hidróxido de sodio	c.s. para dar pH 8,7
Agua para inyección	hasta 100 ml

Ejemplo 3:

10 La formulación 3 de la invención se preparó en forma de una suspensión oleosa.

Tabla 3

ingrediente	g/100 ml
Meloxicam	2,000
Monoestearato de aluminio	2,000
Alfa-tocoferol	0,050
Aceite de sésamo	hasta 100 ml

15

En los siguientes Ejemplos 4 a 8 se prepararon formulaciones de acuerdo con la invención para uso oral o parental que contenían meloxicam o sal de meloxicam. Las formulaciones se listan en las siguientes tablas 4 a 8

5

Tabla 4:

Ejemplo 4: Solución de Meloxicam al 2%	
Componente	Cantidad (g/L)
Meloxicam	20,0
Meglumina	14,0
Macrogol 3001	150,0
Poloxamer 1882	50,0
Etanol	150,0
Glicina	5,0
AEDT-Na	1,0
HCl 1M	c.s. hasta pH 8,8
NaOH 1M	c s. hasta pH 8,8
Agua para inyecciones	hasta 1000 mL
Leyenda ¹ obtenible de Brenntag, Plochingen, Alemania; y ² obtenible de C.H. Erbsloeh, Krefeld, Alemania	

Método:

10 20 g de meloxicam se disuelven en 500 mL de una solución acuosa de meglumina (14 g/500 mL) a 90°C. Los otros excipientes se añaden uno tras otro a la solución de acuerdo con la receta dada anteriormente. Luego se alcanza un pH de 8,8 utilizando ácido clorhídrico 1M y solución de hidróxido de sodio 1M. Se añade agua a la solución hasta obtener un volumen de 1 litro.

68

Tabla 5

Ejemplo 5: Solución de Meloxicam al 2%	
Componente	Cantidad (g/L)
Meloxicam	20,0
Meglumina	12,5
PEG 400	100,0
Poloxamer	50,0
Etanol	150,0
Glicina	5,0
AEDT-Na	1,0
HCl 1M	c.s. hasta pH 8,8
NaOH 1M	c s. hasta pH 8,8
Agua para inyecciones	hasta 1000 mL

5 Método.

20 g de meloxicam se disuelven en 500 mL de una solución acuosa de meglumina (12,5 g/500 mL) a 90°C. Los otros excipientes se añaden uno tras otro a la solución de acuerdo con la receta dada anteriormente. Luego se alcanza un pH de 8,8 utilizando ácido clorhídrico 1M o solución de hidróxido de sodio 1M. Se añade agua a la solución hasta obtener un volumen de 1 litro.

10

87

Tabla 6

Ejemplo 6: Solución de Meloxicam al 2,5%	
Componente	Cantidad (g/L)
Meloxicam	25,0
Meglumina	17,5
PEG 300	150,0
Poloxamer	50,0
Etanol	150,0
Glicina	5,0
AEDT-Na	1,0
HCl 1M	c.s. hasta pH 8,8
NaOH 1M	c.s. hasta pH 8,8
Agua para inyecciones	hasta 1000 mL

5 Método:

25 g de meloxicam se disuelven en 500 mL de una solución acuosa de meglumina (17,5 g/500 mL) a 90°C. Los otros excipientes se añaden uno tras otro a la solución de acuerdo con la receta dada anteriormente. Luego se alcanza un pH de 8,8 utilizando ácido clorhídrico 1M o solución de hidróxido de sodio 1M. Se añade agua a la solución hasta obtener un volumen de 1 litro.

10

68

Tabla 7

Ejemplo 7: Solución de Meloxicam al 1,5%	
Componente	Cantidad (g/L)
Meloxicam	15,0
Meglumina	10,5
PEG 300	100,0
Poloxamer	50,0
Etanol	150,0
Glicina	5,0
AEDT-Na	1,0
HCl 1M	c.s. hasta pH 8,8
NaOH 1M	c.s. hasta pH 8,8
Agua para inyecciones	hasta 1000 mL

5 Método:

15 g de meloxicam se disuelven en 500 mL de una solución acuosa de meglumina (10,5 g/500 mL) a 90°C. Los otros excipientes se añaden uno tras otro a la solución de acuerdo con la receta dada anteriormente. Luego se alcanza un pH de 8,8 utilizando ácido clorhídrico 1M o solución de hidróxido de sodio 1M. Se añade agua a la solución hasta obtener un volumen de 1 litro.

10

Tabla 8

Ejemplo 8: Solución de Meloxicam al 2%	
Componente	Cantidad (g/L)
Meloxicam	20,0
Meglumina	14,0
PEG 300	150,0
Poloxamer	50,0
<i>p</i> -cloro- <i>m</i> -cresol	2,0
Glicina	5,0
AEDT-Na	1,0
HCl 1M	c.s. hasta pH 8,8
NaOH 1M	c s. hasta pH 8,8
Agua para inyecciones	hasta 1000 mL

5 Método:

20 g de meloxicam se disuelven en 500 mL de una solución acuosa de meglumina (14 g/500 mL) a 90°C. Los otros excipientes se añaden uno tras otro a la solución de acuerdo con la receta dada anteriormente. Luego se alcanza un pH de 8,8 utilizando ácido clorhídrico 1M o solución de hidróxido de sodio 1M. Se añade agua a la solución hasta obtener un volumen de 1 litro

La formulación utilizada de acuerdo con la invención es adecuada para preparar una composición veterinaria con efectos analgésicos, en particular para tratar casos de mastitis suave y moderada. Es adecuada para tratar mamíferos, en particular animales de trabajo o animales de granja. El tratamiento puede darse en unión con una terapia antibiótica, administrada sistémica y/o localmente. Es posible tratar animales de granja grandes con una formulación de meloxicam para tratar animales de granja de hasta 750 kg de peso. Se prefiere que la composición farmacéutica se utilice en forma de una

solución que está exenta de partículas, en particular en el caso de la administración parenteral.

Dado que puede ser suficiente una dosis sencilla, la dosificación de la formulación de acuerdo con la invención debería corresponder a 0,2 hasta 1,0 mg de la sustancia activa por kg de peso corporal, preferiblemente de 0,3 a 0,8 mg/kg de peso corporal, más preferiblemente 0,4 a 0,7 mg/kg de peso corporal, en particular preferiblemente 0,4 a 0,6 mg/kg de peso corporal, en especial aproximadamente 0,5 mg/kg de peso corporal.

La formulaicón de acuerdo con la invención puede prepararse utilizando los métodos de preparar formulaciones conocidos de la bibliografía. Por ejemplo, los aditivos apropiados pueden añadirse a una prepración de meloxicam/sal de meloxicam.

La formulación que contiene meloxicam de la invención se puede administrar en forma de cremas, ungüentos, lociones, geles, emulsiones de agua en aceite o de aceite en agua, espumas de aerosol, soluciones o suspensiones, por ejemplo sobre la base de agua, etanol o una de sus mezclas. Particularmente preferidos son cualquier tipo de inyector y formulaciones de inyección, p. ej. tales como inyección sin aguja intracutánea o subcutánea o formulaciones de inyector con una aguja roma para la inyección intramamaria o lista para utilizar jeringas, o formulaciones de inyección para la aplicación parenteral, tal como inyección i.v. o i.m. La preparación de formas farmacéuticas de este tipo es bien conocida per se a partir de la técnica anterior .

Se pueden utilizar formulaciones de meloxicam conocidas u ofrecidas para licencia, tales como soluciones para inyección disponibles en el mercado. Debido a la larga duración de acción de meloxicam en el ganado, preferiblemente un tratamiento sencillo proporcionará una eficacia analgésica de larga duración, lo cual contribuye al bienestar de los animales. Por lo tanto, un tratamiento sencillo, tal como una inyección sencilla o una dosis única puede proporcionar una reducción de larga duración de los estados hipersensibles/hiperalgesia inflamatoria, es decir estados de dolor relacionados con mastitis suave y moderada. Una administración sencilla de la composición

71

veterinaria médica es preferiblemente suficiente para el tratamiento de una enfermedad dolorosa inflamatoria, en particular reducción de síntomas inflamatorios locales en el cuarto afectado, es decir una reducción de la hinchazón, rojez, calor, dolor y restauración de las funciones normales (producción normal de leche, combinada con la disminución de los recuentos de células somáticas), y deberían entenderse en que el tratamiento con una dosis de la formulación reduce los síntomas inflamatorios locales y restaura las respuestas de comportamiento normales a estímulos de dolor de forma rápida, eficaz y duradera.

- 10 Los requisitos impuestos a una formulación que contiene sustancia activa incluyen, entre otros, pequeños volúmenes o cantidades a administrar, la posibilidad de una dosificación relacionada con el peso y la flexibilidad máxima posible en el número de procedimientos de actuación por unidad de tratamiento. Por consiguiente, son técnicamente factibles volúmenes de 50 µl
- 15 por actuación, por ejemplo. Para este fin, según se describe en el documento DE 100 10123 A1, una solución estéril se puede transferir en condiciones asépticas a un cartucho estéril que luego se inserta en el sistema dosificador.

- La formulación utilizada de acuerdo con la presente invención hace posible que el propio criador de los animales administre a éstos la formulación estéril. La formulación de la presente invención se prepara preferiblemente
- 20 para su administración por vía parenteral o intramamaria. Por lo tanto, la formulación se puede administrar sistémicamente a través de la vía parenteral, es decir la sustancia activa se produce en la sangre del animal o se puede administrar localmente a través de la vía intramamaria, es decir la sustancia
- 25 activa se aplica directamente sobre o dentro del sitio afectado (ubre).

Preferiblemente, se hace uso de una formulación de inyección que es per se conocida por la persona experta. La formulación de inyección se selecciona preferiblemente del sistema acuoso antes mencionado.

- Preferiblemente se utilizan también formulaciones de inyector. Un
- 30 inyector comprende medios que permiten inyectar la formulación por vía intramamaria, es decir a través del canal estriado en la ubre, estando la formulación presente en una envoltura, depósito, frasquito, jeringa o tubo o

similar, que se pueden desechar y están previstos para una dosis sencilla, que contiene un sistema de suministro, tal como una abertura adecuada, canal o aguja roma. Esta forma de aplicación intramamaria puede lograr una buena distribución en el órgano diana, junto con un aumento de la actividad. La
5 formulación de inyector se selecciona preferiblemente del sistema oleoso o acuoso antes mencionado.

La duración usual de conservación de la formulación después de abrirla es de aproximadamente varias semanas o más a la temperatura ambiente. La duración de conservación de la formulación en el envase original sellado puede
10 ser de hasta uno o varios meses o más. Se encontró que la formulación era estable, incluso cuando se sometía al proceso de esterilización final.

Las ventajas de la presente invención son múltiples:

Un nuevo método para la confirmación de estados de dolor en animales productores de alimentos ha hecho posible tratar vacas que padecen casos de
15 mastitis de suave a moderada. Un estudio de campo clínico basado en dicho método muestra la eficacia analgésica de meloxicam y confirma los resultados que indican que un tratamiento sencillo con una formulación de meloxicam logra una eficacia analgésica duradera. Se observa que el efecto analgésico se produce muy rápidamente. Una administración sencilla tiene un efecto de larga
20 duración a lo largo de varios días, dando como resultado una tremenda mejora del bienestar de los animales enfermos, mientras que se observa un alivio potente y rápido del dolor.

Por lo tanto, la formulación de meloxicam se puede utilizar para el tratamiento de casos de mastitis suave y moderada. El tratamiento conduce a
25 una reducción duradera eficaz de un estado hipersensible asociado con un dolor inflamatorio en casos de mastitis suave y moderada, particularmente en estados crónicos.

Los otros FAINes conocidos, que son solamente capaces de ser administrados por vía parenteral, pueden no ser utilizados en casos de mastitis
30 (crónica) suave o moderada debido a su débil eficacia analgésica y/o debido a la corta duración de acción por debajo de 12 horas.

Los hallazgos experimentales descritos aquí en lo que sigue

proporcionan una clara evidencia de un tratamiento con éxito del dolor de mastitis moderada o suave mediante el uso de la formulación de meloxicam de la presente invención.

5 La invención descrita se ilustrará ahora mediante los Ejemplos que siguen con diversas otras realizaciones y resultarán evidentes para la persona experta a partir de la presente memoria descriptiva. Sin embargo, se hace expresamente la observación que los Ejemplos y la descripción sólo pretenden ser una ilustración y no deberían considerarse como limitantes de la invención.

10 **Ejemplos**

El Ejemplo 1 describe la validación del método para el dispositivo mecánico que mide la hipersensibilidad en vacas. Este estudio se acometió para confirmar el uso de un intervalo de parámetros clínicos y de laboratorio para confirmar el dolor en vacas lecheras con mastitis clínica suave y moderada.

El Ejemplo 2 describe un estudio de campo que ha sido realizado para demostrar la eficacia analgésica de larga duración, así como la eficacia anti-inflamatoria de una formulación de meloxicam al 2% en vacas con casos de mastitis suave y moderada .

Ejemplo 1:

- La validación del método -

25 El dolor en vacas lecheras con mastitis clínica suave y moderada se confirmó utilizando la caracterización de mediadores inflamatorios periféricos en la regulación de hiperalgesia inflamatoria en vacas lecheras.

Vacas lecheras se examinaron clínicamente y se recogieron muestras de leche para el cultivo bacteriológico y los análisis de calidad el día de la diagnosis.

30 Se midió la distancia entre los tarsos en calidad de un indicador apropiado de la postura alterada de las vacas Se midieron los umbrales de

74

respuesta a estímulos mecánicos en cada miembro trasero utilizando una modificación del método descrito por Nolan y otros (Nolan, A., Livingston, A., Morris, R. y Waterman, A., 1987, "Techniques for comparison of thermal and mechanical nociceptive stimuli in the sheep", J. Pharmacol. Methods, 17, págs. 39-49).

Se utilizaron los ensayos de Kruskal-Wallis y ANOVA de una dirección para comparar los parámetros de casos de mastitis suave y moderada y vacas normales.

En conjunto, se estudiaron 117 vacas lactantes con mastitis clínica (n = 61 suave; n = 56 moderada) y 45 vacas normales. Los resultados bacteriológicos demostraron que *Escherichia coli* se aisló de 28% y *Streptococcus uberis* de 39% de casos moderados; mientras que en casos suaves, *E. coli* y *S. uberis*, respondieron al 16% y 18% de los casos, respectivamente. La distancia tarso-tarso y la diferencia en el umbral mecánico eran menores en vacas normales que en vacas con mastitis (casos tanto suaves como moderados) ($p < 0,001$). Los ritmos cardíacos, las frecuencias respiratorias y las temperaturas rectales de vacas con mastitis moderada eran mayores ($p < 0,001$) que en vacas con mastitis suave, y animales normales. El recuento de células somáticas del cuarto individual (RCSCI) y el contenido en proteínas de la leche de animales normales era menor en comparación con vacas con mastitis (casos tanto suaves como moderados, $p < 0,001$) y el contenido en lactosa de la leche era mayor en animales normales en comparación con casos con mastitis (tanto suave como moderada; $p < 0,001$).

Los resultados sugieren que las vacas con mastitis suave y moderada exhiben una hiperalgesia mecánica, indicando un tratamiento del dolor alterado como consecuencia de la enfermedad inflamatoria. Estos resultados indican que se pueden utilizar técnicas para vigilar indirectamente el dolor en el ganado con mastitis suave y moderada. Además, se puede confirmar cuantitativamente la respuesta a tratamientos analgésicos

30

Ejemplo 2:

- Estudio de campo clínico -

75
75

Resultados preliminares sobre los efectos de meloxicam (Metacam®) en la hipersensibilidad en vacas lecheras con mastitis clínica

El reconocimiento, alivio y control del dolor y el estrés son primordiales para asegurar un buen bienestar en animales productores de alimentos. Se estudiaron más de 100 vacas lecheras con mastitis suave o moderada para confirmar el dolor asociado con la mastitis clínica. La terapia de la mastitis se administró de acuerdo con la práctica rutinaria en veterinaria, con fármacos antibióticos intramamarios. Se seleccionó una preparación sin corticosteroides, cefquinoma (Cephaguard LC Intramammary, Intervet UK Limited, Milton Keynes), la cual se infundió cada 12 horas durante tres tratamientos para cada caso de mastitis. Se asignaron aleatoriamente a uno de 3 grupos vacas con mastitis clínica:

- Grupo 1: sólo antibióticos;
- 15 Grupo 2: antibióticos y una dosis de meloxicam (Metacam®, Boehringer-Ingelheim);
- Grupo 3: antibióticos y tres dosis de meloxicam el día de la diagnosis, día 0, y los días 3 y 6.
- Como controles se reclutaron animales sanos.

20

Todas las vacas se examinaron clínicamente en 6-8 ocasiones a lo largo de un periodo de 45 días. En cada miembro trasero se midieron los umbrales de respuesta a estímulos mecánicos. Para considerar el efecto del tiempo y el efecto del tratamiento se utilizaron el modelo lineal general en el software estadístico Minitab (Minitab Inc.) y la modelación de múltiples niveles en MLwiN (modelo de análisis de factor de múltiples niveles para la evaluación de los datos).

El tratamiento tiene un efecto significativo sobre las respuestas umbral, mostrando las vacas que sólo habían recibido antibióticos (Grupo 1) mayores diferencias en comparación con vacas que recibieron una dosis (Grupo 2) o tres dosis (Grupo 3) de meloxicam ($P < 0,001$). No había una diferencia

30

77

REIVINDICACIONES

1. Uso de una formulación que contiene meloxicam o una sal de meloxicam
5 farmacológicamente aceptable de una base orgánica o inorgánica y uno o más
vehículos para preparar una composición médica veterinaria con eficacia
analgésica para el tratamiento de una enfermedad de dolor inflamatoria.
2. Uso de una formulación de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado
10 porque la enfermedad de dolor inflamatoria es mastitis suave o moderada.
3. Uso de una formulación de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2,
caracterizado porque el contenido de meloxicam o sal de meloxicam está en
una concentración de 10-30 mg/ml.
15
4. Uso de una formulación de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 3,
caracterizado porque una administración sencilla de la composición médica
veterinaria es suficiente para el tratamiento de enfermedades inflamatorias
dolorosas.
20
5. Uso de la formulación de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 4
precedentes, que corresponde a un intervalo de dosificación de 0,2 a 1,0 mg de
sustancia activa/kg de peso corporal.
- 25 6. Uso de una formulación de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 5
precedentes, caracterizado porque el vehículo se selecciona de agua y/o
aceite.
7. Uso de una formulación de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 6
30 precedentes, caracterizado porque están presentes uno o más aditivos
adecuados.

78

8. Uso de una formulación de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 7 precedentes, caracterizado porque contiene o consiste esencialmente en sal de meloxicam, agua, opcionalmente uno o más aditivos seleccionados del grupo que consiste en tampones, solubilizantes, conservantes y, opcionalmente, espesantes.
9. Uso de una formulación de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 8 precedentes, caracterizado porque contiene o consiste esencialmente en meloxicam, meglumina, agua, un polietilenglicol, un copolímero de polietileno-polioxipropileno, etanol, glicina y, opcionalmente, hidróxido de sodio y ácido clorhídrico y AEDT disódico.
10. Uso de una formulación de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 7 precedentes, caracterizado porque contiene o consiste esencialmente en meloxicam, uno o más aceites, opcionalmente uno o más antioxidantes y, opcionalmente, uno o más espesantes.
11. Uso de una formulación de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 10 precedentes, caracterizado porque la composición médica veterinaria se prepara para la administración por vía parenteral o intramamaria.



RESUMEN

USO DE MELOXICAM EN MEDICINA VETERINARIA PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES DOLOROSAS INFLAMATORIAS

5

La invención se dirige al uso de una formulación que contiene meloxicam o una sal de meloxicam farmacológicamente aceptable de una base orgánica o inorgánica y uno o más vehículos para preparar una composición médica veterinaria con eficacia analgésica para el tratamiento de enfermedades dolorosas inflamatorias, particularmente para el tratamiento de casos de mastitis suave o moderada. El tratamiento conduce a una reducción duradera eficaz de un estado hipersensible asociado con un dolor inflamatorio en casos de mastitis suave o moderada, particularmente en estados crónicos de la misma.

15

A CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 IPC 7 A61K31/5415 A61P29/00

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

B FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K A61P

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

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

EPD-Internal, WPI Data, PAJ, EMBASE, BIOSIS, CHEM ABS Data

C DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No
X	WO 2004/037264 A (BOEHRINGER INGELHEIM VETMEDICA GMBH; FOLGER, MARTIN, ANDREAS; HENKE, S) 6 May 2004 (2004-05-06) page 4, lines 5,16; claims 1,2,15; examples page 7, lines 16-17	1-11
X	WO 03/049733 A (BOEHRINGER INGELHEIM VETMEDICA GMBH; HENKE, STEFAN; FOLGER, MARTIN, AN) 19 June 2003 (2003-06-19) page 6, lines 11,25; claims 1,2,11,14 page 2, lines 11-14	1-11
X	WO 01/97813 A (BOEHRINGER INGELHEIM VETMEDICA GMBH; DANECK, KLAUS; FOLGER, MARTIN, AN) 27 December 2001 (2001-12-27) page 1, lines 1-5; claims 1,2,11,13,14 page 9, line 1	1-11
	-/-	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C

☒ Patent family members are listed in annex

* Special categories of cited documents

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance, the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance, the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- *S* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

30 September 2005

Date of mailing of the international search report

11/10/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P B 5618 Patentkan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel (+31-70) 340-2040, Tx 31 651 epo nl,
 Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Blott, C

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No
P, X	WO 2005/002542 A (ELAN PHARMA INTERNATIONAL LTD; COOPER, EUGENE, R; RYDE, TUULA; PRUITT,) 13 January 2005 (2005-01-13) claims 1,4,27 -----	1-11

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2004037264	A	06-05-2004	AU 2003276170 A1	13-05-2004
			BR 0315639 A	30-08-2005
			CA 2503396 A1	06-05-2004
			DE 10250081 A1	13-05-2004
			EP 1558262 A1	03-08-2005
WO 03049733	A	19-06-2003	AU 2002361035 A1	23-06-2003
			CA 2469588 A1	19-06-2003
			DE 10161077 A1	18-06-2003
			EP 1455782 A1	15-09-2004
			JP 2005511720 T	28-04-2005
			US 2003119825 A1	26-06-2003
WO 0197813	A	27-12-2001	AT 297736 T	15-07-2005
			AU 8185201 A	02-01-2002
			BG 107347 A	30-09-2003
			CA 2414063 A1	27-12-2001
			CN 1437472 A	20-08-2003
			CZ 20024191 A3	16-04-2003
			DE 10030345 A1	10-01-2002
			EA 5765 B1	30-06-2005
			EE 200200701 A	16-08-2004
			EP 1299107 A2	09-04-2003
			HR 20021011 A2	28-02-2005
			HU 0300854 A2	28-08-2003
			JP 2003535902 T	02-12-2003
			NO 20026132 A	11-02-2003
			NZ 523583 A	24-09-2004
			PL 359553 A1	23-08-2004
			SK 17992002 A3	01-04-2003
			ZA 200209989 A	08-10-2003
WO 2005002542	A	13-01-2005	NONE	

Extracto de P. Folio 83

84
83

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 08-127739-00000-0000
Fec: 2006-12-20 17:23:46 Dep: 2006 NUEVECHAUONES
Fm: 11 PATENTE/ETI
Evo: 378 FASENACIONALI
Ad: 411 PRESENTACION Fotos: 84

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

MIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 94,105
FECHA : DICIEMBRE 11 DE 2006

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	55767475	11/12/2006	25,475,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		1	TRANITES DE SOL. DE PATENTE DE IN
			TOTAL : \$ 463,000.00

SON: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

COLO 04484 841 010 4

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT**

PATENTE DE INVENCION

☒

MODELO DE UTILIDAD ☐

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de 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 ☒

COMPLETA ☒

INCOMPLETA ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de 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 ☐

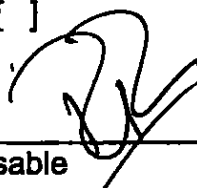
INCOMPLETA ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado ☐
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐


Firma Responsable

Fecha _____

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Folio 85

2020
Bogotá D.C.,

Doctor(a)
FERRERO EMILIO
Apoderado(a) y/o Representante de
BOEHRINGER INGELHEIM VETMEDICA GMBH

REFERENCIA	Radicación No.	06 127739
	Solicitud internacional	PCT/EP2005/006276
	Fecha inicio fase nacional	23/01/2007
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	416
	Oficio No.	2459
	Folios	1

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase
Dado en Bogotá DC,

02 FEB 2007

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

adpa10