

P-12494

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: Expediente No. **NC2016/0004332**

Solicitud de patente a nombre de **ICEUTICA PTY LTD.**

Yo, CAROLINA DAZA MONTALVO identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la Carrera 11 No. 86-53, obrando como apoderada de la sociedad **ICEUTICA PTY LTD.**, domiciliada en Territorio de la Capital Australiana, Australia, solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al Oficio No. **2445** notificado por comunicación electrónica el 5 de marzo de 2018 y relacionado con concepto técnico de fondo, me permito manifestar:

1. Modificaciones al capítulo reivindicatorio

En primer lugar, con fundamento en la facultad que confiere el Artículo 34 de la Decisión 486/00 al solicitante para modificar la solicitud de patente en cualquier momento del trámite, me permito presentar junto con este memorial un nuevo capítulo reivindicatorio que consta de 9 reivindicaciones y reemplaza completamente al anteriormente presentado, el cual comprende las siguientes modificaciones:

- 1.1.** Las reivindicaciones 5, 6, 11 y 12 anteriormente presentadas fueron eliminadas.
- 1.2.** Las reivindicaciones 1 y 7 anteriormente presentadas (que corresponden a las nuevas reivindicaciones 1 y 5, respectivamente) fueron modificadas para eliminar la característica relacionada con el perfil de disolución; para aclarar que la mediana de tamaño de partícula se refiere al “D[0.5]” (esta modificación encuentra soporte en por lo menos el último párrafo de la página 36 de la descripción); y para incluir una matriz de trituración seleccionada de una lista específica de matrices de trituración (esta modificación encuentra soporte en por lo menos del último párrafo de la página 26 a la página 29 de la descripción).

1.3. Una nueva reivindicación 9 fue añadida, la cual encuentra soporte en por lo menos de la página 32 a la página 35 de la descripción.

En cuanto a estas modificaciones, me permito decir que las mismas no amplían de ninguna manera la materia objeto de la presente solicitud, y se realizaron con el ánimo de superar las objeciones planteadas por el examinador en su concepto técnico.

2. Pago de tasas

En relación con el número de reivindicaciones, atentamente me permito comentar que no se adjunta tasa por reivindicaciones adicionales, toda vez que el nuevo capítulo reivindicatorio cuenta con menor número de cláusulas que el anteriormente presentado.

Por otra parte, me permito adjuntar recibo por concepto de pago de tasa para un nuevo examen de patentabilidad sobre el nuevo pliego reivindicatorio, según lo estipulado en la Resolución No. 3719 de 2016.

3. Claridad y concisión del capítulo reivindicatorio

Ahora bien, con relación a la claridad y concisión de las reivindicaciones, me permito manifestar que mediante el nuevo capítulo reivindicatorio quedan subsanadas la totalidad de las objeciones a este respecto, ya que las nuevas reivindicaciones proporcionan claridad y concisión a la invención reclamada, cuentan con pleno soporte en la descripción de la solicitud en estudio, y siguen las recomendaciones realizadas por el examinador en su concepto técnico. En particular, frente a cada objeción, me permito manifestar lo siguiente:

3.1. *“Tal como se mencionó en el examen de forma, las reivindicaciones deben definir la materia a proteger por sus características técnicas esenciales. En las reivindicaciones 1 a 12 se encuentran las expresiones: (...), que corresponden a resultados a alcanzar y no definen la composición, puesto que la reivindicación incluiría no sólo la solución propuesta por la solicitante, sino todas las alternativas presentes o futuras que lleguen a ese resultado. Se sugiere reemplazarlo por las características esenciales, estructurales o funcionales, que contribuyen a la obtención de ese efecto.”*

En respuesta a lo anterior, me permito indicar que, tal y como se expuso en el numeral 1 del presente memorial, el perfil de disolución de las formas de dosificación reclamadas fue eliminado de todo el nuevo capítulo reivindicatorio. Por tanto, la objeción a este respecto se ve superada.

3.2. *“Para fines del reconocimiento de las características técnicas esenciales, de las reivindicaciones independientes principales 1 y 7, se tendrá en cuenta el tamaño de partícula como un promedio global de entre 100 nm y 5000 nm y no como una “mediana de tamaño de partícula”, ya que este parámetro estadístico es un resultado a alcanzar, que no se aceptaría como tal para reconocerlo como características técnica esencial. Se requiere realizar las correcciones necesarias.”*

En cuanto a la mediana de tamaño de partícula, respetuosamente me permito resaltar que esta no es estrictamente un resultado a alcanzar. Si bien la mediana de tamaño de partícula es de hecho un parámetro estadístico, es el número que separa la mitad superior de una muestra de datos, de la mitad inferior, por ejemplo, es el tamaño de partícula que divide a la población a la mitad, de modo que el 50% de la población es mayor o menor que este tamaño. Es un parámetro real y es una característica física del producto mismo que se puede medir.

El examinador considera que el tamaño de partícula debe recitarse como un tamaño de partícula promedio. Sin embargo, dado que el promedio es también un parámetro estadístico que representa la media aritmética, el solicitante no ve cómo esta medida es más o menos real que la mediana de tamaño de partícula.

Cabe destacar que solo porque se requiere una acción para tomar una medida, esto no constituye en sí mismo un "resultado" a alcanzar. La medición del tamaño de partícula de un material biológicamente activo no es diferente de la medición, por ejemplo, de la longitud, el ancho o la altura de un objeto. El resultado es el resultado de la acción de tomar la medida, no el resultado de la actividad del material en sí.

A menudo es el caso en el reclamo de compuestos que el compuesto se describe por su acción y el resultado a alcanzar (es decir, por su capacidad de tratar una enfermedad en particular), particularmente cuando no se conoce la fórmula química del compuesto o el mecanismo detrás de su mejora sobre el compuesto de la técnica anterior no se conoce. En muchas jurisdicciones, esta es una forma aceptable de describir y reclamar un compuesto en una patente. No obstante, el solicitante acepta

que este tipo de reclamación por resultado no es aceptable según la ley de patentes colombiana. Sin embargo, el solicitante discrepa respetuosamente de que la acción de tomar una medición de una propiedad física del compuesto sea comparable a la medición del rendimiento o la actividad de un producto mediante una prueba. Como tal, el solicitante sostiene que la mediana de tamaño de partícula, como se reivindica actualmente, es una característica física apropiada del producto que queda fuera de los límites de un resultado a alcanzar.

Sin embargo, con esto dicho, me permito indicar que las reivindicaciones han sido modificadas para aclarar que la mediana de tamaño de partícula se refiere a la distribución del tamaño de partícula como “D[50]”. La distribución del tamaño de partícula D[50] es un parámetro importante que caracteriza el tamaño de partícula y se utiliza de manera ubicua en todo el campo como una medida estándar de la distribución del tamaño de partícula, por lo cual el D[50] sería fácilmente entendido por la persona normalmente versada en la materia.

En este sentido, me permito hacer énfasis en que la mediana de tamaño de partícula es una característica física adecuada para describir la invención y debería considerarse una característica técnica apropiada que restringe las reivindicaciones. Por tanto, me permito solicitar a ese Despacho que la objeción a este respecto sea retirada.

3.3. *“Además, dichas reivindicaciones 1 y 7 no son claras cuando mencionan: “que comprende 5 (o 10) mg de partículas de meloxicam”, ya que tratándose de una composición farmacéutica, ésta contiene excipientes más el principio activo, pero no se puede saber si dichas partículas contienen los auxiliares de formulación o no. Se requiere realizar las correcciones necesarias.”*

Frente a lo anterior, amablemente me permito destacar que es terminología estándar en la técnica referirse a una forma de dosificación por la cantidad de material activo, y no al peso de la forma de dosificación *per se*. Por lo tanto, sería evidente para la persona normalmente versada en la materia que la forma de dosificación de la reivindicación 1 contiene 5 mg de partículas de meloxicam y que todos los demás ingredientes añadirían peso adicional a la forma de dosificación. De forma similar, sería obvio que la forma de dosificación de la nueva reivindicación 5 contiene 10 mg de meloxicam.

De todas formas, y en aras de la claridad, la reivindicación 1 fue modificada a la forma “Una forma de dosificación unitaria sólida de una composición farmacéutica que comprende partículas de meloxicam y una matriz de trituración ... en donde la forma de dosificación contiene 5 mg de partículas de meloxicam” (y por lo cual se ha realizado una modificación similar a la nueva reivindicación 5).

Como tal, las reivindicaciones restringen claramente las formas de dosificación de la reivindicación 1 y la nueva reivindicación 5 a 5 mg o 10 mg del material activo y, por tanto, me permito solicitar a ese Despacho que la objeción a este respecto sea retirada.

3.4. *“Adicionalmente, es necesario resaltar que en ninguna de las 12 reivindicaciones presentadas definen como tal una composición propiamente dicha. Se le recuerda a la solicitante, que este tipo de formulaciones deben señalar concretamente las cantidades exactas tanto del principio activo y excipientes, así como los auxiliares de formulación exactos que hacen parte de la formulación. Se requiere realizar las correcciones necesarias, por ejemplo, remitiéndose específicamente a la formulación de la tabla 2: (...).”*

En relación con lo anterior, me permito dirigir su atención a las modificaciones realizadas al capítulo reivindicatorio mediante las cuales la reivindicación 1 y la nueva reivindicación 5 mencionan la inclusión de una matriz de trituración en las composiciones seleccionada de una lista específica de compuestos. Cada uno de estos compuestos está respaldado por la descripción en la ubicación señalada en el numeral 1 del presente memorial.

Con respecto a la afirmación del examinador de que la composición debe indicar claramente las cantidades exactas de cada constituyente, amablemente me permito comentar que limitar las reivindicaciones de esa manera sería indebidamente restrictivo para el solicitante. El propósito de las reivindicaciones es definir la invención de acuerdo con lo que es razonable a la luz de la descripción. La memoria descriptiva describe formas de dosificación que comprenden partículas de meloxicam en la cantidad de 5 mg o 10 mg, lo cual es sustancialmente menor que las dosis convencionales de 7.5 mg y 15 mg.

Aunque la química de la formulación es relevante para la forma de dosificación final, la característica definitoria de la invención es la provisión de una dosis terapéuticamente efectiva de meloxicam que es menor que la dosis convencional de

7.5 mg (o 15 mg). Como tal, no es necesario definir la composición por su formulación exacta, sino que es apropiado definir la composición de manera más general por sus ingredientes y la cantidad exacta de meloxicam porque este es lo esencial de la invención. Por tanto, me permito solicitar a ese Despacho que la objeción a este respecto sea retirada.

En consecuencia, me permito manifestar que el nuevo capítulo reivindicatorio adjunto al presente memorial, que incluye 9 reivindicaciones, cumple a cabalidad con las disposiciones del Artículo 30 de la Decisión 486/00.

4. Descripción

Por otro lado, con respecto a lo señalado por el examinador en cuanto a que: *“La descripción no es clara porque presenta algunas páginas incompletas, cortadas y que no permiten entender cuál es la materia allí señalada. Por ejemplo, nótese que las tablas 2 y 3 están cortadas y que no se puede comprender en su integridad la invención. Se requiere realizar las correcciones necesarias en todo el capítulo descriptivo.”*, me permito presentar una copia de la descripción modificada que atiende este requerimiento.

5. Nivel inventivo

Por otra parte, el examinador establece en su concepto técnico la falta de nivel inventivo de las reivindicaciones 1 a 12 anteriormente presentadas a la luz de las enseñanzas descritas en los documentos WO2005002542 (D1) y US2011086074 (D2).

A este respecto, me permito indicar que el Artículo 18 de la Decisión 486/00 establece que: *“Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica”*.

Lo anterior significa que el análisis de nivel inventivo no es una comparación del estado del arte y la solicitud en estudio. El análisis de nivel inventivo debe demostrar la obviedad de la invención analizada, estableciendo que para una persona normalmente versada en la materia dicha invención habría sido evidente a la luz de lo divulgado por el arte previo en el momento de su desarrollo.

Considerando esta definición, me permito exponer los siguientes argumentos técnicos que demuestran el nivel inventivo de la invención definida en las nuevas reivindicaciones 1 a 9.

En primer lugar, me permito indicar que el problema que la presente invención se dirige a resolver es la necesidad de minimizar los efectos secundarios relacionados con la dosis de meloxicam mientras se mantiene un efecto terapéutico comparable en el tratamiento del dolor, tal como el dolor asociado con la artritis. Esta invención logra eso al proporcionar una forma de dosificación que es “útil para tratar el dolor, tal como el dolor por osteoartritis, a una exposición sistémica relativamente baja al meloxicam” (véase el primer párrafo de la página 4 de la descripción).

5.1. Documento D1 (WO2005002542)

El documento D1 enseña partículas de meloxicam preparadas mediante molienda húmeda y preparadas en una forma de dosificación que contiene 7.5 mg de meloxicam. D1 también enseña que 7.5 mg y 15 mg de meloxicam son las dosis estándar convencionales para el tratamiento del dolor asociado con la artritis y que la administración oral de meloxicam es proporcional a la dosis en el rango de 7.5 mg-15 mg (véase la página 7, primer párrafo).

El propósito de D1 es proporcionar una forma de dosificación que evite los métodos de la técnica anterior de usar agentes solubilizantes y que evite las formulaciones de inhibidor de COX-2 de la técnica anterior que tienen cualidades (véase la página 9, primer párrafo).

Aunque el tamaño de partícula del meloxicam en D1 se ha reducido, D1 no dirige a la persona versada en la materia a que también reduzca la dosis. Por lo tanto, D1 no enseña ni sugiere que las formas de dosificación de meloxicam puedan tener un efecto terapéutico en el tratamiento del dolor a una dosis que sea inferior a la dosis convencional, ni enseña que este efecto puede observarse a una exposición sistémica que es más baja que la dosis convencional. Como tal, la persona versada en la materia no obtiene enseñanza alguna de D1 sobre que la dosis de meloxicam puede cambiarse.

El examinador menciona que habría sido obvio que la velocidad de disolución del meloxicam habría sido mejorada debido a su tamaño más pequeño. "*Cualquier versado*

en la materia sabe que entre más pequeña es la partícula, se disuelve más rápido sin que esto constituya un avance sorprendente o inesperado.”

Lo que el examinador comenta es que cuanto más pequeño es el tamaño de partícula, más rápido se disuelve. Si bien este puede ser un principio generalmente aceptado, lo que falta aquí es que una velocidad de disolución más rápida no corresponde necesariamente a una mejora en otras propiedades farmacocinéticas. Simplemente significa que el efecto terapéutico se logrará más rápido. Aunque una velocidad de disolución mejorada también es una ventaja de la presente invención, y puede representar por sí misma una mejora en la técnica, una mejor disolución no es la única ventaja que proporciona la presente invención sobre la técnica anterior. Por el contrario, el problema que la presente invención aborda en última instancia es la necesidad de proporcionar un efecto terapéutico para tratar el dolor, como el dolor asociado con la artritis a una dosis más baja de meloxicam y a una menor exposición sistémica para minimizar los efectos secundarios relacionados con la dosis. El efecto no necesariamente tiene que ser más rápido, aunque puede serlo. Esta es una distinción importante.

Dado que D1 no disminuyó la dosis, se enseñó a la persona versada en la materia que la mejora de la forma de dosificación de D1 es un $T_{m\acute{a}x}$ mejorado, es decir, que las formas de dosificación "exhiben sorprendentemente un perfil de $T_{m\acute{a}x}$ superior en comparación con las formulaciones de meloxicam convencionales" (énfasis añadido), lo que significa que meloxicam actúa más rápido, no necesariamente mejor.

Las formas de dosificación de 5 mg y 10 mg de meloxicam reclamadas no solo son eficaces para tratar el dolor en dosis inferiores a las formas de dosificación convencionales aprobadas de 7.5 mg y 15 mg (Mobic y Mobicox), sino que también son eficaces para tratar el dolor a un nivel exposición sistémica (AUC) que es un 33% más bajo que las dosis convencionales aprobadas. No hay nada en D1 que sugiera que una forma de dosificación que proporciona una menor exposición sistémica puede ser efectiva para tratar el dolor.

D1 no detalla las posibles consecuencias de aumentar la biodisponibilidad. Sin embargo, en el caso de una forma de dosificación que no es 100% biodisponible (tal como Mobic), una biodisponibilidad incrementada sugeriría que se podría lograr la misma AUC a una dosis más baja.

Sin embargo, la efectividad a una dosis más baja no es lo mismo que la efectividad a un AUC más baja. Por ejemplo, una nueva formulación que tenga una mayor biodisponibilidad de un fármaco en comparación con una formulación convencional puede proporcionar la misma AUC que la formulación convencional, pero a una dosis menor. Esta relación sería proporcional a la dosis.

Por el contrario, como se detalla a continuación, las formas de dosificación de 5 mg y 10 mg descritas en la presente solicitud son más bajas en dosis (en aproximadamente un tercio) y menores en AUC (en aproximadamente un tercio) en comparación con las formas de dosificación convencionales de 7.5 mg y 15 mg, respectivamente, lo cual es sorprendente.

Los estudios clínicos en la presente solicitud midieron el AUC y la C_{máx} para las formas de dosificación de 5 mg y 10 mg en comparación con 15 mg de Mobic, todo bajo condiciones de ayuno. Los resultados se muestran en la Tabla 3 donde se puede observar que la dosis de 10 mg de la presente solicitud muestra aproximadamente un tercio de AUC (exposición sistémica) en comparación con el control convencional de 15 mg (comparaciones con el control de 7.5 mg se muestran ahora, pero extrapoladas a continuación).

Asumiendo proporcionalidad de dosis entre las formas de dosificación de 7.5 mg y 15 mg de Mobic, la forma de dosificación de 7.5 mg de Mobic debería tener un AUC de aproximadamente 20437.8 ng.h/mL (20437.8 es 50% del 40875.58 de AUC exhibida por la forma de dosificación de 15 mg). El AUC de la forma de dosificación de 5 mg de la presente solicitud es, sin embargo, mucho más baja a 13610.54 ng.h/mL. Como tal, se entendería por este método de extrapolación que la dosis de 5 mg de la presente invención también muestra aproximadamente un tercio menos de la AUC (exposición sistémica) en comparación con la forma de dosificación de 7.5 mg de Mobic.

Por lo tanto, las formas de dosificación de 5 mg y 10 mg descritas en la presente solicitud exhiben aproximadamente un tercio menos de exposición global de meloxicam que las formas de dosificación aprobadas de 7.5 mg y 15 mg de Mobic, respectivamente.

La exposición sistémica más baja proporcionada por las formas de dosificación reclamadas es importante porque el meloxicam es un miembro de la familia de fármacos conocidos como AINEs. Se usa para tratar la artritis y se han informado eventos adversos graves después de tomar meloxicam. Como tal, existe una motivación para administrar meloxicam a la dosis más baja posible y durante el período de tiempo más corto.

En la presente descripción, a pesar de la menor exposición total (AUC) exhibida por las formas de dosificación de 5 mg y 10 mg, se demostró que ambas proporcionan alivio del dolor a los pacientes con osteoartritis en un ensayo clínico. No hay nada en D1 que sugiera que sería posible crear una forma de dosificación que sea eficaz a una exposición sistémica significativamente menor.

La formulación de meloxicam de D1 demuestra una $C_{máx}$ mejorada sobre el control convencional, pero solo en aproximadamente un 25%. Por lo tanto, si la dosis de D1 se redujera para alcanzar la misma $C_{máx}$ que el control (asumiendo la proporcionalidad de la dosis), D1 necesitaría administrarse a 5.6 mg, la cual es una dosis más alta que la de la forma de dosificación de la presente invención.

Dicho de otra manera, el meloxicam de la presente invención puede alcanzar la misma concentración plasmática de $C_{máx}$ a una dosis menor que la formulación de meloxicam de D1 y, por lo tanto, representa una mejora en la técnica que no fue enseñada por D1. Esto se debe a que no hay nada en D1 que demuestre que la dosis y la exposición sistémica de una formulación de meloxicam podrían reducirse en aproximadamente un tercio sin disminuir la $C_{máx}$.

Por lo tanto, el presente meloxicam tiene cualidades superiores al meloxicam de D1 porque es útil para tratar el dolor como el dolor de osteoartritis a una menor exposición sistémica al meloxicam, lo que significa que no solo actúa más rápido, sino que funciona mejor, aunque se absorba menos en general, de modo tal que la dosis no necesita ser tan alta como la dosis convencional. No hay absolutamente nada en D1 que sugiera que la dosis de meloxicam de D1 se puede reducir y aún mantener una $C_{máx}$ comparable, pero con un AUC reducida.

Como tal, independientemente de cualquier enseñanza combinada insertada en la ecuación por el examinador, simplemente no es el caso que la presente invención

simplemente comprenda el meloxicam de D1 empacado en una forma de dosificación más pequeña. Sin ninguna motivación en la técnica anterior que enseñe cómo o por qué el meloxicam puede tener el mismo efecto a una dosis más baja, pero a una exposición sistémica menor, el examinador no puede afirmar que hubiera sido obvio para la persona normalmente versada en la materia simplemente disminuir la dosis.

5.2. Documento D2 (US2011/0086074)

El documento D2 se dirige a una terapia de combinación que comprende administrar tanto niacina como meloxicam en la misma forma de dosificación. La niacina es para el tratamiento de la dislipidemia y la combinación con meloxicam tiene el propósito de tratar algunos de los efectos adversos de la niacina (específicamente el enrojecimiento de la piel que ocurre después de la dosificación con niacina). Los ejemplos en D2 usan 2-2.5 mg de meloxicam y no se proporciona el tamaño de partícula exacto del meloxicam utilizado en los ejemplos. Por el contrario, los ejemplos solo dicen que el meloxicam se pasó a través de un tamiz BSS # 60 que, en el mejor de los casos, revela que el tamaño de partícula no era mayor de 250 μm , el cual es de órdenes de magnitud mayor que el tamaño de partícula máximo de 5 μm actualmente reivindicado en el extremo superior del rango e incluso más que el tamaño de partícula de 100nm reclamado en el extremo inferior del rango.

Por lo tanto, el examinador se basa únicamente en la revelación de D1 para meloxicam en el intervalo de tamaño de partícula actualmente reivindicado y se basa en D2 para las dosis de 5 mg y 10 mg.

En conexión con lo anterior, amablemente me permito manifestar que este tipo de mosaico de documentos no está permitido en esta circunstancia. Al determinar si la persona experta en la materia habría combinado dos o más documentos distintos, la evaluación debería centrarse en el problema que enfrenta el trabajador calificado y si a la luz de ese problema, existe una base razonable (o alguna motivación) para que el trabajador calificado combine las dos divulgaciones teniendo en cuenta lo siguiente:

- si la naturaleza y el contenido de los documentos son tales que hacen probable o improbable que la persona experta en la materia los combine, ¿hay alguna sugerencia o motivación en las referencias mismas, o en el conocimiento generalmente disponible para el experto en la técnica, que lo lleve a modificar la referencia o a

combinar enseñanzas de la referencia con una expectativa razonable de éxito? ¿Hay alguna ventaja esperada que habría sido producida por la combinación?

- si los documentos provienen de campos técnicos similares, diferentes o remotos, ¿el problema habría provocado una búsqueda en esos campos técnicos? ¿La persona experta en la materia habría investigado ese campo técnico ya que es probable que haya ocurrido el mismo problema en él?
- si el arte hubiese estado lejos de enseñar una solución o combinación particular en la fecha de prioridad - ¿Al principio las características reveladas parecen tener una incompatibilidad inherente? ¿No se hubiera esperado la combinación de una persona experta en la técnica? ¿Una parte de la información tiende a alejarse del mosaico? Responder afirmativamente a cualquiera de estas preguntas indicaría que la combinación reivindicada es inventiva.

También se debe considerar si los documentos son tales que podría razonablemente esperarse que un trabajador calificado los haya entendido, comprendido y considerado relevante.

Como se discutió anteriormente, D2 se dirige a tratar el enrojecimiento de la piel que se produce después de la dosificación con niacina, mientras que la presente invención se dirige al tratamiento del dolor tal como el dolor asociado con la artritis. Como tal, no hay ninguna motivación para que la persona normalmente versada en la materia recurra a un documento que está dirigido a resolver un problema diferente porque es completamente irrelevante. Además, incluso si dicha persona recurriera a D2 para obtener orientación (que no admitimos), no se le enseñaría que las dosis de D2 serían útiles para tratar el dolor. De hecho, dado que D2 solo ejemplifica dosis de 2.5 mg, no hay nada en D2 que garantice que las dosis de 5-10 mg según lo indicado serían adecuadas para tratar la misma dolencia (enrojecimiento de la piel) y mucho menos una diferente.

Además, incluso si D2 motivara a la persona normalmente versada en la materia a probar una dosis de 5 mg o 10 mg (que no admitimos), esta esperaría que todos los efectos y propiedades del meloxicam se desplazaran proporcionalmente al cambio en la dosis.

Reducir la dosis de un material biológicamente activo no es tan simple como simplemente colocar menos material biológicamente activo en la forma de dosificación. Todo lo que es probable que ocurra en tal situación es que la dosis más baja será menos efectiva que la dosis más alta. Además, sin otra sugerencia específica, el experto esperaría que la reducción en la eficacia de la dosis más baja fuera proporcional a la reducción en la dosis.

Como tal, al menos por esta razón, la persona experta no habría tomado el meloxicam de D1 y lo habría fabricado a la dosis de D2 esperando un resultado sorprendente. Más bien, dicha persona habría esperado que se pudiera lograr una $C_{m\acute{a}x}$ y una exposición sistémica comparables al meloxicam convencional a la dosis más baja debido a la biodisponibilidad incrementada. Sin embargo, los presentes inventores han desarrollado un producto que puede tener una $C_{m\acute{a}x}$ comparable, a una exposición sistémica global sorprendentemente más baja, al meloxicam convencional. Esto no es enseñado por D1 o D2 en absoluto.

Como tal, la persona normalmente versada en la materia no habría buscado el documento D2 para resolver el problema en primer lugar. Incluso si hubiese localizado D2, dicha persona ciertamente no lo habría considerado relevante y lo habría descartado por completo, o, en el mejor de los casos, habría esperado un resultado predecible reduciendo la dosis. No hay manera de que el experto en la técnica haya anticipado un resultado tan impredecible.

En consecuencia, me permito señalar que los documentos D1 y D2 no afectan el nivel inventivo de la presente solicitud y la objeción a este respecto se ve superada, toda vez que no existe motivación alguna para que una persona normalmente versada en la materia derive de manera obvia la presente invención a partir de dichas anterioridades, la cual además cuenta con un efecto técnico mejorado y sorprendente. De esta manera, me permito manifestar que las reivindicaciones 1 a 9 del nuevo capítulo reivindicatorio cumplen con el requisito de nivel inventivo según los lineamientos del Artículo 18 de la Decisión 486/00.

6. Conclusiones

Finalmente, a la luz de las modificaciones al capítulo reivindicatorio y los argumentos presentados, es posible concluir lo siguiente:

6.1. La presente solicitud es clara, concisa y está debidamente soportada por la descripción, cumpliendo así con los requerimientos del Artículo 30 de la Decisión 486/00.

6.2. La presente solicitud es patentable sobre los documentos D1 y D2, de acuerdo con los requerimientos del Artículo 18 de la Decisión 486/00.

Por tanto, atentamente me permito solicitar a ese Despacho otorgar el privilegio de patente solicitado a la solicitud en estudio, toda vez que cumple a cabalidad con los requerimientos de la Decisión 486/00.

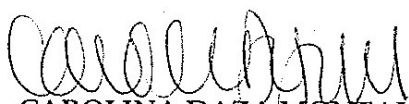
7. Anexos

7.1. Nuevo capítulo reivindicatorio que comprende 9 reivindicaciones.

7.2. Descripción modificada.

7.3. Comprobante de pago de tasa para nuevo examen de patentabilidad.

Señor Director,



CAROLINA DAZA MONTALVO

C.C. 66.783.790 de Palmira Valle

TP-141563 CSJ

notificaciones@clarkemodet.com.co

P-12494

Nuevo capítulo reivindicatorio

Julio 18, 2018

REIVINDICACIONES

1. Una forma de dosificación unitaria sólida de una composición farmacéutica que comprende una matriz de trituración, y partículas de meloxicam,

donde las partículas de meloxicam en la forma de dosificación unitaria sólida tienen una mediana de tamaño de partícula ($D[0.5]$), sobre la base del volumen promedio, entre 100 nm y 5000 nm;

en donde la matriz de trituración es al menos un material seleccionado del grupo que consiste de: manitol, sorbitol, isomaltitol, xilitol, maltitol, lactitol, eritritol, arabitól, ribitol, glucosa, fructosa, manosa, galactosa, lactosa anhidra, lactosa monohidrato, sacarosa, maltosa, trehalosa, maltodextrinas, dextrina, lecitina, inulina, dextratos, polidextrosa, almidón, harina de trigo, harina de maíz, harina de arroz, almidón de arroz, harina de tapioca, almidón de tapioca, harina de patata, almidón de patata, otras harinas y almidones, leche en polvo, leche desnatada en polvo, otros sólidos lácteos y derivados, harina de soja, harina de soja u otros productos de soja, celulosa, celulosa microcristalina, materiales co-mezclados a base de celulosa microcristalina, almidón pregelatinizado (o parcialmente), HPMC, CMC, HPC, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido málico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido ascórbico, ácido succínico, citrato de sodio, tartrato de sodio, malato de sodio, ascorbato de sodio, citrato de potasio, tartrato de potasio, malato de potasio, ascorbato de potasio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de magnesio, bicarbonato de sodio, bicarbonato de potasio y carbonato de calcio, fosfato de calcio dibásico, fosfato de calcio tribásico, sulfato de sodio, cloruro de sodio, metabisulfito de sodio, tiosulfato de sodio, cloruro de amonio, sal de Glauber, carbonato de amonio, bisulfato de sodio, sulfato de magnesio, alumbre de potasio, cloruro de potasio, hidrogenosulfato de sodio, hidróxido de sodio, hidróxidos cristalinos, carbonatos de hidrógeno, cloruro de amonio, clorhidrato de metilamina, bromuro de amonio, sílice, sílice térmica, alúmina, dióxido de titanio, talco, tiza, mica, caolín, bentonita, hectorita, trisilicato de magnesio, materiales basados en arcilla o silicatos de aluminio, laurilsulfato de sodio, tensioactivos de sulfato de alquilo con longitud de cadena entre C5 a C18, estearilsulfato de sodio, cetilsulfato de sodio, cetostearyl sulfato de sodio, pentanosulfato de sodio, octadecilsulfato de sodio, docusato de sodio, desoxicolato

de sodio, sal sódica de N-lauroilsarcosina, monoestearato de glicerilo, diestearato de glicerol palmitoestearato de glicerilo, behenato de glicerilo, caprilato de glicerilo, oleato de glicerilo, cloruro de benzalconio, CTAB, CTAC, Cetrimida, cloruro de cetilpiridinio, bromuro de cetilpiridinio, cloruro de bencetonio, estearato de polioxil 40, estearato de PEG 40, estearato de PEG 100, poloxámero 188, poloxámero 338, poloxámero 407, polioxil 2 estearil éter, polioxil 100 estearil éter, polioxilo 20 estearil éter, polioxil 10 estearil éter, polioxil 20 cetil éter, polisorbato 20, polisorbato 40, polisorbato 60, polisorbato 61, polisorbato 65, polisorbato 80, aceite de ricino polioxil 35, aceite de ricino polioxil 40, aceite de ricino polioxil 60, aceite de ricino polioxil 100, aceite de ricino polioxil 200, aceite de ricino hidrogenado polioxil 40, aceite de ricino hidrogenado polioxil 60, aceite de ricino hidrogenado polioxil 100, aceite de ricino hidrogenado polioxil 200, alcohol cetoestearílico, hidroxiestearato de macrogel 15, monopalmitato de sorbitán, monoestearato de sorbitán, trioleato de sorbitán, palmitato de sacarosa, estearato de sacarosa, diestearato de sacarosa, laurato de sacarosa, ácido glicocólico, glicolato de sodio, ácido cólico, colato de sodio, desoxicolato de sodio, ácido deoxicólico, taurocolato de sodio, ácido taurocólico, taurodesoxicolato sódico, ácido taurodesoxicólico, lecitina de soja, fosfatidilcolina, fosfatidiletanolamina, fosfatidilserina, fosfatidilinositol, PEG 3000, PEG 4000, PEG 6000, PEG 8000, PEG 10000, PEG 20000, mezcla de alquil naftalen sulfonato condensado/lignosulfonato, dodecilbenceno sulfonato de calcio, dodecilbenceno sulfonato de sodio, naftalenosulfonato de diisopropilo, diestearato de eritritol, formaldehído de naftalen sulfonato condensado, nonilfenol etoxilato (POE-30), etoxilato de tristirilfenol, tallow alquilaminas de polioxietileno (15), alquil naftalen sulfonato de sodio, alquil naftalen sulfonato de sodio condensado, alquilbenceno sulfonato de sodio, isopropil naftalen sulfonato de sodio, metil naftalen formaldehído sulfuonato de sodio, n-butil naftalen sulfonato de sodio, tridecil alcohol etoxilato (POE-18), trietanolamina isodecanol fosfato éster, trietanolamina tristirilfosfato éster, tristirilfenol sulfato etoxilado, y bis(2-hidroxietyl)tallowalquilaminas; y

en donde la forma de dosificación contiene 5 mg de partículas de meloxicam.

2. La forma de dosificación unitaria sólida de la reivindicación 1, donde el D(0.9) de las partículas de meloxicam en la forma de dosificación unitaria se encuentra entre 900 nm y 3000 nm.

3. La forma de dosificación unitaria sólida de la reivindicación 1, donde el diámetro medio ponderado de la superficie ($D[3,2]$) de las partículas de meloxicam en la forma de dosificación unitaria se encuentra entre 100 nm y 800 nm.

4. La forma de dosificación unitaria sólida de la reivindicación 1, donde el diámetro medio ponderado del volumen ($D[4,3]$) de las partículas de meloxicam en la forma de dosificación unitaria se encuentra entre 400 nm y 1300 nm.

5. Una forma de dosificación unitaria sólida de una composición farmacéutica que comprende una mezcla de trituración, y partículas de meloxicam,

donde las partículas de meloxicam en la forma de dosificación unitaria sólida tienen una mediana de tamaño de partícula ($D[0.5]$), sobre la base del volumen promedio, entre 100 nm y 5000 nm;

en donde la matriz de trituración es al menos un material seleccionado del grupo que consiste de: manitol, sorbitol, isomaltitol, xilitol, maltitol, lactitol, eritritol, arabitól, ribitol, glucosa, fructosa, manosa, galactosa, lactosa anhidra, lactosa monohidrato, sacarosa, maltosa, trehalosa, maltodextrinas, dextrina, lecitina, inulina, dextratos, polidextrosa, almidón, harina de trigo, harina de maíz, harina de arroz, almidón de arroz, harina de tapioca, almidón de tapioca, harina de patata, almidón de patata, otras harinas y almidones, leche en polvo, leche desnatada en polvo, otros sólidos lácteos y derivados, harina de soja, harina de soja u otros productos de soja, celulosa, celulosa microcristalina, materiales co-mezclados a base de celulosa microcristalina, almidón pregelatinizado (o parcialmente), HPMC, CMC, HPC, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido málico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido ascórbico, ácido succínico, citrato de sodio, tartrato de sodio, malato de sodio, ascorbato de sodio, citrato de potasio, tartrato de potasio, malato de potasio, ascorbato de potasio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de magnesio, bicarbonato de sodio, bicarbonato de potasio y carbonato de calcio, fosfato de calcio dibásico, fosfato de calcio tribásico, sulfato de sodio, cloruro de sodio, metabisulfito de sodio, tiosulfato de sodio, cloruro de amonio, sal de Glauber, carbonato de amonio, bisulfato de sodio, sulfato de magnesio, alumbre de potasio, cloruro de potasio, hidrogenosulfato de sodio, hidróxido de sodio, hidróxidos cristalinos, carbonatos de hidrógeno, cloruro de amonio, clorhidrato de metilamina, bromuro de amonio, sílice, sílice térmica, alúmina, dióxido de titanio, talco, tiza, mica, caolín, bentonita, hectorita, trisilicato de magnesio, materiales basados en arcilla o silicatos de aluminio, laurilsulfato de sodio, tensioactivos de sulfato de alquilo con longitud de cadena entre

C5 a C18, estearilsulfato de sodio, cetilsulfato de sodio, cetostearil sulfato de sodio, pentanosulfato de sodio, octadecilsulfato de sodio, docusato de sodio, desoxicolato de sodio, sal sódica de N-lauroilsarcosina, monoestearato de glicerilo, diestearato de glicerol palmitoestearato de glicerilo, behenato de glicerilo, caprilato de glicerilo, oleato de glicerilo, cloruro de benzalconio, CTAB, CTAC, Cetrimida, cloruro de cetilpiridinio, bromuro de cetilpiridinio, cloruro de bencetonio, estearato de polioxil 40, estearato de PEG 40, estearato de PEG 100, poloxámero 188, poloxámero 338, poloxámero 407, polioxil 2 estearil éter, polioxil 100 estearil éter, polioxilo 20 estearil éter, polioxil 10 estearil éter, polioxil 20 cetil éter, polisorbato 20, polisorbato 40, polisorbato 60, polisorbato 61, polisorbato 65, polisorbato 80, aceite de ricino polioxil 35, aceite de ricino polioxil 40, aceite de ricino polioxil 60, aceite de ricino polioxil 100, aceite de ricino polioxil 200, aceite de ricino hidrogenado polioxil 40, aceite de ricino hidrogenado polioxil 60, aceite de ricino hidrogenado polioxil 100, aceite de ricino hidrogenado polioxil 200, alcohol cetoestearílico, hidroxiestearato de macrogel 15, monopalmitato de sorbitán, monoestearato de sorbitán, trioleato de sorbitán, palmitato de sacarosa, estearato de sacarosa, diestearato de sacarosa, laurato de sacarosa, ácido glicocólico, glicolato de sodio, ácido cólico, colato de sodio, desoxicolato de sodio, ácido deoxicólico, taurocolato de sodio, ácido taurocólico, taurodesoxicolato sódico, ácido taurodesoxicólico, lecitina de soja, fosfatidilcolina, fosfatidiletanolamina, fosfatidilserina, fosfatidilinositol, PEG 3000, PEG 4000, PEG 6000, PEG 8000, PEG 10000, PEG 20000, mezcla de alquil naftalen sulfonato condensado/lignosulfonato, dodecilbenceno sulfonato de calcio, dodecilbenceno sulfonato de sodio, naftalenosulfonato de diisopropilo, diestearato de eritritol, formaldehído de naftalen sulfonato condensado, nonilfenol etoxilato (POE-30), etoxilato de tristirilfenol, tallow alquilaminas de polioxietileno (15), alquil naftalen sulfonato de sodio, alquil naftalen sulfonato de sodio condensado, alquilbenceno sulfonato de sodio, isopropil naftalen sulfonato de sodio, metil naftalen formaldehído sulfonato de sodio, n-butil naftalen sulfonato de sodio, tridecil alcohol etoxilato (POE-18), trietanolamina isodecanol fosfato éster, trietanolamina tristirilfosfato éster, tristirilfenol sulfato etoxilado, y bis(2-hidroxietil)tallowalquilaminas; y

en donde la forma de dosificación contiene 10 mg de partículas de meloxicam.

6. La forma de dosificación unitaria sólida de la reivindicación 5, donde el D(0.9) de las partículas de meloxicam en la forma de dosificación unitaria sólida se encuentra entre 900 nm y 3000 nm.

-
7. La forma de dosificación unitaria sólida de la reivindicación 5, donde el diámetro medio ponderado de la superficie ($D[3,2]$) de las partículas de meloxicam en la forma de dosificación unitaria sólida se encuentra entre 100 nm y 800 nm.
 8. La forma de dosificación unitaria sólida de la reivindicación 5, donde el diámetro medio ponderado del volumen ($D[4,3]$) de las partículas de meloxicam en la forma de dosificación unitaria sólida se encuentra entre 400 nm y 1300 nm.
 9. La forma de dosificación unitaria sólida de la reivindicación 1 o 5, que comprende uno o más de lactosa monohidrato, lauril sulfato de sodio, celulosa microcristalina, croscarmelosa de sodio, estearil fumarato de sodio, ácido tartárico, lactosa anhidra o manitol.

Nueva formulación de Meloxicam

Campo de la descripción

5 La presente descripción hace referencia a composiciones que comprenden meloxicam, medicamentos producidos usando meloxicam en forma particulada y a métodos para tratar un animal, inclusive un hombre, usando una cantidad terapéuticamente eficaz de meloxicam administrada a través de
10 estos medicamentos. También se describen métodos para producir partículas de meloxicam usando procesos de molienda en seco y procesos para elaborar medicamentos al procesar adicionalmente el material elaborado mediante molienda en seco.

15

ANTECEDENTES

Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) son ampliamente utilizados para tratar el dolor agudo y crónico,
20 la inflamación y la fiebre. Algunos de los agentes activos en esta clase incluyen aspirina, ibuprofeno, naproxeno, diclofenaco, indometacina, celocoxib y meloxicam. El meloxicam se aprobó por primera vez para ser comercializado en los Estados Unidos en el 2000 con el nombre comercial

Mobic® (Boehringer Ingelheim). Se encuentra disponible en comprimidos orales (potencias de 7,5 mg y 15 mg) y como una suspensión oral (7,5 mg/5 mL). Mobic está indicado para el tratamiento de la osteoartritis, la artritis reumatoide y la

5 artritis reumatoidea juvenil. La dosis de partida y mantenimiento recomendada es de 7,5 mg por día. La dosis diaria máxima recomendada es de 15 mg por día. Mientras que los AINE tienen actividad analgésica, antiinflamatoria y antipirética significativa, estos se asocian también con los

10 graves efectos secundarios relacionados con la dosis, tales como, perforación gastrointestinal y sangrado, accidentes cardiovasculares que incluyen el infarto de miocardio y la insuficiencia renal. Como resultado, todos los productos AINE aprobados por la FDA comercializados en los Estados Unidos,

15 incluido el meloxicam, contienen declaraciones en las etiquetas que instruyen a los médicos que recetan a usar la dosis eficaz más baja durante el menor tiempo posible. Por lo tanto, es deseable proporcionar productos AINE terapéuticamente eficaces con dosis de fármaco que son más

20 bajas que aquellas que se encuentran disponibles para pacientes que padecen de dolor agudo o crónico.

El meloxicam es un miembro del grupo de ácido enólico de los AINE y se denomina químicamente como 4-hidroxi-2-metil-N-(5-

metil-2-tiazolil)-2H-1,2-benzotiazina-3-carboxamida-1,1-dióxido. Es prácticamente insoluble en agua. La baja solubilidad es un problema importante que aparece en el desarrollo de composiciones en las industrias terapéutica, 5 cosmética, agrícola y alimenticia, particularmente aquellas composiciones que contienen un material biológicamente activo que es poco soluble en agua a un pH fisiológico. En muchos casos, los compuestos poco solubles en agua tienen propiedades farmacocinéticas no deseables tales como 10 disolución lenta y absorción oral incompleta o lenta desde el tracto gastrointestinal hasta la circulación sistémica. Además, los agentes activos poco solubles tienen a no ser aprobados o incluso a ser inseguros para la administración intravenosa debido al riesgo de que las partículas del agente 15 bloqueen el flujo sanguíneo a través de los capilares.

Se sabe que la velocidad de disolución de un fármaco particulado aumentará con el aumento del área de superficie. Una forma de aumentar el área de superficie es disminuir el 20 tamaño de partícula. Por consiguiente, se han estudiado métodos para producir fármacos muy finos o que tengan el tamaño adecuado con el objetivo de controlar el tamaño y el intervalo de tamaño de las partículas de fármaco para las composiciones farmacéuticas.

Compendio

Se describen en la presente formas de dosificación unitarias de meloxicam que contienen 5 mg o 10 mg de meloxicam que proporciona alivio efectivo para el dolor y tienen propiedades farmacocinéticas deseables. Las formas de dosificación unitarias pueden proporcionar alivio del dolor cuando se administra una única dosis unitaria a un paciente.

10 Las formas de dosificación unitarias son útiles para tratar el dolor, por ejemplo, el dolor por osteoartritis en una exposición sistémica relativamente baja al meloxicam.

En algunas modalidades de la forma de dosificación unitaria de 5 mg que se describió anteriormente, una única dosis, tras la administración oral a una población de adultos saludables en estado de ayuno, proporciona un AUC (área bajo la curva) (0- ∞) plasmática media de 7500-20000 h*ng/ml; una única dosis, tras la administración oral a una población de adultos saludables en ayuno, proporciona una C_{máx} plasmática media de 400-900 ng/ml; una única dosis, tras la administración oral a una población de adultos saludables en ayuno, proporciona un T_{máx} promedio de 1-3 horas; una única dosis, tras la administración oral a una población de adultos saludables en

ayuno, proporciona un AUC (0- ∞) plasmática media que es 80 % a 125 % de 13610 ng-h/ml; una única dosis, tras la administración oral a una población de adultos saludables en ayuno, proporciona una C_{máx} plasmática media que es 80 % a 125 % de 642 ng/ml.

Se describe en la presente una forma de dosificación unitaria sólida de una composición farmacéutica que comprende 5 mg de meloxicam y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, donde las partículas de meloxicam tienen un tamaño de partícula promedio, en base al volumen promedio, entre 100 nm y 5000 nm. En varios casos: el D(0,9) de las partículas de meloxicam es inferior a 3000 nm; el diámetro medio ponderado de la superficie (D[3,2]) de las partículas de meloxicam se encuentra entre 100 nm y 800 nm; el diámetro medio ponderado de volumen (D[4,3]) de las partículas de meloxicam se encuentra entre 400 nm y 1300 nm; la velocidad de disolución de la dosificación unitaria es tal que, cuando se la somete a prueba usando el Aparato 1 USP (cestas) configurado a una velocidad de rotación de 100 RPM en 500 mL del tampón fosfato de 6,1 pH con laurilsulfato de sodio (SLS, por sus siglas en inglés) al 0,1 % a 37 °C $\pm$ 0,5 °C, al menos 80 % del meloxicam se disuelve en un período de tiempo que se selecciona de: 30 minutos o menos; 20 minutos o menos; 10

minutos o menos; y 5 minutos o menos. En otros casos, la velocidad de disolución de la forma de dosificación unitaria es tal que, cuando se somete a prueba usando el Aparato 1 USP (cestas) configurado a una velocidad de rotación de 100 RPM

5 en 500 mL del tampón fosfato de 6,1 pH con laurilsulfato de sodio (SLS) al 0,1 % a $37\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 0,5\text{ }^{\circ}\text{C}$, al menos 90 % del meloxicam se disuelve en un período de tiempo que se selecciona de: 30 minutos o menos; 20 minutos o menos; 10 minutos o menos; y 5 minutos o menos. En diversos casos: una

10 única dosis, tras la administración oral a una población de adultos saludables en estado de ayuno, proporciona un AUC (0- ∞) de plasma sanguíneo promedio de 7500-20000 h*ng/ml; una única dosis, tras la administración oral a una población de adultos saludables en ayuno, proporciona una $C_{\text{máx}}$ de plasma

15 sanguíneo promedio de 400-900 ng/ml; una única dosis, tras la administración oral a una población de adultos saludables en ayuno, proporciona una $C_{\text{máx}}$ de plasma sanguíneo promedio de 400-900 ng/ml; una única dosis, tras la administración oral a una población de adultos saludables en ayuno, proporciona un

20 AUC (0- ∞) de plasma sanguíneo promedio de 7500-20000 horas; una única dosis, tras la administración oral a una población de adultos saludables en ayuno, proporciona un AUC (0- ∞) de plasma sanguíneo promedio que es 80 % a 125 % de 13610 ng-h/ml; una única dosis, tras la administración oral a una

población de adultos saludables en ayuno, proporciona una $C_{\text{máx}}$ de plasma sanguíneo promedio que es 80 % a 125 % de 642 ng/ml.

- 5 También se describe en la presente una forma de dosificación unitaria sólida de una composición farmacéutica que comprende 5 mg de meloxicam, donde una única dosis, tras la administración oral a una población de adultos saludables en ayuno, proporciona una $C_{\text{máx}}$ de plasma sanguíneo promedio de
- 10 350-950 ng/ml. También se describe en la presente una forma de dosificación unitaria sólida de una composición farmacéutica que comprende 5 mg de meloxicam, donde una única dosis, tras la administración oral a una población de adultos saludables en ayuno, proporciona un AUC ($0-\infty$) de plasma
- 15 sanguíneo promedio de 7500-20000 h*ng/ml. En distintos casos de estas formas de dosificación: las partículas de meloxicam tienen un tamaño de partícula promedio, en base al volumen promedio, entre 100 nm y 5000 nm. En diversos casos: el $D(0,9)$ de las partículas de meloxicam es inferior a 3000 nm;
- 20 el diámetro medio ponderado de la superficie ($D[3,2]$) de las partículas de meloxicam se encuentra entre 100 nm y 800 nm; y el diámetro medio ponderado del volumen ($D[4,3]$) de las partículas de meloxicam se encuentra entre 400 nm y 1300 nm.

- En algunas modalidades de la forma de dosificación unitaria de 5 mg que se describió anteriormente, la velocidad de disolución de la forma de dosificación es tal que, cuando se somete a prueba usando el Aparato 1 USP (cestas) configurado
- 5 a una velocidad de rotación de 100 RPM en 500 mL del tampón fosfato de 6,1 pH con laurilsulfato de sodio (SLS) al 0,1 % a $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$, al menos 80 % del meloxicam se disuelve en un período de tiempo que se selecciona de: 30 minutos o menos; 20 minutos o menos; 10 minutos o menos; y 5 minutos o menos.
- 10 En otros casos, la velocidad de disolución de la forma de dosificación unitaria es tal que, cuando se somete a prueba usando el Aparato 1 USP (cestas) configurado a una velocidad de rotación de 100 RPM en 500 mL del tampón fosfato de 6,1 pH con laurilsulfato de sodio (SLS) al 0,1 % a $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$, al
- 15 menos 90 % del meloxicam se disuelve en un período de tiempo que se selecciona de: 30 minutos o menos; 20 minutos o menos; 10 minutos o menos; y 5 minutos o menos.

- En algunas modalidades de la forma de dosificación unitaria
- 20 de 5 mg: la velocidad de disolución es tal que, cuando se somete a prueba usando el Aparato 1 USP (cestas) configurado a una velocidad de rotación de 100 RPM en 500 mL de tampón fosfato de 6,1 pH con laurilsulfato de sodio (SLS) al 0,1 % a $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$, al menos 90 % del meloxicam se disuelve en 30

minutos; al menos 90 % del meloxicam se disuelve en 20 minutos; al menos 90 % del meloxicam se disuelve en 10 minutos; al menos 95 % del meloxicam se disuelve en 30 minutos; al menos 95 % del meloxicam se disuelve en 20 minutos; al menos 95 % del meloxicam se disuelve en 10 minutos; al menos 70 % del meloxicam se disuelve en 5 minutos.

En algunas modalidades de la forma de dosificación unitaria de 5 mg: la $C_{\text{máx}}$ promedio de una única unidad se encuentra dentro del 80,00 % al 125,00 % de la $C_{\text{máx}}$ promedio de 7,5 mg de comprimidos Mobic, cuando se administra una única unidad a una población de adultos saludables en ayuno; una única unidad, tras la administración oral a una población de adultos saludables en ayuno, proporciona horas del AUC (0- ∞) de plasma sanguíneo promedio que son el 60 %-80 % de las horas del AUC (0- ∞) de plasma sanguíneo promedio de los comprimidos Mobic de 7,5 mg, cuando se administra una única dosis a una población de adultos saludables en ayuno; la forma de dosificación unitaria es una cápsula o un comprimido; la forma de dosificación unitaria es una cápsula de gelatina dura.

- En diversos casos: una única dosis, tras la administración oral a un población de adultos saludables en ayudo, proporciona un AUC (0- ∞) de plasma sanguíneo promedio de 7500-20000 h*ng/ml; una única dosis, tras la administración oral a una población de adultos saludables en ayuno, proporciona una C_{máx} de plasma sanguíneo promedio de 400-900 ng/ml; una única dosis, tras la administración oral a una población de adultos saludables en ayuno, proporciona una C_{máx} de plasma sanguíneo promedio de 400-900 ng/ml; una única dosis, tras la administración oral a una población de adultos saludables en ayuno, proporciona un AUC (0- ∞) de plasma sanguíneo promedio de 7500-20000 horas; una única dosis, tras la administración oral a una población de adultos saludables en ayuno, proporciona un AUC (0- ∞) de plasma sanguíneo promedio que es 80 % a 125 % de 13610 ng-h/ml; una única dosis, tras la administración oral a una población de adultos saludables en ayuno, proporciona una C_{máx} de plasma sanguíneo promedio que es 80 % a 125 % de 642 ng/ml.
- 20 También se describe en la presente una forma de dosificación unitaria que comprende 10 mg de meloxicam. En algunas modalidades, una única dosis, tras la administración oral a un población de adultos saludables en ayudo, proporciona un AUC (0- ∞) de plasma promedio de 16000-44000 h*ng/ml; una

única dosis, tras la administración oral a una población de adultos saludables en ayuno, proporciona una $C_{\text{máx}}$ de plasma promedio de 850-1750 ng/ml; una única dosis, tras la administración oral a una población de adultos saludables en ayuno, proporciona un $T_{\text{máx}}$ promedio de 1 a 3 horas; una única dosis, tras la administración oral a una población de adultos saludables en ayuno, proporciona un AUC ($0-\infty$) de plasma promedio que es 80 % a 125 % de 29.173 ng-h/ml; una única dosis, tras la administración oral a una población de adultos saludables en ayuno, proporciona una $C_{\text{máx}}$ de plasma promedio que es 80 % a 125 % de 1253 ng/ml.

En algunas modalidades, la velocidad de disolución de la forma de dosificación unitaria de 10 mg es tal que, cuando se somete a prueba usando el Aparato 1 USP (cestas) configurado a una velocidad de rotación de 100 RPM en 1000 mL del tampón fosfato de 6,1 pH con laurilsulfato de sodio (SLS) al 0,1 % a $37 \pm 0,5$ °C, al menos 80 % del meloxicam se disuelve en un período de tiempo que se selecciona de: 30 minutos o menos; 20 minutos o menos; 10 minutos o menos; y 5 minutos o menos; la velocidad de disolución es tal que, cuando se somete a prueba usando el Aparato 1 USP (cestas) configurado a una velocidad de rotación de 100 RPM en 1000 mL del tampón fosfato de 6,1 pH con laurilsulfato de sodio (SLS) al 0,1 % a

37 °C±0,5 °C, al menos 90 % del meloxicam se disuelve en un período de tiempo que se selecciona de: 30 minutos o menos; 20 minutos o menos; 10 minutos o menos; y 5 minutos o menos, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, donde

5 las partículas de meloxicam tienen un tamaño de partícula medio, de acuerdo con el volumen promedio, entre 100 nm y 5000 nm. En diversos casos: el D(0,9) de las partículas de meloxicam es inferior a 3000 nm; el diámetro medio ponderado de la superficie (D[3,2]) de las partículas de meloxicam se

10 encuentra entre 100 nm y 800 nm; el diámetro medio ponderado de volumen (D[4,3]) de las partículas de meloxicam se encuentra entre 400 nm y 1300 nm; la velocidad de disolución de la dosificación unitaria es tal que, cuando se somete a prueba usando el Aparato 1 USP (cestas) configurado a una

15 velocidad de rotación de 100 RPM en 500 mL del tampón fosfato de 6,1 pH con laurilsulfato de sodio (SLS) al 0,1 % a 37 °C±0,5 °C, al menos 80 % del meloxicam se disuelve en un período de tiempo que se selecciona de: 30 minutos o menos; 20 minutos o menos; 10 minutos o menos; y 5 minutos o menos;

20 la velocidad de disolución es tal que, cuando se somete a prueba usando el Aparato 1 USP (cestas) configurado a una velocidad de rotación de 100 RPM en 500 mL del tampón fosfato de 6,1 pH con laurilsulfato de sodio (SLS) al 0,1 % a 37 °C±0,5 °C, al menos 90 % del meloxicam se disuelve en un

período de tiempo que se selecciona de: 30 minutos o menos; 20 minutos o menos; 10 minutos o menos; y 5 minutos o menos; una única dosis, tras la administración oral a una población de adultos saludables en ayuno, proporciona un t_{max} de plasma sanguíneo medio de 1 a 3 horas; una única dosis, tras la administración oral a una población de adultos saludables en ayuno, proporciona un AUC (0- ∞) de plasma sanguíneo promedio de 16000-44000 h*ng/ml; una única dosis, tras la administración oral a una población de adultos saludables en ayuno, proporciona una C_{max} de plasma sanguíneo promedio de 850-1750 ng/ml; una única dosis, tras la administración oral a una población de adultos saludables en ayuno, proporciona un AUC (0- ∞) de plasma sanguíneo promedio que es 80 % a 125 % de 29.173 ng-h/ml; una única dosis, tras la administración oral a una población de adultos saludables en ayuno, proporciona una C_{max} de plasma sanguíneo promedio que es 80 % al 125 % de 1253 ng/ml.

También se describe en la presente una forma de dosificación unitaria sólida de una composición farmacéutica que comprende 10 mg de meloxicam y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, donde una única dosis, tras la administración oral a una población de adultos saludables en ayuno, proporciona un AUC (0- ∞) de plasma sanguíneo promedio de

16000-44000 h*ng/ml. También se describe en la presente una forma de dosificación unitaria sólida de una composición farmacéutica que comprende 10 mg de meloxicam y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, donde una única

5 dosis, tras la administración oral a una población de adultos saludables en ayuno, proporciona una $C_{\text{máx}}$ de plasma sanguíneo promedio de 850-1750 ng/ml. En distintas modalidades: las partículas de meloxicam tienen un tamaño de partícula medio, en base al volumen promedio, entre 100 nm y 5000 nm. En

10 diversos casos: el $D(0,9)$ de las partículas de meloxicam es inferior a 3000 nm; el diámetro medio ponderado de la superficie ($D[3,2]$) de las partículas de meloxicam se encuentra entre 100 nm y 800 nm; el diámetro medio ponderado de volumen ($D[4,3]$) de las partículas de meloxicam se

15 encuentra entre 400 nm y 1300 nm; la velocidad de disolución de la dosificación unitaria es tal que, cuando se somete a prueba usando el Aparato 1 USP (cestas) configurado a una velocidad de rotación de 100 RPM en 500 mL del tampón fosfato de 6,1 pH con laurilsulfato de sodio (SLS) al 0,1 % a 37

20 $^{\circ}\text{C} \pm 0,5$ $^{\circ}\text{C}$, al menos 80 % del meloxicam se disuelve en un período de tiempo que se selecciona de: 30 minutos o menos; 20 minutos o menos; 10 minutos o menos; y 5 minutos o menos; la velocidad de disolución es tal que, cuando se somete a prueba usando el Aparato 1 USP (cestas) configurado a una

velocidad de rotación de 100 RPM en 500 mL del tampón fosfato de 6,1 pH con laurilsulfato de sodio (SLS) al 0,1 % a $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$, al menos 90 % del meloxicam se disuelve en un período de tiempo que se selecciona de: 30 minutos o menos; 5 20 minutos o menos; 10 minutos o menos; y 5 minutos o menos; una única dosis, tras la administración oral a una población de adultos saludables en ayuno, proporciona una $T_{\text{máx}}$ de plasma sanguíneo promedio de 1 a 3 horas; una única dosis, tras la administración oral a una población de adultos 10 saludables en ayuno, proporciona un AUC ($0-\infty$) de plasma sanguíneo promedio que es 80 % a 125 % de 29,173 ng-h/mL; una única dosis, tras la administración oral a una población de adultos saludables en ayuno, proporciona una $C_{\text{máx}}$ de plasma sanguíneo promedio que es 80 % a 125 % de 1253 ng/mL.

15

En el caso de las formas de dosificación unitarias sólidas que contienen 10 mg de meloxicam, en algunas modalidades: una única dosis, tras la administración oral a una población de adultos saludables en estado posprandial, proporciona una 20 $C_{\text{máx}}$ de plasma sanguíneo promedio de 525-1500 ng/mL; una única dosis, tras la administración oral a una población de adultos saludables en estado posprandial, proporciona un $t_{\text{máx}}$ de plasma sanguíneo promedio de 3 a 7 horas; una única dosis, tras la administración oral a una población de adultos

saludables en estado posprandial, proporciona un AUC (0- ∞) de plasma sanguíneo promedio de 15000-42000 h*ng/ml; una única dosis, tras la administración oral a una población de adultos saludables en estado posprandial, proporciona una C_{máx} de plasma sanguíneo promedio que es 80 % a 125 % de 27,146 ng/ml.

En algunas modalidades de las formas de dosificación unitaria de 5 mg y 10 mg descritas anteriormente, las partículas de meloxicam tienen un tamaño de partícula promedio, determinado de acuerdo con un volumen de partícula, que es superior a 100 nm y es igual o inferior a un tamaño que se selecciona del grupo que consiste en 5000 nm, 4500 nm, 4000 nm, 3000 nm, 2000 nm, 1900 nm, 1800 nm, 1700 nm, 1600 nm, 1500 nm, 1400 nm, 1300 nm, 1200 nm, 1100 nm, 1000 nm, 900 nm, 800 nm, 700 nm, 600 nm, 500 nm, 400 nm, 300 nm y 200 nm. En algunas modalidades, el D₉₀ de la distribución de tamaño de partícula, según se mide de acuerdo con el volumen de partícula, se selecciona del grupo que consiste en menos o igual a 4000 nm, 3000 nm, 2000 nm, 1900 nm, 1800 nm, 1700 nm, 1600 nm, 1500 nm, 1400 nm, 1300 nm, 1200 nm, 1100 nm, o 1000 nm y, en algunos casos, mayor que 900 nm.

En algunas modalidades, la forma de dosificación unitaria de 5 mg: la velocidad de disolución es tal que, cuando se somete a prueba usando el Aparato 1 USP (cestas) configurado a una velocidad de rotación de 100 RPM en 500 mL de tampón fosfato de 6,1 de pH con laurilsulfato de sodio (SLS) al 0,1 % a 37 °C±0,5 °C, al menos 90 % del meloxicam se disuelve en 30 minutos; la velocidad de disolución es tal que, cuando se somete a prueba usando el Aparato 1 USP (cestas) configurado a una velocidad de rotación de 100 RPM en 500 mL de tampón fosfato de 6,1 de pH con laurilsulfato de sodio (SLS) al 0,1 % a 37 °C±0,5 °C, al menos 90 % del meloxicam se disuelve en 20 minutos; la velocidad de disolución es tal que, cuando se somete a prueba usando el Aparato 1 USP (cestas) configurado a una velocidad de rotación de 100 RPM en 500 mL de tampón fosfato de 6,1 de pH con laurilsulfato de sodio (SLS) al 0,1 % a 37 °C±0,5 °C, al menos 90 % del meloxicam se disuelve en 10 minutos; la velocidad de disolución es tal que, cuando se somete a prueba usando el Aparato 1 USP (cestas) configurado a una velocidad de rotación de 100 RPM en 500 mL de tampón fosfato de 6,1 de pH con laurilsulfato de sodio (SLS) al 0,1 % a 37 °C±0,5 °C, al menos 95 % del meloxicam se disuelve en 30 minutos; la velocidad de disolución es tal que, cuando se somete a prueba usando el Aparato 1 USP (cestas) configurado a una velocidad de rotación de 100 RPM en 500 mL de tampón

- fosfato de 6,1 de pH con laurilsulfato de sodio (SLS) al 0,1 % a $37 \pm 0,5$ °C, al menos 95 % del meloxicam se disuelve en 20 minutos; la velocidad de disolución es tal que, cuando se somete a prueba usando el Aparato 1 USP (cestas) configurado
- 5 a una velocidad de rotación de 100 RPM en 500 mL de tampón fosfato de 6,1 de pH con laurilsulfato de sodio (SLS) al 0,1 % a $37 \pm 0,5$ °C, al menos 95 % del meloxicam se disuelve en 10 minutos; la velocidad de disolución es tal que, cuando se somete a prueba usando el Aparato 1 USP (cestas) configurado
- 10 a una velocidad de rotación de 100 RPM en 500 mL de tampón fosfato de 6,1 de pH con laurilsulfato de sodio (SLS) al 0,1 % a $37 \pm 0,5$ °C, al menos 70 % del meloxicam se disuelve en 5 minutos.
- 15 En algunas modalidades de la forma de dosificación unitaria de 5 mg: el 90 % de CI de la $C_{\text{máx}}$ promedio de una única unidad se encuentra dentro del 80,00 % al 125,00 % de la $C_{\text{máx}}$ promedio de 7,5 mg de comprimidos Mobic, cuando se administra una única unidad a una población de adultos saludables en
- 20 ayuno; una única unidad, tras la administración oral a una población de adultos saludables en ayuno, proporciona un AUC de plasma sanguíneo medio de (0-48) horas que es el 70 %-85 % de las horas (0-48) del AUC de plasma sanguíneo medio de los comprimidos Mobic de 7,5 mg, cuando se administra una única

dosis a una población de adultos saludables en ayuno; la forma de dosificación unitaria es una cápsula o un comprimido; la forma de dosificación unitaria es una cápsula de gelatina dura.

5

En algunas modalidades de la forma de dosificación unitaria de 10mg: la velocidad de disolución es tal que, cuando se somete a prueba usando el Aparato 1 USP (cestas) configurado a una velocidad de rotación de 100 RPM en 1000 mL de tampón fosfato de 6,1 de pH con laurilsulfato de sodio (SLS) al 0,1 % a $37 \pm 0,5$ °C, al menos 90 % del meloxicam se disuelve en 30 minutos; la velocidad de disolución es tal que, cuando se somete a prueba usando el Aparato 1 USP (cestas) configurado a una velocidad de rotación de 100 RPM en 1000 mL de tampón fosfato de 6,1 de pH con laurilsulfato de sodio (SLS) al 0,1 % a $37 \pm 0,5$ °C, al menos 90 % del meloxicam se disuelve en 20 minutos; la velocidad de disolución es tal que, cuando se somete a prueba usando el Aparato 1 USP (cestas) configurado a una velocidad de rotación de 100 RPM en 1000 mL de tampón fosfato de 6,1 de pH con laurilsulfato de sodio (SLS) al 0,1 % a $37 \pm 0,5$ °C, al menos 90 % del meloxicam se disuelve en 10 minutos; la velocidad de disolución es tal que, cuando se somete a prueba usando el Aparato 1 USP (cestas) configurado a una velocidad de rotación de 100 RPM en 1000 mL de tampón

fosfato de 6,1 de pH con laurilsulfato de sodio (SLS) al 0,1 % a $37 \pm 0,5$ °C, al menos 95 % del meloxicam se disuelve en 30 minutos; la velocidad de disolución es tal que, cuando se somete a prueba usando el Aparato 1 USP (cestas) configurado

5 a una velocidad de rotación de 100 RPM en 1000 mL de tampón fosfato de 6,1 de pH con laurilsulfato de sodio (SLS) al 0,1 % a $37 \pm 0,5$ °C, al menos 95 % del meloxicam se disuelve en 20 minutos; la velocidad de disolución es tal que, cuando se somete a prueba usando el Aparato 1 USP (cestas) configurado

10 a una velocidad de rotación de 100 RPM en 1000 mL de tampón fosfato de 6,1 de pH con laurilsulfato de sodio (SLS) al 0,1 % a $37 \pm 0,5$ °C, al menos 95 % del meloxicam se disuelve en 10 minutos; la velocidad de disolución es tal que, cuando se somete a prueba usando el Aparato 1 USP (cestas) configurado

15 a una velocidad de rotación de 100 RPM en 1000 mL de tampón fosfato de 6,1 de pH con laurilsulfato de sodio (SLS) al 0,1 % a $37 \pm 0,5$ °C, al menos 70 % del meloxicam se disuelve en 5 minutos; el 90 % CI de la $C_{\text{máx}}$ promedio es con 80,00 % a 125,00 % de la $C_{\text{máx}}$ promedio de comprimidos Mobic de 15 mg,

20 cuando se administra una única unidad a una población de adultos saludables en ayuno, una única unidad, tras la administración oral a una población de adultos saludables en ayuno, se proporciona un AUC (0- ∞) de plasma sanguíneo medio de horas que es 60 %-80 % de las horas de AUC (0- ∞) de plasma

sanguíneo medio de los comprimidos Mobic de 15 mg, cuando se administra una única unidad a una población de adultos saludables en ayuno; la forma de dosificación unitaria es una cápsula o un comprimido; la forma de dosificación unitaria es
5 una cápsula de gelatina dura.

En algunas modalidades de las formas de dosificación unitaria de 5 mg y 10 mg que se describieron anteriormente, las partículas de meloxicam tienen un tamaño de partícula
10 promedio, determinado de acuerdo con el volumen de partícula que es superior a 100 nm y es igual o menor que un tamaño que se selecciona del grupo que consiste en 5000 nm, 4500 nm, 4000 nm, 3000 nm, 2000 nm, 1900 nm, 1800 nm, 1700 nm, 1600 nm, 1500 nm, 1400 nm, 1300 nm, 1200 nm, 1100 nm, 1000 nm, 900
15 nm, 800 nm, 700 nm, 600 nm, 500 nm, 400 nm, 300 nm y 200 nm. En algunas modalidades, el D90 de la distribución de tamaño de partículas, según se mide en base al volumen de partículas, se selecciona del grupo que consiste en menor o igual a 4000 nm, 3000 nm, 2000 nm, 1900 nm, 1800 nm, 1700 nm,
20 1600 nm, 1500 nm, 1400 nm, 1300 nm, 1200 nm, 1100 nm, o 1000 nm y, en algunos casos, mayor que 900 nm. En algunas modalidades el diámetro medio ponderado de la superficie ($D[3,2]$) de las partículas de meloxicam se encuentra entre 100 nm y 800 nm; en algunas modalidades, el diámetro medio

ponderado del volumen (D[4,3]) de las partículas de meloxicam se encuentra entre 400 nm y 1300 nm.

Las pruebas farmacocinéticas en sujetos humanos demostraron
5 que las dosis individuales de las dosificaciones unitarias de
5 mg y 10 mg de la presente invención se absorbieron más
rápidamente que una dosificación de 15 mg de Mobic cuando se
tomaron todos los artículos de prueba en el estado de ayuno.
La mediana de tiempo transcurrido hasta la concentración
10 plasmática máxima (T_{máx}) para las dosificaciones de 5 mg y 10
mg fue de 2 horas, mientras que, la mediana de tiempo
transcurrido hasta el T_{máx} para el comprimido Mobic de 15 mg
fue de 4 horas. Las pruebas demostraron también que una única
dosis de la forma de dosificación unitaria de 10 mg mostró
15 aproximadamente un 1/3 de exposición sistémica inferior (AUC)
en comparación con una única dosis de un comprimido Mobic® de
15 mg convencional. De acuerdo con la proporcionalidad de la
dosis de las formas de dosificación de 5 mg y 10 mg que se
describen en la presente, se espera que las formas de
20 dosificación de 5 mg muestren aproximadamente un 1/3 de
exposición sistémica inferior en comparación con los
comprimidos Mobic® de 7,5 mg convencionales. Pese a que la
exposición sistémica inferior observada para una única dosis
de la forma de dosificación de 10 mg en comparación con una

única dosis Mobic® del comprimido de 15 mg convencional, la concentración plasmática máxima (C_{máx}) observada para una única dosis de la forma de dosificación de 10 mg fue comparable con la de una única dosis del comprimido Mobic® de 15 mg convencional.

Las formas de dosificación unitaria descritas en la presente pueden utilizarse para tratar el dolor, por ejemplo, el dolor que se asocia con la artritis, por ejemplo, la osteoartritis o la artritis reumatoide. En algunas modalidades, la dosificación unitaria es una forma de dosificación sólida. En algunas modalidades, la dosificación unitaria comprende 5 mg o 10 mg de meloxicam y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

15

La forma de dosificación unitaria de 5 mg puede administrarse 1 a 5 veces al día con una única unidad cada vez para una dosis total de 5 mg para cada administración. De manera alternativa, las dos unidades de la forma de dosificación unitaria de 5 mg pueden administrarse 1 a 5 veces al día con una única unidad cada vez para una dosis total de 5 mg para cada administración.

20

La forma de dosificación unitaria de 10 mg puede administrarse 1 a 5 veces al día con una única unidad cada vez para una dosis total de 10 mg para cada administración.

- 5 En algunos casos, el perfil de cristalinidad del meloxicam en la forma de dosificación se selecciona del grupo que consiste en: al menos 20 % del material biológicamente activo es cristalino, al menos 30 % del material biológicamente activo es cristalino, al menos 40 % del material biológicamente
- 10 activo es cristalino, al menos 50 % del material biológicamente activo es cristalino, al menos 60 % del material biológicamente activo es cristalino, al menos 70 % del material biológicamente activo es cristalino, al menos 75 % del material biológicamente activo es cristalino, al menos
- 15 85 % del material biológicamente activo es cristalino, al menos 90 % del material biológicamente activo es cristalino, al menos 95 % del material biológicamente activo es cristalino y al menos 98 % del material biológicamente activo es cristalino. En algunos casos, el perfil de cristalinidad
- 20 del material biológicamente activo es sustancialmente igual al perfil de cristalinidad del material biológicamente activo antes de que el material se sometiera al método como se describe en la presente.

La descripción incluye también métodos para moler en seco el meloxicam en presencia de múltiples cuerpos de molienda, una matriz de molienda fresable y un agente facilitador, p. ej., un tensioactivo.

5

En algunas modalidades, el período de tiempo de la molienda se encuentra en el intervalo que se selecciona del grupo que consiste en: entre 10 minutos y 3 horas, entre 10 minutos y 2,5 horas, entre 10 minutos y w horas, entre 20 minutos y 2
10 horas, entre 20 minutos y 90 minutos, y entre 30 minutos y 90 minutos.

En algunas modalidades, los cuerpos de molienda se componen de un material que se selecciona del grupo que consiste en:
15 cerámicas, vidrios, polímeros, ferromagnéticos y metales. En algunos casos, los cuerpos de molienda son esferas de acero que tienen un diámetro que se selecciona del grupo que consiste en: entre 1 y 20 mm, entre 2 y 15 mm, y entre 3 y 10 mm. En algunos casos, los cuerpos de molienda son esferas de
20 óxido de circonio que tienen un diámetro que se selecciona del grupo que consiste en: entre 1 y 20 mm, entre 2 y 15 mm y entre 3 y 10 mm. En algunas modalidades, el aparato de molienda en seco es un molino que se selecciona del grupo que consiste en: molinos de atrición (horizontales o verticales),

molinos de nutación, molinos de torre, molinos de perla, molinos planetarios, molinos vibratorios, molinos vibratorios excéntricos, molinos de bolas de tipo que depende de la gravedad, molinos de barras, molinos de rodillos y molinos trituradores. En algunos casos, los cuerpos de molienda dentro del aparato de molienda se agitan de forma mecánica mediante 1, 2 o 3 ejes giratorios. En algunos casos, el método se configura para producir el material biológicamente activo de forma continua.

10

En algunos casos, la cantidad total combinada del material biológicamente activo y la matriz de trituración en el molino en cualquier momento dado es igual o mayor que una masa seleccionada del grupo que consiste en: 200 gramos, 500 gramos, 1 kg, 2 kg, 5 kg, 10 kg, 20 kg, 30 kg, 50 kg, 75 kg, 100 kg, 150 kg y 200 kg. Preferentemente, la cantidad total combinada del material biológicamente activo y la matriz de trituración es inferior a 2000 kg.

20 En algunas modalidades, la matriz de trituración fresable se selecciona del grupo que consiste en: manitol, sorbitol, isomaltitol, xilitol, maltitol, lactitol, eritritol, arabitol, ribitol, glucosa, fructosa, manosa, galactosa, lactosa anhidra, lactosa monohidratada, sucrosa, maltosa,

trehalosa, maltodextrinas, dextrina, inulina, dextratos, polidextrosas, almidón, harina de trigo, harina de maíz, harina de arroz, almidón de arroz, harina de tapioca, almidón de tapioca, harina de patata, almidón de patata, otras

5 harinas y almidones, leche en polvo, leche en polvo descremada, otros sólidos de leche y derivados, harina de soja, soja triturada u otros productos de la soja, celulosa, celulosa microcristalina, materiales comezclados a base de celulosa microcristalina, almidón pregelatinizado (o

10 parcialmente), HPMC, CMC, HPC, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido málico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido ascórbico, ácido succínico, citrato de sodio, tartrato de sodio, malato de sodio, ascorbato de sodio, citrato de potasio, tartrato de potasio, malato de potasio, acetato de

15 sodio, ascorbato de potasio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de magnesio, bicarbonato de sodio, bicarbonato de potasio, carbonato de calcio, fosfato de calcio dibásico, fosfato de calcio tribásico, sulfato de sodio, cloruro de sodio, metabusulfito de sodio, tiosulfato

20 de sodio, cloruro de amonio, sal de Glauber, carbonato de amonio, bisulfato de sodio, sulfato de magnesio, alumbre de potasio, cloruro de potasio, bisulfato de sodio, hidróxido sódico, hidróxidos cristalinos, carbonatos de hidrógeno, cloruro de amonio, sílice, sílice térmico, alúmina, dióxido

de titanio, talco, tiza, mica, caolín, bentonita, hectorita, trisilicato de magnesio, materiales a base de arcilla o silicatos de aluminio, laurilsulfato de sodio, estearilsulfato sódico, cetilsulfato de sodio, ducosato de sodio, deoxicolato de sodio, sal de sodio N-lauroilsarcosina, monoestearato de glicerilo, distearato de glicerilo, palmitostearato de glicerilo, behenato de glicerilo, caprilato de glicerilo, oleato de glicerilo, cloruro de benzalconio, CTAB, CTAC, Cetrimida, cloruro de cetilpiridinio, bromuro de cetilpiridinio, cloruro de bencetonio, estearato PEG 40, estearato PEG 100, poloxámero 188, poloxámero 338, poloxámero 407, polioxil 2 estearil éter, polioxil 100 estearil éter, polioxil 20 estearil éter, polioxil 10 estearil éter, polioxil 20 cetil éter, polisorbato 20, polisorbato 40, polisorbato 60, polisorbato 61, polisorbato 65, polisorbato 80, aceite de ricino polioxil 35, aceite de ricino polioxil 40, aceite de ricino polioxil 60, aceite de ricino polioxil 100, aceite de ricino polioxil 200, aceite de ricino polioxil 40 hidrogenado, aceite de ricino polioxil 60 hidrogenado, aceite de ricino polioxil 100 hidrogenado, aceite de ricino polioxil 200 hidrogenado, alcohol cetoestearílico, macrogel 15 hidroxiestearato, monopalmitato de sorbitán, monoestearato de sorbitán, trioleato de sorbitán, palmitato de sacarosa, estearato de

sacarosa, diestearato de sacarosa, laurato de sacarosa, ácido glicólico, glicolato de sodio, ácido cólico, colato de sodio, desoxicolato de sodio, ácido desoxicólico, taurocolato de sodio, ácido taurocólico, taurodesoxicolato de sodio, ácido taurodesoxicólico, lecitina de soja, fosfatidilcolina, fosfatidiletanolamina, fosfatidilserina, fosfatidilinositol, PEG4000, PEG6000, PEG8000, PEG10000, PEG20000, mezcla de alquil naftalen sulfonato condensado/lignosulfonato, dodecilbencensulfonato de calcio, dodecilbencensulfonato de sodio, naftalenosulfonato de diisopropilo, diestearato de eritritol, formaldehído de naftalen sulfonato condensado, etoxilato de nonilfenol (poe-30), etoxilato de tristirilfenol, tallow alquilaminas de polioxietileno (15), alquil naftalen sulfonato de sodio, alquil naftalen sulfonato de sodio condensado, alquilbenceno sulfonato de sodio, isopropil naftalen sulfonato de sodio, metil naftalen formaldehído sulfonato de sodio, n-butil naftalen sulfonato de sodio, tridecil alcohol etoxilato (poe-18), trietanolamina isodecanol fosfato éster, trietanolamina tristirilfosfato éster, tristirilfenol sulfato etoxilado, bis(2-hidroxietil)tallowalquilaminas. Preferentemente, la concentración de matriz de trituración fresable (o la cantidad total de dos o más matrizes de trituración fresable) se selecciona del grupo que consiste en: 5 - 99 % p/p, 10 -

95 % p/p, 15 - 85 % p/p, de 20 - 80 % p/p, 25 - 75 % p/p, 30 - 60 % p/p, 40 - 50 % p/p. Preferentemente, la concentración del agente facilitador se selecciona de 0,1 - 10 % p/p, 0,1 - 5 % p/p, 0,1 - 2,5 % p/p, de 0,1 - 2 % p/p, 0,1 - 1 %, 0,5 - 5 % p/p, 0,5 - 3 % p/p, 0,5 - 2 % p/p, 0,5 - 1,5 %, 0,5 - 1 % p/p, de 0,75 - 1,25 % p/p, 0,75 - 1 % y 1 % p/p.

En algunas modalidades, el agente facilitador se selecciona del grupo que consiste en: laurilsulfato de sodio, 10 estearilsulfato sódico, cetilsulfato de sodio, cetoestearilsulfato de sodio, ducosato de sodio, deoxicolato de sodio, sal de sodio N-lauroilsarcosina, monoestearato de glicerilo, distearato de glicerilo, palmitostearato de glicerilo, behenato de glicerilo, caprilato de glicerilo, 15 oleato de glicerilo, cloruro de benzalconio, CTAB, CTAC, Cetrimida, cloruro de cetilpiridinio, bromuro de cetilpiridinio, cloruro de bencetonio, estearato PEG 40, estearato PEG 100, poloxámero 188, poloxámero 338, poloxámero 407, polioxil 2 estearil éter, polioxil 100 estearil éter, 20 polioxil 20 estearil éter, polioxil 10 estearil éter, polioxil 20 cetil éter, polisorbato 20, polisorbato 40, polisorbato 60, polisorbato 61, polisorbato 65, polisorbato 80, aceite de ricino polioxil 35, aceite de ricino polioxil 40, aceite de ricino polioxil 60, aceite de ricino polioxil

100, aceite de ricino polioxil 200, aceite de ricino polioxil
40 hidrogenado, aceite de ricino polioxil 60 hidrogenado,
aceite de ricino polioxil 100 hidrogenado, aceite de ricino
polioxil 200 hidrogenado, alcohol cetoestearílico, macrogel
5 15 hidroxiestearato, monopalmitato de sorbitán, monoestearato
de sorbitán, trioleato de sorbitán, palmitato de sacarosa,
estearato de sacarosa, diestearato de sacarosa, laurato de
sacarosa, ácido glicólico, glicolato de sodio, ácido cólico,
colato de sodio, desoxicolato de sodio, ácido desoxicólico,
10 taurocolato de sodio, ácido taurocólico, taurodesoxicolato de
sodio, ácido taurodesoxicólico, lecitina de soja,
fosfatidilcolina, fosfatidiletanolamina, fosfatidilserina,
fosfatidilinositol, PEG4000, PEG6000, PEG8000, PEG10000,
PEG20000, mezcla de alquil naftalen sulfonato
15 condensado/lignosulfonato, dodecilbencensulfonato de calcio,
dodecilbencensulfonato de sodio, naftalenosulfonato de
diisopropilo, diestearato de eritritol, formaldehído de
naftalen sulfonato condensado, etoxilato de nonilfenol (poe-
30), etoxilato de tristirilfenol, tallow alquilaminas de
20 polioxietileno (15), alquil naftalen sulfonato de sodio,
alquil naftalen sulfonato de sodio condensado, alquilbenceno
sulfonato de sodio, isopropil naftalen sulfonato de sodio,
metil naftalen formaldehído sulfonato de sodio, n-butil
naftalen sulfonato de sodio, tridecil alcohol etoxilato (poe-

18), trietanolamina isodecanol fosfato éster, trietanolamina tristirilfosfato éster, tristirilfenol sulfato etoxilado, bis(2-hidroxietil)tallowalquilaminas.

- 5 En otras modalidades: el meloxicam se tritura con monohidrato de lactosa y sulfatos alquílicos; el meloxicam se tritura con monohidrato de lactosa y laurilsulfato de sodio; el meloxicam se tritura con monohidrato de lactosa y octadecilsulfato de sodio; el meloxicam se tritura con monohidrato de lactosa,
- 10 sulfatos alquílicos y otros tensioactivos o polímeros; el meloxicam se tritura con monohidrato de lactosa, laurilsulfato de sodio y sulfatos de poliéter; el meloxicam se tritura con monohidrato de lactosa, laurilsulfato de sodio y estearato 40 de polietilenglicol; el meloxicam se tritura
- 15 con monohidrato de lactosa, laurilsulfato de sodio y estearato 100 de polietilenglicol; el meloxicam se tritura con monohidrato de lactosa, laurilsulfato de sodio y un poloxámero; el meloxicam se tritura con monohidrato de lactosa, laurilsulfato de sodio y poloxámero 407; el
- 20 meloxicam se tritura con monohidrato de lactosa, laurilsulfato de sodio y poloxámero 338; el meloxicam se tritura con monohidrato de lactosa, laurilsulfato de sodio y poloxámero 188; el meloxicam se tritura con monohidrato de lactosa, laurilsulfato de sodio y un polietilenglicol sólido;

el meloxicam se tritura con monohidrato de lactosa, laurilsulfato de sodio y un polietilenglicol 6000; el meloxicam se tritura con monohidrato de lactosa, laurilsulfato de sodio y un polietilenglicol 3000; el
5 meloxicam se tritura con monohidrato de lactosa, laurilsulfato de sodio y estearato 40 de polietilenglicol; el meloxicam se tritura con monohidrato de lactosa, laurilsulfato de sodio y estearato 100 de polietilenglicol; el meloxicam se tritura con monohidrato de lactosa y
10 polivinil-pirrolidina; el meloxicam se tritura con monohidrato de lactosa y polivinil-pirrolidina con un peso molecular aproximado de 30,000-40,000; el meloxicam se tritura con monohidrato de lactosa y sulfonatos alquílicos; el meloxicam se tritura con monohidrato de lactosa y docusato
15 sodio; el meloxicam se tritura con monohidrato de lactosa y un tensioactivo; el meloxicam se tritura con monohidrato de lactosa y lecitina; el meloxicam se tritura con monohidrato de lactosa y n-lauroilsarcosina de sodio; el meloxicam se tritura con monohidrato de lactosa y tensioactivos de
20 polioxietilen alquil éter; el meloxicam se tritura con monohidrato de lactosa y PEG 6000. En otra formulación preferida el meloxicam se tritura con monohidrato de lactosa y sílice; el meloxicam se tritura con monohidrato de lactosa y sílice pirogenada Aerosil R972; el meloxicam se tritura con

monohidrato de lactosa, ácido tartárico y laurilsulfato de sodio; el meloxicam es tritura con monohidrato de lactosa y bicarbonato de sodio y laurilsulfato de sodio; el meloxicam es tritura con monohidrato de lactosa, bicarbonato de potasio y laurilsulfato de sodio. En otra modalidad preferida, el meloxicam se tritura con manitol y sulfatos alquílicos; el meloxicam se tritura con manitol, laurilsulfato de sodio; el meloxicam se tritura con manitol, octadecilsulfato de sodio; el meloxicam se tritura con manitol, sulfatos alquílicos y otro tensioactivo o polímeros; el meloxicam se tritura con manitol, laurilsulfato de sodio y sulfatos poliéter; el meloxicam se tritura con manitol, laurilsulfato de sodio y estearato 40 de polietilenglicol; el meloxicam se tritura con manitol, laurilsulfato de sodio y estearato 100 de polietilenglicol; el meloxicam se tritura con manitol, laurilsulfato de sodio y un poloxámero; el meloxicam se tritura con manitol, laurilsulfato de sodio y poloxámero 407; el meloxicam se tritura con manitol, laurilsulfato de sodio y poloxámero 338; el meloxicam se tritura con manitol, laurilsulfato de sodio y poloxámero 188; el meloxicam se tritura con manitol, laurilsulfato de sodio y un polietilenglicol sólido; el meloxicam se tritura con manitol, laurilsulfato de sodio y un polietilenglicol 6000; el meloxicam se tritura con manitol, laurilsulfato de sodio y un

polietilenglicol 3000; el meloxicam se tritura con manitol, laurilsulfato de sodio y estearato 40 de polietilenglicol; el meloxicam se tritura con manitol, laurilsulfato de sodio y estearato 100 de polietilenglicol; el meloxicam se tritura con manitol y polivinil-pirrolidina; el meloxicam se tritura con manitol y polivinil-pirrolidina con un peso molecular aproximado de 30,000-40,000; el meloxicam se tritura con manitol y sulfonatos alquilínicos; el meloxicam se tritura con manitol y docusato sodio; el meloxicam se tritura con manitol y un tensioactivo; el meloxicam se tritura con manitol y lecitina; el meloxicam se tritura con manitol y n-lauroilsarcosina de sodio; el meloxicam se tritura con manitol y tensioactivos de polioxietilen alquil éter; el meloxicam se tritura con manitol y PEG 6000. En otra formulación preferida, meloxicam se tritura con manitol y sílice; el meloxicam se tritura con manitol y sílice pirogenada Aerosil R972; el meloxicam se tritura con manitol, ácido tartárico y laurilsulfato de sodio; el meloxicam se tritura con manitol, bicarbonato de sodio y laurilsulfato de sodio; y el meloxicam se tritura con manitol, bicarbonato de sodio y laurilsulfato de sodio.

Los expertos en la técnica observarán que la invención descrita en la presente es susceptible de variaciones y

modificaciones además de las descritas de forma específica. Debe entenderse que la descripción incluye todas dichas variaciones y modificaciones. La invención también incluye todas las etapas, características, composiciones y materiales a los que se hace referencia o que se indican en la memoria descriptiva, de manera individual o colectiva, y todas y cada una de las combinaciones de cualesquiera dos o más de las etapas o características.

- 10 El alcance de la presente descripción no debe verse limitado por las modalidades específicas descritas en la presente, las cuales se pretende que cumplan solamente con el fin de ejemplificación. Los productos, composiciones y métodos funcionalmente equivalentes se encuentran claramente dentro
- 15 del alcance de la descripción, tal como se describe en la presente.

- La descripción descrita en la presente puede incluir uno o más intervalos de valores (por ejemplo, tamaño, concentración,
- 20 etc.). Se entenderá que un intervalo de valores incluye todos los valores dentro del intervalo, inclusive los valores que definen el intervalo, y los valores adyacentes al intervalo que conducen al mismo resultado o sustancialmente el mismo

resultado, como los valores inmediatamente adyacentes a ese valor lo cual define el límite para el intervalo.

La descripción completa de todas las publicaciones (inclusive
5 patentes, solicitudes de patente, artículos de revistas,
manuales de laboratorio, libros u otros documentos) citadas
en la presente se incorporan a la presente mediante esta
referencia. La inclusión no constituye una admisión de que
cualquiera de las referencias constituya una técnica previa o
10 sea parte del conocimiento general colectivo de quienes
trabajan en el campo al cual se refiere la invención.

A lo largo de esta memoria descriptiva, a menos que el
contexto indique lo contrario, se entenderá que la palabra
15 «comprender» o sus variaciones, tales como «comprende» o «que
comprende», implican la inclusión de un número entero
señalado, o grupo de enteros, pero no la exclusión de ningún
otro entero o grupo de enteros. También se indica que, en
esta descripción, y particularmente en las reivindicaciones
20 y/o párrafos, las expresiones tales como «comprende»,
«comprendido», «que comprende» y similares pueden tener el
significado que se les atribuye en la legislación
estadounidense sobre patentes, por ejemplo, pueden significar
«incluye», «incluido», «que incluye» y similares.

Tal como se usa en la presente, «cantidad terapéuticamente eficaz», con respecto a los métodos de tratamiento y en particular a la dosificación de fármaco en particular, 5 significa la dosificación que proporciona la respuesta farmacológica específica para la cual se administra el fármaco en una cantidad significativa de sujetos que necesitan dicho tratamiento. Se hace hincapié en que la «cantidad terapéuticamente eficaz», administrada a un sujeto 10 en particular en una instancia en particular no siempre será eficaz para el tratamiento de las enfermedades descritas en la presente, aunque dicha dosificación sea considerada una «cantidad terapéuticamente eficaz» por los expertos en la técnica. También debe entenderse que las dosificaciones del 15 fármaco, en instancias en particular, se miden como dosificaciones orales o con referencia a los niveles de fármaco según se mide en la sangre.

El término «inhibir» se define para que incluya su 20 significado generalmente aceptado lo cual incluye prohibir, evitar, restringir y disminuir, detener o revertir el avance o gravedad, y tal acción en un síntoma resultante. Como tal, la presente descripción incluye tanto el tratamiento médico como la administración profiláctica, según corresponda.

Tamaño de partícula

Existe una amplia gama de técnicas que pueden utilizarse para caracterizar el tamaño de partícula de un material. Los
5 expertos en la técnica también comprenden que casi todas estas técnicas no miden físicamente el tamaño de partícula real, de la misma forma que se podría medir algo con una regla, sino que miden un fenómeno físico que se interpreta que indica un tamaño de partícula.

10

Para mediciones realizadas con un instrumento de difracción láser o un método equivalente conocido en la técnica, la expresión «mediana del tamaño de partícula» se define como la mediana del diámetro de partícula según se determina en una
15 base de volumen de partícula esférica equivalente. Cuando se utiliza el término mediana, se entiende que se describe el tamaño de partícula que divide la población a la mitad, de forma que el 50 % de la población sea mayor o menor que este tamaño. La mediana del tamaño de partícula a menudo se
20 escribe D_{50} , $D(0,50)$, $D[0,5]$ o similar. Tal como se usa en la presente, se entenderá que D_{50} , $D(0,50)$ o $D[0,5]$, o similar, significa «mediana del tamaño de partícula».

La expresión «Dx de la distribución de tamaño de partícula» se refiere al x.^{mo} percentil de la distribución, por lo tanto, el D90 se refiere al 90.^{mo} percentil, el D95 se refiere al 95.^{mo} percentil, y así sucesivamente. Al tomar el D90 como

5 ejemplo, a menudo esto puede escribirse como D(0,90), D[0,9] o similar. Con respecto a la mediana del tamaño de partícula y Dx, la D mayúscula y la d minúscula son intercambiables y pueden tener el mismo significado. Otra forma común de describir una distribución de tamaño de partícula medida por

10 difracción láser, o un método equivalente conocido en la técnica, es describir qué % de una distribución se encuentra por debajo o por encima de un tamaño designado. La expresión «porcentaje menor que», también expresada como «%<», se define como el porcentaje, en volumen, de una distribución de

15 tamaño de partícula por debajo de un tamaño designado; por ejemplo, % < 1000 nm. La expresión «porcentaje mayor que», también expresada como «%>», se define como el porcentaje, en volumen, de una distribución de tamaño de partícula por encima de un tamaño designado; por ejemplo, % > 1000 nm.

20

Para muchos de los materiales sometidos a los métodos de la presente descripción, el tamaño de partícula puede medirse fácilmente. Cuando el material activo tiene poca solubilidad en agua y la matriz triturada dentro tiene buena solubilidad

en agua, el polvo puede dispersarse simplemente en un solvente acuoso. En este escenario, la matriz se disuelve dejando que el material activo se disperse en el solvente. Esta suspensión puede medirse luego mediante técnicas tales como la espectroscopia de correlación fotónica o difracción láser.

Se describen a continuación los métodos adecuados para medir un tamaño preciso de partícula donde la matriz tiene poca solubilidad en un dispersante a base de agua.

1. En la circunstancia en que una matriz insoluble tal como celulosa microcristalina evita la medición del material activo, pueden utilizarse técnicas de separación tales como filtración o centrifugado para separar la matriz insoluble de las partículas de material activo. También serían necesarias otras técnicas complementarias para determinar si algún material activo se extrajo mediante la técnica de separación, para que esto pueda tomarse en cuenta.

2. En algunas circunstancias, podría utilizarse un análisis de imagen para obtener información sobre la distribución de tamaño de partícula del material activo. Las técnicas de medición de imagen pueden incluir la microscopía electrónica de transmisión (TEM, por sus

siglas en inglés), la microscopía electrónica de barrido (SEM, por sus siglas en inglés), la microscopía óptica y la microscopía confocal. Además de estas técnicas estándar, sería necesaria alguna técnica adicional a utilizar en paralelo para diferenciar el material activo y partículas de matriz. Dependiendo de la composición química de los materiales implicados, las técnicas posibles podrían ser el análisis elemental, la espectroscopía Raman, la espectroscopía FTIR o la espectroscopía de fluorescencia.

A lo largo de la presente memoria descriptiva, a menos que el contexto indique lo contrario, debería entenderse que la frase «molienda en seco» o variaciones de esta, tal como «moler en seco», se refieren a la molienda en la ausencia al menos sustancial de líquidos. Si hay líquidos presentes, están presentes en cantidades con las que los contenidos de la molienda mantienen las características de un polvo seco.

El término «fresable» significa que un material es capaz de reducirse en partículas de acuerdo con las condiciones de molienda en seco utilizadas. En algunos casos, la matriz de trituration fresada tiene un tamaño de partícula comparable con el material biológicamente activo. En otros casos, el

tamaño de partícula de la matriz se reduce sustancialmente por medio de la molienda, pero el tamaño de partícula resultante es más grande que el material biológicamente activo molido.

5

Matriz de trituración

Como se describirá más adelante, la selección de una matriz de trituración adecuada proporciona aplicaciones ventajosas y particulares del método de la presente descripción.

10 Nuevamente, como se describirá a continuación, un aspecto sumamente ventajoso de la presente descripción es que determinadas matrices de trituración para uso en el método de la descripción sean también adecuadas para uso en un medicamento. La presente descripción abarca los métodos para

15 la producción de un medicamento que incorpora tanto el meloxicam como la matriz de trituración o, en algunos casos, el acetato de abiraterona y una parte de la matriz de trituración, los medicamentos producidos de esta manera y los métodos de tratamiento usando el medicamento. El medicamento

20 puede incluir solamente el acetato de abiraterona molido junto con la matriz de trituración molida o, más preferentemente, el meloxicam molido y la matriz de trituración molida pueden combinarse con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables, así como también cualquier

excipiente u otro agente similar utilizado comúnmente en la preparación de medicamentos.

En algunos casos, al menos un componente de la matriz de
5 trituración es más duro que el meloxicam y, por lo tanto, es
capaz de reducir el tamaño de partícula del meloxicam en
condiciones de molienda en seco de la descripción.
Nuevamente, sin querer limitarnos a ninguna teoría, en estas
circunstancias, se cree que la matriz de trituración fresable
10 proporciona la ventaja de la presente descripción a través de
una segunda ruta, con las partículas más pequeñas de la
matriz de trituración producidas en las condiciones de
molienda en seco permitiendo una mayor interacción con el
meloxicam.

15

La cantidad de matriz de trituración con respecto a la
cantidad de meloxicam y el grado de reducción del tamaño de
la matriz de trituración, es suficiente para inhibir la
reaglomeración de las partículas del material activo. En
20 algunas modalidades, la cantidad de matriz de trituración con
respecto a la cantidad de meloxicam y el grado de reducción
del tamaño de la matriz de trituración, es suficiente para
inhibir la reaglomeración de las partículas del material
activo.

En algunas modalidades, la matriz de trituración tiene baja tendencia a aglomerarse durante la molienda en seco. Si bien es difícil cuantificar objetivamente la tendencia a aglomerarse durante la molienda en seco, es posible obtener una medición subjetiva al observar el nivel de «apelmazamiento» de la matriz de trituración en la cámara de molienda del molino a medida que avanza la molienda en seco.

La matriz de trituración puede ser una sustancia inorgánica u orgánica.

Cuerpos de molienda

En el método de la presente descripción, donde se utilizan cuerpos de molienda, tales cuerpos de molienda son de preferencia químicamente inertes y rígidos. Tal como se usa en la presente, la expresión «químicamente inerte» significa que los cuerpos de molienda no reaccionan químicamente con el meloxicam o la matriz de trituración.

Como se describió anteriormente, los cuerpos de molienda son esencialmente resistentes a la fractura y erosión en el proceso de molienda.

Los cuerpos de molienda se proporcionan de forma deseada en forma de cuerpos que pueden tener cualquiera de una variedad de formas lisas y regulares, superficies planas o curvas y una ausencia de bordes afilados o elevados. Por ejemplo, los

5 cuerpos de molienda adecuados pueden encontrarse en forma de cuerpos con formas elipsoides, ovoides, esféricas o cilíndricas rectas. En algunas modalidades, los cuerpos de molienda se proporcionan en forma de una o más perlas, bolas, esferas, barras, cilindros rectos, tambores o cilindros

10 rectos de extremo radial (es decir, cilindros rectos con bases hemisféricas que tienen el mismo radio que el cilindro).

Dependiendo de la naturaleza del meloxicam y la matriz de

15 trituración, los cuerpos de molienda tienen deseablemente un diámetro medio eficaz entre aproximadamente 0,1 y 30 mm, más preferentemente entre aproximadamente 1 y aproximadamente 15 mm, incluso más preferentemente entre aproximadamente 3 y 10 mm.

20

Los cuerpos de molienda pueden comprender varias sustancias tales como composiciones poliméricas, cerámica, vidrio o metal, en forma de particulado. Los cuerpos de molienda metálicos adecuados son típicamente esféricos y generalmente

tienen una buena resistencia (es decir, RHC 60-70), redondez, alta resistencia al desgaste y distribución de tamaño estrecha y pueden incluir, por ejemplo, bolas fabricadas de acero al cromo tipo 52100, acero inoxidable tipo 304, 316 o 5 440C, o acero de alto carbono tipo 1065.

Por ejemplo, pueden seleccionarse cerámicas a partir de una amplia gama de cerámicas que deseablemente tienen una rigidez y resistencia a la fractura suficientes para permitirles 10 evitar quebrarse o romperse durante la molienda, así como una densidad suficientemente alta. Las densidades adecuadas para los cuerpos de molienda pueden encontrarse en el intervalo de aproximadamente 1 a 15 g/cm³, preferentemente de aproximadamente 1 a 8 g/cm³. Las cerámicas pueden 15 seleccionarse de esteatita, óxido de aluminio, óxido de circonio, óxido de circonio-sílice, óxido de circonio estabilizado con óxido de itrio, óxido de circonio estabilizado con óxido de magnesio, nitruro de silicio, carburo de silicio, carburo de tungsteno estabilizado con 20 cobalto, y similares, así como mezclas de estos.

Los cuerpos de molienda de vidrio son esféricos (por ejemplo, perlas), tienen una distribución de tamaño estrecha, son durables e incluyen, por ejemplo, vidrio de cal sodada sin

- plomo y vidrio de borosilicato. Los cuerpos de molienda poliméricos son de preferencia sustancialmente esféricos y pueden seleccionarse de una amplia gama de resinas poliméricas con una friabilidad y rigidez suficientes para
- 5 permitirles evitar quebrarse o romperse durante la molienda, resistencia a la abrasión para minimizar la atrición que produce contaminación del producto, y ausencia de impurezas tales como metales, solventes y monómeros residuales.
- 10 Los cuerpos de molienda pueden formarse a partir de resinas poliméricas. Las resinas poliméricas, por ejemplo, pueden seleccionarse de poliestirenos reticulados, tales como el poliestireno reticulado con divinilbenceno, copolímeros de estireno, poliacrilatos tales como polimetilmetacrilato,
- 15 policarbonatos, poliacetales, copolímeros y polímeros de cloruro de vinilo, poliuretanos, poliamidas, polietilenos de alta densidad, polipropilenos y similares. El uso de cuerpos de molienda poliméricos para pulverizar materiales a un tamaño de partícula muy pequeño (como contraposición a la
- 20 síntesis mecanoquímica) se describe, por ejemplo, en las patentes estadounidenses 5,478,705 y 5,500,331. Típicamente, las resinas poliméricas pueden tener densidades dentro del intervalo de aproximadamente 0,8 a 3,0 g/cm³. Se prefieren generalmente las resinas poliméricas de mayor densidad. De

manera alternativa, los cuerpos de molienda pueden ser cuerpos compuestos que comprenden cuerpos centrales densos con una resina polimérica adherida a estos. Las partículas centrales pueden seleccionarse de sustancias que se sabe que son útiles como cuerpos de molienda, por ejemplo, vidrio, óxido de aluminio, óxido de circonio sílice, óxido de circonio, acero inoxidable y similares. Las sustancias centrales tienen densidades mayores que aproximadamente 2,5 g/cm³.

10

En una modalidad de la descripción, los cuerpos de molienda se forman a partir de una sustancia ferromagnética, mediante lo cual se facilita la remoción de contaminantes que surgen del desgaste de los cuerpos de molienda mediante el uso de técnicas de separación magnética.

15

Cada tipo de cuerpo de molienda tiene sus propias ventajas. Por ejemplo, los metales tienen las mayores gravedades específicas, que aumentan la eficacia de la molienda debido a la mayor energía de impacto. Los costos de los metales se encuentran en el intervalo de bajos a altos, pero la contaminación de metal del producto final puede ser un problema. Los vidrios son ventajosos desde la perspectiva de su bajo costo y la disponibilidad de tamaños de perlas

20

pequeñas tan bajos como de 0,004 mm. Sin embargo, la densidad específica de los vidrios es menor que otros cuerpos y se requiere de mucho más tiempo de molienda. Finalmente, las cerámicas son favorables desde el punto de vista del desgaste y contaminación bajos, facilidad de limpieza y rigidez alta.

Molienda en seco

En el proceso de molienda en seco de la presente descripción, el meloxicam y la matriz de trituración, en forma de cristales, polvos o similares, se combinan, en proporciones adecuadas, con o sin los múltiples cuerpos de molienda en una cámara de molienda que se agita de forma mecánica durante un período determinado de tiempo a una intensidad de agitación predeterminada. Típicamente, se utiliza un aparato de molienda para impartir movimiento al contenido del molino inclusive cualquier cuerpo de molienda mediante la aplicación externa de agitación, un flujo de gas seco u otra fuerza, mediante la cual se aplican diversos movimientos de traslación, rotación o inversión, o combinaciones de estos, a la cámara de molienda y a sus contenidos, o mediante la aplicación interna de agitación a través de un eje giratorio que termina en una hoja, hélice, impulsor o paleta, o mediante una combinación de ambas acciones.

Durante la molienda, el movimiento impartido a los cuerpos de molienda o gas que fluye a través del sistema de molienda puede producir la aplicación de fuerzas de cizallamiento, así como múltiples impactos o colisiones con una intensidad significativa entre los componentes de molienda, cualquier cuerpo de molienda y las partículas de meloxicam y la matriz de trituración. La naturaleza e intensidad de las fuerzas aplicadas por los cuerpos de molienda al meloxicam y la matriz de trituración se ven influenciadas por una amplia gama de parámetros de procesamiento que incluyen: el tipo de aparato de molienda; la intensidad de las fuerzas generadas, los aspectos cinemáticos del proceso; el tamaño, densidad, forma y composición de cualquiera de los cuerpos de molienda; la relación de peso del meloxicam y matriz de trituración con respecto a los cuerpos de molienda; la duración de la molienda; las propiedades físicas tanto del meloxicam como de la matriz de trituración; la atmósfera presente durante la molienda y otros.

20

De manera favorable, el molino es capaz de aplicar, de forma repetitiva o continua, fuerzas mecánicas de compresión y esfuerzo cortante al meloxicam y la matriz de trituración. A lo largo del resto de la memoria descriptiva se hará

referencia a la molienda en seco llevada a cabo por medio de un molino de bolas. Los ejemplos de este tipo de molinos son molinos de atrición, molinos de nutación, molinos de torre, molinos planetarios, molinos vibratorios y molinos de bola de tipo dependiente de la gravedad, molinos de barras, molinos de rodillos o molinos trituradores y molinos de trituración. Se observará que la molienda en seco de acuerdo con el método de la descripción también puede lograrse mediante cualquier método o medio de molienda adecuado.

10

En algunos casos, el tamaño de partícula del meloxicam antes de la molienda en seco de acuerdo con los métodos descritos en la presente es inferior a aproximadamente 1000 μm , según se determina mediante análisis granulométrico. Si el tamaño de partícula del meloxicam es superior a aproximadamente 1000 μm , entonces se prefiere que se reduzca el tamaño de las partículas del sustrato de meloxicam a menos de 1000 μm usando otro método de reducción del tamaño de partícula antes de la molienda en seco, de acuerdo con los métodos descritos en la presente.

20

Aglomerados de meloxicam después del procesamiento

Debería entenderse que los aglomerados que comprenden partículas de meloxicam que tienen un tamaño de partícula

dentro de los intervalos que se especifican en la presente, se encuentran dentro del alcance de la presente invención, sin importar si los aglomerados superan los intervalos especificados anteriormente.

5

Tiempo de procesamiento

En algunas modalidades, el meloxicam y la matriz de trituración se muelen en seco durante el menor tiempo necesario para minimizar cualquier posible contaminación a partir del proceso de molienda y/o cualquier cuerpo de molienda utilizado. El tiempo varía considerablemente dependiendo del meloxicam y la matriz de trituración, y puede ser tan corto como de 1 minuto a varias horas.

15 Las velocidades adecuadas de agitación y los tiempos totales de molienda se ajustan para el tipo y tamaño del aparato de molienda, el tipo y tamaño de cualquier medio de molienda utilizado, la relación de peso de la mezcla de meloxicam y matriz de trituración con respecto a los múltiples cuerpos de molienda que se puedan utilizar, las propiedades físicas y químicas de la matriz de trituración, y otros parámetros que pueden optimizarse de forma empírica.

20

En algunas modalidades, la matriz de trituración (los materiales molidos junto con el meloxicam) no se separa del meloxicam, pero se mantiene con el meloxicam en el producto final. En algunas modalidades, la matriz de trituración es generalmente considerada segura (GRAS, por sus siglas en inglés) para productos farmacéuticos.

En un aspecto alternativo, la matriz de trituración se separa del meloxicam. En un aspecto, cuando la matriz de trituración no se muele completamente, la matriz de trituración no molida se separa del meloxicam. En un aspecto adicional, al menos una parte de la matriz de trituración molida se separa del meloxicam.

15

Puede quitarse cualquier parte de la matriz de trituración, inclusive, de modo no taxativo, 10 %, 25 %, 50 %, 75 %, o sustancialmente la totalidad de la matriz de trituración.

20 En algunas modalidades de la invención, una parte significativa de la matriz de trituración puede comprender partículas con un tamaño similar y/o menor que las partículas de meloxicam. Cuando la parte de la matriz de trituración molida que se va a separar de las partículas que comprende el

meloxicam comprende partículas de un tamaño similar y/o menor que las partículas que comprenden el meloxicam, no pueden aplicarse las técnicas de separación que se basan en la distribución por tamaño. En estas circunstancias, el método

5 de la presente descripción puede implicar la separación de al menos una parte de la matriz de trituración molida del meloxicam mediante técnicas que incluyen, de modo no taxativo, separación electrostática, separación magnética, centrifugación (separación por densidad), separación

10 hidrodinámica y espuma de flotación. De forma favorable, la etapa de quitar al menos una parte de la matriz de trituración molida del meloxicam puede llevarse a cabo a través de medios tales como disolución selectiva, lavado o sublimación.

15

Un aspecto favorable de la invención sería el uso de una matriz de pulverización que tiene dos o más componentes, donde al menos un componente es soluble en agua y al menos un componente tiene baja solubilidad en agua. En este caso,

20 puede utilizarse un lavado para quitar el componente de matriz soluble en agua, dejando el meloxicam disperso en los componentes restantes de la matriz. En un aspecto muy ventajoso de la descripción, la matriz con poca solubilidad es un excipiente funcional.

Un aspecto muy ventajoso de la descripción es que determinadas matrices de trituration adecuadas para uso en el método de la descripción sean también farmacéuticamente
5 aceptables y, por lo tanto, adecuadas para uso en un medicamento. Cuando un método de la presente descripción no implica la separación completa de la matriz de trituration del meloxicam, la presente descripción abarca métodos para la producción de un medicamento que incorpora tanto el meloxicam
10 y al menos una parte de la matriz de trituration molida, los medicamentos elaborados de esta forma y los métodos de tratamiento de un animal, inclusive el hombre, usando una cantidad terapéuticamente eficaz de dicho meloxicam mediante dichos medicamentos.

15

Formas de dosificación

Las formas de dosificación de la presente descripción pueden incluir meloxicam, opcionalmente junto con la matriz de trituration o al menos una parte de la matriz de trituration,
20 con o sin aditivos de molienda, agentes facilitadores, combinados con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables, así como también otros agentes utilizados comúnmente en la preparación de composiciones farmacéuticamente aceptables.

Tal como se usa en la presente, un «portador farmacéuticamente aceptable» incluye todos y cada uno de los solventes, medios de dispersión, recubrimientos, agentes antibacterianos y antifúngicos, agentes isotónicos y retardantes de la absorción y similares, que son fisiológicamente compatibles. Preferentemente, el portador es adecuado para administración parenteral, intravenosa intraperitoneal, intramuscular, sublingual, pulmonar, transdérmica u oral. Los portadores farmacéuticamente aceptables incluyen soluciones o dispersiones acuosas estériles y polvos estériles para la preparación extemporánea de soluciones o dispersiones inyectables estériles. Se conoce en la técnica el uso de dichos medios y agentes para la fabricación de medicamentos. Salvo en la medida en que algún medio o agente convencional sea incompatible con el material farmacéuticamente aceptable, se contempla su uso en la fabricación de una composición farmacéutica de acuerdo con la invención.

20

Los portadores farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la invención pueden incluir uno o más de los siguientes ejemplos:

- (1) tensioactivos y polímeros, inclusive, de modo no taxativo, polietilenglicol (PEG), polivinilpirrolidona (PVP), alcohol polivinílico, crospovidona, copolímero de polivinilpirrolidona-polivinilacrilato, derivados de
- 5 celulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, carboximetiletilcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, poliacrilatos y polimetacrilatos, urea, azúcares, polioles y sus
- 10 polímeros, emulsionantes, goma de azúcar, almidón, ácidos orgánicos y sus sales, vinil pirrolidona y acetato de vinilo;
- (2) agentes aglutinantes tales como diversas celulosas y polivinilpirrolidona reticulada, celulosa microcristalina; y/o
- 15 (3) agentes de relleno tales como monohidrato de lactosa, lactosa anhidra, celulosa microcristalina y diversos almidones; y/o
- (4) agentes lubricantes tales como agentes que actúan sobre la capacidad de flujo del polvo que se va a
- 20 comprimir, inclusive dióxido de silicio coloidal, talco, ácido esteárico, estearato de magnesio, estearato de calcio, gel de sílice; y/o
- (5) edulcorantes tales como cualquier edulcorante natural o artificial que incluyen sacarosa, xilitol,

sacarina de sodio, ciclamato, aspartamo y acesulfamo-K;
y/o

(6) agentes saborizantes; y/o

5 (7) conservantes tales como sorbato de potasio,
metilparabeno, propilparabeno, ácido benzoico y sus
sales, otros ésteres de ácido parahidroxibenzoico tales
como butilparabeno, alcoholes tales como alcohol
bencílico o etílico, químicos fenólicos tales como
fenol, o compuestos cuaternarios tales como cloruro de
10 benzalconio; y/o

(8) amortiguadores; y/o

(9) diluyentes tales como agentes de relleno inertes
farmacéuticamente aceptables, tales como celulosa
microcristalina, lactosa, fosfato de calcio dibásico,
15 sacáridos y/o mezclas de cualquiera de los que
antecedan; y/o

(10) agentes humectantes tales como almidón de maíz,
almidón de papa y almidones modificados, croscarmelosa
de sodio, crospovidona, glicolato sódico de almidón y
20 mezclas de estos; y/o

(11) desintegrantes; y/o

(12) agentes efervescentes tales como pares
efervescentes, tales como ácido orgánico (por ejemplo,
ácido cítrico, tartárico, málico, fumárico, adípico,

succínico y algínico, y anhídridos y sales de ácidos) o un carbonato (por ejemplo, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de magnesio, carbonato de glicina de sodio, carbonato de L-lisina y carbonato de arginina) o bicarbonato (por ejemplo, bicarbonato de sodio o bicarbonato de potasio); y/u

(13) otros excipientes farmacéuticamente aceptables.

Ejemplos

10

Los siguientes ejemplos se proporcionan a efectos ilustrativos solamente y no se pretende que limiten el alcance de los procesos o composiciones de la descripción.

15 Ejemplo 1: Producción de mezclas reducidas que contienen Meloxicam

El meloxicam se trituroó en seco en un molino con cuerpos de molienda en presencia de monohidrato de lactosa y laurilsulfato de sodio para producir mezclas reducidas. En las mezclas reducidas se reduce el tamaño de partícula del meloxicam en comparación con el material de partida. Entre las mezclas reducidas producidas de esta manera se encuentran las dos que se describen a continuación en la Tabla 1.

Tabla 1: Composición de dos mezclas reducidas

Componente	Mezcla reducida 1 (% p/p)	Mezcla reducida 2 (% p/p)
Meloxicam	18,00	7,14
Monohidrato de lactosa	74,44	89,86
Laurilsulfato de sodio	7,56	3,00

La distribución por tamaño de partícula (PSD, por sus siglas en inglés) del material en las mezclas reducidas puede determinarse usando un Malvern Mastersizer 2000 equipado con una unidad de bomba Malvern Hydro 2000S. Los ajustes de medición pueden ser: Tiempo de medición: 12 segundos, ciclos de medición: 3. Resultado final generado promediando las 3 mediciones. Las muestras pueden prepararse agregando 200 mg de material molido a 5,0 mL de PVP al 1 % en 10 mM de ácido clorhídrico (HCl), con agitación excéntrica durante 1 minuto y luego se somete a ultrasonido. A partir de esta suspensión se agrega suficiente en el dispersante (10 mM de HCl) para obtener un nivel de oscurecimiento deseado. Si fuera necesario se aplican 1-2 minutos extras de sonicación usando

la sonda de sonicación interna en la celda de medición. El índice refractario del ingrediente activo que se iba a medir estuvo en el intervalo de 1,49-1,73. Se midió el tamaño de partícula del meloxicam en dos mezclas reducidas diferentes, 5 ambas preparadas de manera similar a la que se utilizó para preparar las mezclas reducidas descritas anteriormente, esencialmente como se describió anteriormente. Se obtuvieron los siguientes valores:

10 Mezcla reducida A

Área de superficie específica: 31,8 m²/g

Media ponderada de superficie D[3,2]: 0,189 µm

Media ponderada de volumen D[4,3]: 0,707 µm

D(10) o D(0,1): 0,082 µm

15 D(50) o D(0,5): 0,260 µm

D(90) o D(0,9): 1,945 µm

D(98) o D(0,98): 3,553 µm

Mezcla reducida B

20 Área de superficie específica: 33 m²/g

Media ponderada de superficie D[3,2]: 0,182 µm

Media ponderada del volumen D[4,3]: 0,638 µm

D(10) o D(0,1): 0,081 µm

D(50) o D(0,5): 0,242 µm

$D(90) \text{ o } D(0,5): 1,768 \text{ }\mu\text{m}$

$D(98) \text{ o } D(0,98): 3,327 \text{ }\mu\text{m}$

Ejemplo 2: Preparación de las formas de dosificación

5 Las mezclas reducidas se combinan con excipientes intragranulares (celulosa microcristalina, croscarmelosa
sódica y laurilsulfato de sodio) y se compactan con rodillos para formar tiras. Las tiras se muelen en gránulos y se
mezclan con excipientes extragranulares (croscarmelosa
10 sódica, laurilsulfato de sodio y estearil fumarato de sodio) para producir una mezcla final adecuada para la encapsulación automática a alta velocidad. La mezcla final se encapsula para producir composiciones que contienen 5 mg o 10 mg de meloxicam. Los componentes de la mezcla final se muestran a
15 continuación en la Tabla 2.

Tabla 2: Componentes de la mezcla final para la preparación de cápsulas

Componentes	Mezcla final (% p/p)
5 Meloxicam	4,00
Monohidrato de lactosa	16,54
Laurilsulfato de sodio	1,68
Celulosa microcristalina - intragranular	69,78
Croscarmelosa de sodio - intragranular	3,00
10 Laurilsulfato de sodio - intragranular	0,50
Estearil fumarato de sodio - intragranular	1,00
Croscarmelosa sódica - extragranular	3,00
Laurilsulfato de sodio - extragranular	0,50
15 Total	100,0

Se analizó la velocidad de disolución de las cápsulas de meloxicam de 5 mg y 10 mg. Para las cápsulas de 5 mg, las condiciones de disolución fueron: El Aparato 1 USP (cestas) configurado a una velocidad de rotación de 100 RPM en 500 mL de tampón fosfato de 6,1 de pH con laurilsulfato de sodio (SLS) al 0,1 % a 37 °C±0,5 °C. Para las cápsulas de 10 mg, las condiciones de disolución fueron: Aparato 1 USP (cestas) configurado a una velocidad de rotación de 100 RPM en 1000 mL de tampón fosfato de 6,1 de pH con laurilsulfato de sodio

(SLS) al 0,1 % a $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$. Para las cápsulas de 5 mg, al menos 90 % del meloxicam se disolvió en un período de 5 minutos. Para las cápsulas de 10 mg, al menos 90 % del meloxicam se disolvió en un período de 10 minutos.

5

Ejemplo 3: Pruebas farmacocinéticas

Se utilizó un ensayo clínico con humanos para obtener los datos de farmacocinética para las cápsulas de meloxicam de 5 mg y 10 mg que se describieron anteriormente. Además, se
10 probaron los comprimidos Mobic® de 15 mg. Los resultados se presentan en la Tabla 3.

15

20

Tabla 3: Resumen de parámetros farmacocinéticos del plasma

Parámetro (unidad)	Mediana $\pm$ DS (N)			
	Cápsulas de Meloxicam de 10 mg (en ayuno)	Cápsulas de Meloxicam de 10 mg (alimentado)	Cápsulas de Meloxicam de 5 mg (en ayuno)	Comprimidos de 15 mg de Mobic (en ayuno)
$C_{\text{máx}}$ (ng/mL)	1252,78 $\pm$ 254,22 (27)	973,88 $\pm$ 165,36 (26)	642,39 $\pm$ 138,49 (26)	1288,81 $\pm$ 424,40 (27)
$t_{\text{máx}}^*$ (h)	2,00 (1,00, 5,00) (27)	5,00 (1,50, 16,02) (26)	2,00 (0,50, 4,07) (26)	4,00 (2,02, 8,00) (27)
AUC_{0-t} (ng*h/mL)	28190,52 $\pm$ 9264,72 (27)	26681,19 $\pm$ 9748,03 (26)	14206,47 $\pm$ 5415,31 (26)	39093,82 $\pm$ 16500,17 (27)
$AUC_{0-\infty}$ (ng*h/mL)	29173,01 $\pm$ 11042,09 (26)	27145,85 $\pm$ 11469,51 (24)	13610,54 $\pm$ 3342,69 (24)	40875,58 $\pm$ 11733,47 (23)
$t_{1/2}$ (h)	22,04 $\pm$ 10,08 (27)	22,27 $\pm$ 9,88 (26)	22,32 $\pm$ 10,91 (26)	23,64 $\pm$ 10,04 (27)

N = cantidad de sujetos aleatorizados.

* $t_{\text{máx}}$ se presenta como la mediana (mín., máx.)

Ejemplo 4: Pruebas clínicas en pacientes que sufren de dolores relacionados con la osteoartritis (OA)

Un ensayo de 3 fases, multicéntrico, aleatorizado, con doble ciego, de doble simulación, controlado con un placebo, de
5 dosis fija y grupo paralelo que incluyó 403 sujetos con evidencia clínica y radiológica de dolor relacionado con la osteoartritis que requieren tratamiento con AINE o acetaminofén.

10 La población en cuestión fue representativa de los pacientes con osteoartritis activa que necesitan tratamiento con AINE o acetaminofén - la edad promedio general fue de 60,7 años y generalmente los sujetos tenían sobrepeso (IMC medio, 30,94 kg/m²).

15

Las evaluaciones del dolor asociado con la OA y las mediciones de función y rigidez que se utilizaron para la escala WOMAC, un instrumento estándar que ha sido ampliamente utilizado para evaluar la utilidad de las intervenciones
20 farmacológicas y no farmacológicas para el tratamiento de la OA. Las mediciones adicionales incluían la intensidad del dolor evaluada en una escala de dolor numérica de 11 puntos antes y 2 horas después de la dosificación y las impresiones de cambio globales clínicas y del paciente en la Semana 12.

Las valoraciones de la subescala de dolor WOMAC al inicio del estudio antes de la aleatorización fueron altas, lo que indica un alto grado de dolor por OA en los sujetos del
5 ensayo, y resultaron similares en los grupos de tratamiento; la valoración media general (72,64 mm) fue casi dos veces la valoración mínima requerida para ingresar al estudio (40 mm).

Se demostró la eficacia de las cápsulas de Meloxicam de 5 mg
10 y 10 mg preparadas como se describe en la presente mediante una combinación de resultados clínicamente significativos y estadísticamente importantes en los análisis primarios, secundarios y post hoc. El parámetro de eficacia primaria, el cambio del inicio del estudio a la Semana 12 en la valoración
15 de subescala del dolor WOMAC (análisis MMRM) demostró tener un beneficio de tratamiento estadísticamente significativo para las cápsulas de Meloxicam diarias en ambos niveles de dosis 5 mg ($P=0,0005$) y 10 mg ($P=0,0059$) en comparación con el placebo.

20

Los análisis de sensibilidad, que incluyen más requisitos conservadores para establecer la eficacia, demostraron que el modelo utilizado en este análisis fue potente y confiable. En

su totalidad, si bien los números limitados (que son el resultado de tasas de abandono muy bajas) dificultaron la evaluación adecuada del mecanismo de datos faltante, se concluyó que los análisis de eficacia primarios resultaron
5 adecuados y que la suposición faltante al azar (MAR, por sus siglas en inglés) requerida para usar las suposiciones del modelo MMRM pareció razonable.

Los análisis de sensibilidad que evalúan el efecto del uso de
10 medicación de rescate resultó también consistente con el análisis de eficacia primario. El análisis de valoración integral de Silverman, el cual toma en cuenta el uso de medicación de rescate y las valoraciones de la subescala del dolor WOMAC de forma simultánea, demostró una diferencia
15 estadísticamente significativa en el cambio medio LS desde el inicio del estudio a la Semana 12 para ambos grupos de cápsulas de Meloxicam de 5 mg ($P<0,0001$) y 10 mg ($P<0,0001$) en comparación con el placebo.

20 Los análisis de eficacia secundarios de las valoraciones de subescala del dolor WOMAC confirmaron los resultados del análisis de eficacia primario. El tratamiento con cápsulas de Meloxicam de 5 mg una vez al día provocó cambios significativos desde el inicio del estudio en las

valoraciones de la subescala del dolor WOMAC en las Semanas 2 ($P=0,0003$) y 6 ($P=0,0004$), y para el promedio del período de ensayo de 12 semanas ($P<0,0001$), en comparación con el placebo. Además, se observó evidencia de eficacia para el grupo de tratamiento con cápsulas de Meloxicam de 10 mg en cada visita de prueba; se observaron mejoras considerables en comparación con el placebo para el cambio desde el inicio del estudio a la Semana 6 ($P=0,0008$) y para el promedio durante el período de 12 semanas ($P=0,0024$).

10

Similar a los resultados que se basan en la subescala de dolor WOMAC, se obtuvieron diferencias significativas en comparación con el placebo en el cambio medio LS desde el inicio del estudio en las valoraciones de la subescala de función WOMAC mediante el grupo de cápsulas de Meloxicam de 5 mg en la Semana 2 ($P=0,0001$), Semana 6 ($P=0,0012$), Semana 12 ($P=0,0014$), y para el promedio durante el período de 12 semanas ($P<0,0001$). Además, se observaron diferencias significativas en comparación con el placebo para el tratamiento con cápsulas de Meloxicam de 10 mg en la Semana 6 ($P=0,0014$), Semana 12 ($P=0,0014$), y para el promedio durante el período de 12 semanas ($P=0,0018$). Se lograron diferencias significativas en las valoraciones de rigidez WOMAC mediante ambos grupos de cápsulas de Meloxicam de 5 mg y 10 mg durante

20

las Semanas 2, 6, 12 y el promedio durante el período de 12 semanas (5 mg: $P \leq 0,0001$, 10 mg: $P \leq 0,0379$). Estos resultados demuestran que ambos regímenes de dosificación de las cápsulas de Meloxicam no solo proporcionan alivio del dolor asociado con la OA, sino que también mejora las deficiencias funcionales y la rigidez asociada con la OA.

La valoración WOMAC total proporciona una medición de mejora útil en síntomas generales que se asocian con la OA, incluyendo la función, la rigidez y el dolor. Los sujetos en los grupos de tratamiento con cápsulas de Meloxicam de 5 mg y 10 mg obtuvieron valoraciones medias inferiores en cada visita de prueba luego del inicio del estudio en comparación con el grupo de placebo. Se lograron diferencias significativas en comparación con el placebo en el cambio medio LS desde el inicio del estudio en las valoraciones WOMAC mediante el grupo de cápsulas de Meloxicam de 5 mg en cada visita de prueba y durante el período de 12 semanas ($P \leq 0,0014$). Asimismo, se observaron diferencias significativas en comparación con el placebo para el grupo de tratamiento con cápsulas de Meloxicam de 10 mg en la Semana 6, Semana 12 y para el promedio durante el período de 12 semanas ($P \leq 0,0020$).

Las cantidades significativas de sujetos en el grupo de cápsulas de Meloxicam de 5 mg se consideraron pacientes que responden al tratamiento con fármacos de prueba que se basa en las diferencias mínimas en las valoraciones de la subescala del dolor WOMAC (10 mm) respecto de los valores basales en las Semanas 2 y 6 y reducciones clínicamente significativas (es decir, $\geq 30\%$ y $\geq 50\%$) en las valoraciones de la subescala del dolor WOMAC respecto de los valores basales en las Semanas 2, 6 y 12 luego del inicio de la dosificación en comparación con el placebo. Una cantidad mayor de sujetos en el grupo de cápsulas de Meloxicam de 5 mg logró también ≥ 10 mm de reducción en los valores de la subescala del dolor WOMAC respecto de los valores basales en la Semana 12. Las cantidades significativas de sujetos en el grupo de cápsulas de Meloxicam de 10 mg se consideraron pacientes que responden al tratamiento en las Semanas 6 (≥ 10 mm, $\geq 30\%$, $\geq 50\%$ de reducciones en la subescala del dolor WOMAC) y 12 ($\geq 50\%$ de reducción en la subescala del dolor WOMAC) en comparación con el placebo. Se observaron considerablemente más pacientes que responden al tratamiento en las cápsulas de Meloxicam de 5 mg y 10 mg con el placebo usando criterios OMERACT-OARSI modificados.

- En el análisis continuo de pacientes que responden al tratamiento, de acuerdo con las valoraciones de la subescala del dolor WOMAC, un porcentaje mayor de sujetos en los grupos de cápsulas de Meloxicam de 5 mg y 10 mg experimentaron
- 5 reducciones en las valoraciones de la subescala del dolor WOMAC con una separación clara de las curvas para los grupos de tratamiento con cápsulas de Meloxicam de 5 mg y 10 mg en comparación con el placebo en cada visita de prueba.
- 10 Los resultados informados por los pacientes proporcionaron una importante medición de la importancia clínica de los beneficios del tratamiento observado desde el punto de vista del paciente. Más sujetos tanto en el grupo de tratamiento con cápsulas de Meloxicam de 5 mg (50,0 %) como en el grupo
- 15 de tratamiento de 10 mg (52,8 %) evaluaron su condición general como «muy mejorada» o «mucho mejor» después del tratamiento con el fármaco de prueba. Esto contrasta con solamente el 40,0 % de los sujetos en el grupo de placebo.
- 20 Los médicos evaluaron la condición general de los sujetos como «muy mejorada» o «mucho mejor» para la mayoría de los sujetos que reciben las cápsulas de Meloxicam: El 51,1 % de los sujetos en el grupo de tratamiento de cápsulas de Meloxicam de 5 mg y el 52,8 % de los sujetos en el grupo de

tratamiento de cápsulas de Meloxicam de 10 mg. Esto contrasta con el grupo de placebo, donde solamente el 38,5 % de los médicos clasificaron la condición general del sujeto como «muy mejorada» o «mucho mejor». Las evaluaciones de «muy
5 mejorada» y «mucho mejor» indican los beneficios y las mejoras de tratamiento clínicamente significativos en los síntomas generales que se asocian con la OA.

En los análisis de eficacia secundarios, la impresión global
10 de cambio del paciente (PGIC, por sus siglas en inglés) y la impresión global clínica de cambio (CGIC, por sus siglas en inglés) respecto de los valores basales a la Semana 12 fueron generalmente positivos en ambas mediciones como se indicó anteriormente. Las cápsulas de Meloxicam de 5 mg y 10 mg
15 demostraron diferencias significativas en comparación con el placebo en los patrones de respuestas generales para la PGIC ($P=0,0049$ y $P=0,0012$, respectivamente) y la CGIC ($P=0,0070$ y $P=0,0013$, respectivamente). Estos resultados indican que los sujetos en ambas pautas posológicas obtuvieron un beneficio
20 de tratamiento general en comparación con el placebo según se evidencia a través de impresiones generales favorables de su cambio en la condición en la Semana 12 en comparación con los niveles basales.

El uso de la medicación de rescate diaria media LS fue más bajo en el grupo de tratamiento con cápsulas de Meloxicam de 10 mg (313,6 mg, $P=0,0024$ en comparación con el placebo). Los sujetos en el grupo de tratamiento con cápsulas de Meloxicam de 5 mg (mediana LS de 25,3 días, $P=0,0007$ en comparación con el placebo) y el grupo de tratamiento con cápsulas de Meloxicam de 10 mg (mediana LS de 23,5 día, $P<0,0001$ en comparación con el placebo) demostró menor cantidad de días promedio de uso de medicación de rescate en comparación con el grupo de placebo (mediana LS de 33,9 días).

Los análisis post hoc examinaron el uso de la medicación de rescate en relación con el tiempo de día (durante cuatro intervalos de 6 horas) y la duración del tratamiento transcurrido (cantidad de día en el ensayo). Estos análisis mostraron generalmente una disminución gradual en la cantidad de uso de medicación de rescate a medida que la cantidad de días de la medicación de prueba aumenta, en todos los grupos de tratamiento. Adicionalmente, los análisis post hoc demostraron que el uso de medicación de rescate fue inferior entre los sujetos que tomaron cápsulas de Meloxicam en comparación con el placebo para la mayoría de los intervalos de tiempo a lo largo del período de tratamiento. El uso de medicación de rescate durante las horas vespertinas fue

inferior para los sujetos que tomaron cápsulas de Meloxicam en comparación con el placebo, y se observaron diferencias más grandes en aquellos sujetos que se encuentran en el grupo de tratamiento de 10 mg.

5

Un análisis de exploración evaluó si las propiedades PK de las cápsulas de Meloxicam pueden asociarse con un impacto medible en la analgesia luego de la administración de la dosis matutina en un tiempo que corresponde a la

10 concentración plasmática máxima observada (2 horas). Los sujetos en los grupos de tratamiento con cápsulas de Meloxicam de 5 mg y 10 mg, y el grupo de placebo evaluaron su dolor por OA usando la NPRS de 11 puntos en un único día en un período de 1 semana de terminación de la visita en la

15 Semana 2 en la predosis, y puntos de tiempo de la posdosis de 2 horas. Los sujetos en los grupos de tratamiento con cápsulas de Meloxicam de 5 mg y 10 mg demostraron un mayor porcentaje de reducción en la valoración NPRS en comparación con el placebo. Se observaron diferencias sustanciales en

20 comparación con el placebo en el cambio medio bruto y el cambio medio LS en la valoración NPRS desde la evaluación de predosis hasta la posdosis en el grupo de cápsulas de Meloxicam de 5 mg, sin embargo, estos cambios resultaron importante solamente para el análisis medio LS para el

porcentaje de cambio ($P=0,0294$). Los resultados para el análisis de sensibilidad del análisis de eficacia exploratorio usando imputación BOCF fueron similares al primer análisis de eficacia exploratorio.

5

En general, las cápsulas de Meloxicam diarias de 5 mg y 10 mg fueron generalmente bien toleradas. La cantidad y tipo de TEAE que se informó durante la realización del ensayo fueron los esperados y típicos para esta población del estudio. Un
10 total de 113 sujetos experimentaron al menos 1 TEAE durante el ensayo. Una proporción mayor de sujetos en el grupo de tratamiento con placebo (32,3 %) experimentó al menos 1 TEAE en comparación con los grupos de 5 mg (25,4 %) y 10 mg (26,7 %). Ningún sujeto en ningún grupo de tratamiento experimentó
15 un SAE, y no se registró ninguna muerte durante la realización de este estudio. En general, un total de 3 sujetos experimentaron TEAE que se consideraron graves en intensidad; una mayor proporción de sujetos en el grupo de tratamiento con placebo (1,5 %) experimentó TEAE graves en
20 comparación con los grupos de cápsulas de Meloxicam de 5 mg (0,0 %) y 10 mg (0,8 %).

En general, el dolor de cabeza fue el TEAE más frecuentemente informado en todos los sujetos (2,7 %). El dolor de cabeza y

- la diarrea fueron los TEAE más comunes en el grupo de cápsulas de Meloxicam combinadas (2,6 %), seguido de náuseas (2,2 %). Una proporción mayor de sujetos en el grupo de cápsulas de Meloxicam combinadas informó náuseas (2,2 %) y
- 5 diarrea (2,6 %) cuando se comparó con sujetos en el grupo de placebo (0,0 % y 0,8 %, respectivamente). El dolor de cabeza (3,8 %) y el malestar abdominal (2,3 %) se produjo con mayor frecuencia en el grupo de cápsulas de Meloxicam de 10 mg mientras que se observó con más frecuencia exacerbación de la
- 10 OA (2,9 %) en el grupo de cápsulas de Meloxicam de 5 mg. Todos los demás TEAE parecen haber sido informados en proporciones similares de sujetos a lo largo de los grupos de tratamiento.
- 15 Doce sujetos interrumpieron el fármaco de prueba debido a un TEAE. Un total de 6 sujetos en los 2 grupos de tratamiento activo y 6 sujetos en los grupos de placebo experimentaron eventos que llevaron a la interrupción del fármaco de prueba.
- 20 Los valores de señales vitales, valores de laboratorio hematológicos, valores de laboratorio del análisis de orina, descubrimientos de examen físico y descubrimientos ECG resultaron generalmente normales, estables y similares en todos los grupos de tratamiento. Se observaron cambios

clínicamente significativos en algunos valores de laboratorio químicos (fosfatasa alcalina, ALT, AST, bilirrubina, BUN, creatinina, glucosa y potasio), algunos de los cuales tuvieron TEAE asociados con estos, pero ninguno de ellos fue
5 considerado grave.

En general, los análisis primarios, secundarios y post hoc proporcionan evidencia de eficacia sustancial para las cápsulas de Meloxicam de 5 mg y 10 mg administradas una vez
10 al día para el tratamiento del dolor relacionado con la OA. Si bien se observaron resultados que indican una respuesta a la dosis para el Meloxicam para algunas, pero no todas las evaluaciones de eficacia, se demostró la evidencia de un efecto de la dosis en los múltiples análisis secundarios y
15 post hoc que incluyen el uso de medicación de rescate, retiro debido a la falta de eficacia, un análisis de pacientes que responden al tratamiento con OMERACT-OARSI modificado y resultados informados por el sujeto y por los médicos.

20 Los resultados de seguridad indican que las cápsulas de Meloxicam de 5 mg y 10 mg, por lo general, se toleran bien con un perfil de seguridad que es consistente con el conocido perfil de seguridad del Meloxicam. Más importante, no hubo TEAE cardiovasculares significativos, gastrointestinales o

renales del tipo que se ha asociado con el uso de AINE en cualquier grupo de tratamiento.

En su conjunto, los resultados de este estudio resaltan el
5 beneficio de tratamiento de las cápsulas de Meloxicam de 5 mg
y 10 mg, una vez por día, para el tratamiento del dolor que
se asocia con los síntomas de la OA. De manera adicional, el
tratamiento con cápsulas de Meloxicam parece proporcionar
también mejoras considerables en otros síntomas de la OA, a
10 saber, mejoras en la función, la rigidez y la condición
general.

15

20



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT: 800.176.089-2

COMPROBANTE DE RECAUDO SISTEMA SIPI

Radicado: NC2016/0004332
Recibo: 18-53687
Fecha: 18/07/2018

CAROLINA MERCEDES DAZA MONTALVO
CC: 66.783.790
Pago PSE No: 199580
CUS: 354034958

Patente PCT
FORMAS DE DOSIFICACIÓN UNITARIA ANALGÉSICAS QUE CONTIENEN MELOXICAM

Detalle del pago

Id.	Rentístico	Concepto y Servicio	Cant.	Val. Unit.	Subtotal
1	50005-01-01	Solicitud examen de patentabilidad Patente de Invención (DESCUENTO INTERNET	1	\$ 1,053,500	\$ 1,053,500
TOTAL					\$ 1,053,500

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

Web: www.sic.gov.co **e-mail:** contactenos@sic.gov.co **Conmutador:** (571)5870000 **Contact Center:** (571)5920400