

COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE COMPRENDEN MELOXICAM

REFERENCIA CRUZADA CON LAS SOLICITUDES RELACIONADAS

Esta solicitud reivindica el beneficio de la Solicitud de Patente Provisional de los Estados Unidos.

- 5 Nos. 62/693,871, presentada el 3 de julio de 2018; 62/860,705, presentada el 12 de junio de 2019; 62/846,311, presentada el 10 de mayo de 2019; 62/835,613, presentada el 18 de abril de 2019; 62/803,756, presentada el 11 de febrero de 2019; y 62/802,198, presentada el 6 de febrero de 2019; todas las cuales se incorporan por referencia en su totalidad.

10 ANTECEDENTES

Continúa existiendo la necesidad de terapias con una eficacia mejorada para el tratamiento del dolor, la inflamación, la migraña y las afecciones relacionadas.

SUMARIO

- 15 Esta descripción se refiere al uso de un bicarbonato y/o una ciclodextrina, tal como la sulfobutiléter β -ciclodextrina (SBE β CD), para mejorar la farmacocinética o la biodisponibilidad de un fármaco, tal como un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (AINE), por ejemplo meloxicam, un triptano, por ejemplo rizatriptán, o sus combinaciones.

- Por ejemplo, algunas modalidades incluyen formas de dosificación que comprenden un triptano (tal como rizatriptán o frovatriptán), en combinación con una ciclodextrina (opcionalmente como un complejo de inclusión del triptano y la ciclodextrina), y/o un bicarbonato, y los métodos de tratamiento mediante el uso de la forma de dosificación.
- 20

- Algunas modalidades incluyen una forma de dosificación que comprende: meloxicam; una sulfobutiléter β -ciclodextrina (SBE β CD); un bicarbonato; y un triptano en donde la forma de dosificación es una forma de dosificación oral que tiene un $T_{\text{máx}}$ más corto de meloxicam que una forma de dosificación de referencia que: 1) contiene la misma cantidad de meloxicam, 2) no contiene una SBE β CD, y 3) no contiene un bicarbonato.
- 25

Algunas modalidades incluyen un complejo de inclusión de un triptano tal como rizatriptán o frovatriptán en una ciclodextrina.

- 30 Algunas modalidades incluyen una forma de dosificación que comprende: 1) un complejo de inclusión de un triptano, tal como rizatriptán o frovatriptán, y una ciclodextrina, o 2) un triptano, tal como rizatriptán o frovatriptán, y un carbonato o bicarbonato.

Algunos métodos incluyen la administración de un producto que contiene una combinación de un triptano con: 1) una ciclodextrina y/o 2) un agente amortiguador. En algunas modalidades, el método implica tratar a un paciente con una formulación farmacéutica que comprende un triptano, tal como rizatriptán o frovatriptán, y una ciclodextrina y/o un carbonato/bicarbonato. Algunas modalidades

5 también pueden incluir el aumento de la biodisponibilidad de un triptano, tal como rizatriptán o frovatriptán, o el aumento de la velocidad a la cual el triptano se vuelve biodisponible en un sujeto que lo necesita en comparación con una formulación sin ciclodextrina o carbonato/bicarbonato.

Algunas modalidades incluyen un método para mejorar la farmacocinética de un triptano o un AINE, que comprende la administración oral de una forma de dosificación descrita en la presente descripción a un mamífero o ser humano que necesite tratamiento con el triptano o el AINE.

10

Algunas modalidades incluyen un método para tratar el dolor, que comprende la administración oral de una forma de dosificación descrita en la presente descripción a un mamífero o ser humano que lo necesite.

Algunas modalidades incluyen los métodos para tratar el dolor, tal como la migraña, que comprenden

15 la administración de meloxicam y rizatriptán a un ser humano que sufre dolor, tal como la migraña. Para la migraña, estos métodos pueden ser particularmente útiles cuando se administran meloxicam y rizatriptán mientras que el ser humano sufre un ataque agudo de dolor de migraña o migraña con aura. En algunas modalidades, se administra al ser humano aproximadamente 8-13 mg de rizatriptán. En algunas modalidades, la combinación de meloxicam y rizatriptán (por ejemplo, 8-13

20 mg de rizatriptán) puede administrarse de una manera que de lugar a un $T_{\text{máx}}$ del meloxicam de 3 horas o menos, 2 horas o menos, 110 minutos o menos, y/o un AUC_{0-24} de meloxicam de aproximadamente 30-50 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

La Figura 1 es una representación de los resultados descritos en el Ejemplo 2 y contenidos en la Tabla 6.

La Figura 2 es otra representación de los resultados descritos en el Ejemplo 2 y contenidos en la Tabla 6.

La Figura 3 es otra representación de los resultados descritos en el Ejemplo 2 y contenidos en la Tabla 6.

30

La Figura 4 es otra representación de los resultados descritos en el Ejemplo 2 y contenidos en la Tabla 6.

La Figura 5 es otra representación de los resultados descritos en el Ejemplo 2 y contenidos en la Tabla 6.

La Figura 6 es otra representación de los resultados descritos en el Ejemplo 2 y contenidos en la Tabla 6.

5 La Figura 7 es otra representación de los resultados descritos en el Ejemplo 2 y contenidos en la Tabla 6.

La Figura 8 es otra representación de los resultados descritos en el Ejemplo 2 y contenidos en la Tabla 6.

10 La Figura 9 es otra representación de los resultados descritos en el Ejemplo 2 y contenidos en la Tabla 6.

La Figura 10 es otra representación de los resultados descritos en el Ejemplo 2 y contenidos en la Tabla 6.

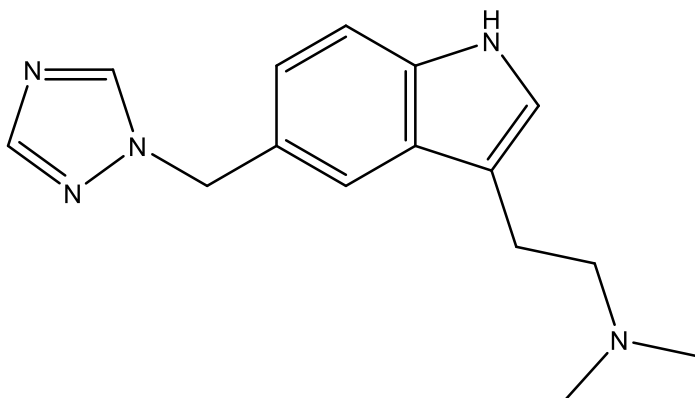
La Figura 11 es un gráfico de la concentración plasmática de meloxicam en varios puntos de tiempo durante las primeras 24 horas para una modalidad de una forma de dosificación descrita en la presente descripción y una forma de dosificación de meloxicam disponible comercialmente.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

El meloxicam y algunos otros AINE, y otros fármacos, tienen una escasa solubilidad acuosa, lo que puede reducir la biodisponibilidad y ralentizar el comienzo del alivio del dolor. Un método para aumentar la solubilidad y la biodisponibilidad del meloxicam u otro fármaco es a través del uso de ciclodextrinas en combinación con meloxicam.

Generalmente, esto puede lograrse mediante el uso de una forma de dosificación, tal como una forma de dosificación oral, que contiene un triptano (tal como rizatriptán), opcionalmente en combinación con un AINE (tal como meloxicam), y 1) una ciclodextrina (opcionalmente en un complejo de inclusión) y/o 2) un agente amortiguador, como un bicarbonato. La administración de este tipo de forma de dosificación a un paciente puede aumentar la biodisponibilidad del triptano (por ejemplo, rizatriptán) o del AINE (por ejemplo, meloxicam) en el paciente o aumentar la velocidad a la cual el triptano (por ejemplo, rizatriptán) o el AINE (por ejemplo, meloxicam) se vuelven biodisponibles, o aumentar la velocidad a la cual la concentración plasmática del triptano o del AINE aumenta. Por ejemplo, el triptano o el AINE pueden tener un $T_{m\acute{a}x}$ más corto, o pueden tener un aumento de $C_{m\acute{a}x}$ o el área bajo la curva de la concentración plasmática (AUC) como resultado de la administración de este tipo de forma farmacéutica.

Puede usarse cualquier triptano adecuado, tal como sumatriptán, rizatriptán, naratriptán, eletriptán, donitriptán, almotriptán, frovatriptán, alvitriptán, zolmatriptán, etc., que incluyen las combinaciones o las sales de los mismos. En algunas modalidades, el triptano comprende el rizatriptán, que tiene la estructura como se muestra más abajo.



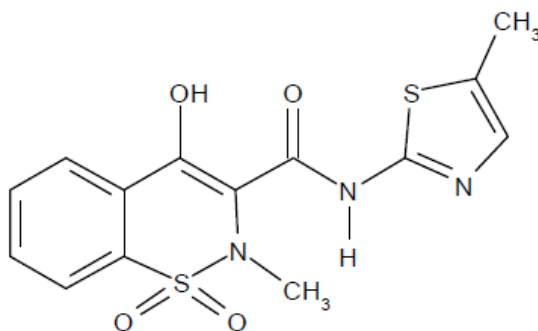
5

Rizatriptán

El AINE puede incluir, pero no se limita a, celecoxib, rofecoxib, lumiracoxib, valdecoxib, parecoxib, etoricoxib, CS-502, JTE-522, L-745.337, NS398, aspirina, acetaminofén (considerado un AINE a los efectos de la presente descripción), ibuprofeno, flurbiprofeno, ketoprofeno, naproxeno, oxaprozina, etodolaco, indometacina, ketorolaco, lornoxicam, meloxicam, piroxicam, droxicam, tenoxicam, nabumetona, diclofenaco, meclofenamato, ácido mefenámico, diflunisal, sulindaco, tolmetina, fenoprofeno, suprofén, benoxaprofeno, aceclofenaco, ácido tolfenámico, oxifenbutazona, azapropazona, fenilbutazona o sus combinaciones.

10

En algunas modalidades, el AINE es el meloxicam, que tiene la estructura:



15

El meloxicam presenta actividades antiinflamatorias, analgésicas y antipiréticas. El mecanismo de acción del meloxicam puede estar relacionado con la inhibición de la prostaglandina sintetasa (ciclooxigenasa, COX) que está involucrada en las etapas iniciales de la cascada del ácido

araquidónico, lo que resulta en la formación reducida de prostaglandinas, tromboxanos y prostaciclina.

Una combinación de rizatriptán y meloxicam (a la que se hace referencia en la presente descripción por conveniencia como una “combinación de sujetos”) puede usarse para tratar una variedad de afecciones de dolor.

A menos que se indique de otra forma, cualquier referencia a un compuesto en la presente descripción, tal como meloxicam o rizatriptán, por la estructura, el nombre, o cualquier otro medio, incluye las sales farmacéuticamente aceptables, las formas sólidas alternativas, tales como polimorfos, solvatos, hidratos, enantiómeros, tautómeros, formas modificadas con deuterio o cualquier otra especie química, tal como precursores, profármacos, o cualquier otra especie química que puede convertirse rápidamente a un compuesto descrito en la presente descripción bajo las condiciones en que los compuestos se usan como se describió en la presente descripción.

Una forma de dosificación o una combinación de sujetos puede administrarse por vía enteral, que incluye, pero no se limita a, el suministro oral, sublingual o rectal, o por vía parenteral, que incluye, pero no se limita a, el suministro intravenoso, intramuscular, intranasal o subcutáneo. En algunas modalidades, tanto el meloxicam como el rizatriptán se administran por vía oral. En algunas modalidades, el meloxicam se administra por vía intravenosa y el rizatriptán se administra por vía oral. En algunas modalidades, el meloxicam se administra por vía intramuscular y el rizatriptán se administra por vía oral.

Normalmente, la combinación de meloxicam y rizatriptán se administra de manera que el ser humano recibe el meloxicam y el rizatriptán dentro de un corto período de tiempo uno con respecto al otro. Por ejemplo, el meloxicam y el rizatriptán pueden administrarse dentro de aproximadamente 2 horas, dentro de aproximadamente 1 hora, dentro de aproximadamente 30 minutos, dentro de aproximadamente 20 minutos, dentro de aproximadamente 15 minutos, dentro de aproximadamente 10 minutos, dentro de aproximadamente 5 minutos, o dentro de aproximadamente 1 minuto entre sí. En algunas modalidades, el meloxicam y el rizatriptán se administran simultáneamente, para el propósito de esta descripción se incluye la administración dentro de aproximadamente 5 minutos. En algunas modalidades, el meloxicam y el rizatriptán se administran en una forma de dosificación única.

El término “tratar” o “tratamiento” incluye en general cualquier tipo de actividad de tratamiento, que incluye el diagnóstico, la cura, la mitigación, o la prevención de las enfermedades en el hombre u

otros animales, o cualquier actividad que de cualquier otra manera afecte la estructura o cualquier función del cuerpo del hombre u otros animales.

La forma de dosificación o una combinación de sujetos puede usarse para tratar, o proporcionar alivio de, cualquier tipo de dolor que incluye, pero no se limita a, la migraña y otros tipos de dolor de cabeza, dolor inflamatorio, dolor musculoesquelético, dolor neuropático, dolor crónico, dolor agudo, dolor localizado, dolor sistémico, dolor relacionado con el cáncer, dolor agudo, dolor debido a una lesión, dolor debido a una enfermedad (por ejemplo, fiebre), dolor postoperatorio, etc. En algunos casos, el alivio del dolor puede ser paliativo, o puede proporcionarse un alivio del dolor independientemente de la mejora de la enfermedad o afección o de la causa subyacente de la enfermedad o afección. Por ejemplo, aunque es posible que la enfermedad subyacente no mejore, o que continúe progresando, un individuo que padece la enfermedad puede experimentar un alivio del dolor. En algunas modalidades, el dolor afecta a un músculo, nervio, cartílago, hueso, ligamento, tendón, vainas del tendón, bursas o articulación.

La migraña es un trastorno de dolor de cabeza caracterizado por dolores de cabeza recurrentes que pueden ser de moderados a graves. Los dolores de cabeza pueden afectar una mitad de la cabeza, pueden ser de naturaleza pulsante, y pueden durar de 2 a 72 horas. Los síntomas asociados pueden incluir náuseas, vómitos y sensibilidad a la luz (fotofobia), al sonido (fonofobia), o al olor. El dolor puede empeorar con la actividad física. Las migrañas pueden estar asociadas con un aura, que puede ser un período corto de alteración visual con señales que indican que el dolor de cabeza ocurrirá pronto.

La administración de una combinación de sujetos a un ser humano que sufre de migraña, tal como un ataque agudo de dolor de migraña o aura, puede dar lugar rápidamente a una reducción en un síntoma de la migraña, tal como el dolor, las náuseas, los vómitos, la fotofobia o la fonofobia, como en o dentro de aproximadamente 5 minutos (pensado como una abreviatura de “en aproximadamente 5 minutos, o dentro de aproximadamente 5 minutos”), en o dentro de aproximadamente 10 minutos, en o dentro de aproximadamente 30 minutos, en o dentro de aproximadamente 1 hora, en o dentro de aproximadamente 90 minutos, en o dentro de aproximadamente 2 horas, en o dentro de aproximadamente 2.5 horas, o en o dentro de aproximadamente 3 horas. En algunas modalidades, un ser humano experimenta una reducción de, o un alivio completo de, el dolor, tal como el dolor de cabeza o el dolor de migraña, alodinia, náuseas, vómitos, fotofobia, y/o fonofobia, en o dentro de aproximadamente 1 hora, en o dentro de aproximadamente 90 minutos, en o dentro de aproximadamente 2 horas, en o dentro de aproximadamente 2.5 horas, o en o dentro de

aproximadamente 3 horas. En algunas modalidades, el alivio experimentado, es mayor que el que se experimentaría al recibir la misma cantidad de rizatriptán sin meloxicam. En algunas modalidades, el alivio experimentado, es mayor que el que se experimentaría al recibir la misma cantidad de meloxicam sin rizatriptán.

- 5 La observación del alivio o la reducción en un síntoma en un período de tiempo específico, tal como “a las 2 horas”, es útil porque permite evaluar la efectividad del tratamiento en un punto de tiempo específico o consistente, lo que facilita la comparación entre los pacientes. La observación del alivio o la reducción en un síntoma dentro de un período de tiempo específico, tal como “dentro de aproximadamente 2 horas”, es útil porque puede ser conveniente que el alivio o la reducción de un
10 síntoma ocurra tan pronto como sea posible, y especificar que el alivio ocurre dentro de un tiempo especificado establece una referencia en la que es conveniente que ocurra el alivio.

Para algunos métodos, la administración de la combinación de sujetos puede lograr una reducción en el dolor de migraña, la alodinia, las náuseas, los vómitos, la fotofobia o fonofobia que dura al menos aproximadamente una hora, al menos aproximadamente dos horas, al menos
15 aproximadamente tres horas, al menos aproximadamente cuatro horas, al menos aproximadamente seis horas, al menos aproximadamente ocho horas, aproximadamente 8-24 horas, aproximadamente 24 horas, o más de 24 horas.

En algunas modalidades, el meloxicam y el rizatriptán se administran simultáneamente (por ejemplo, en una forma de dosificación única, tal como una forma de dosificación única oral), y dos horas
20 después que se administran el meloxicam y el rizatriptán, el ser humano experimenta un mayor alivio del dolor que el que habría experimentado el ser humano dos horas después de recibir la misma cantidad de meloxicam sin rizatriptán.

En algunas modalidades, el meloxicam y el rizatriptán se administran simultáneamente (por ejemplo, en una forma de dosificación única, tal como una forma de dosificación única oral), y veinticuatro
25 horas después que se administran el meloxicam y el rizatriptán, el ser humano experimenta un mayor alivio del dolor que el que habría experimentado el ser humano veinticuatro horas después de recibir la misma cantidad de meloxicam sin rizatriptán.

En algunas modalidades, el meloxicam y el rizatriptán se administran simultáneamente (por ejemplo, en una forma de dosificación única, tal como una forma de dosificación única oral), y dos horas
30 después que se administran el meloxicam y el rizatriptán, el ser humano experimenta un mayor alivio del dolor que el que habría experimentado el ser humano dos horas después de recibir la misma cantidad de rizatriptán sin el meloxicam.

En algunas modalidades, el meloxicam y el rizatriptán se administran simultáneamente (por ejemplo, en una forma de dosificación única, tal como una forma de dosificación única oral) y veinticuatro horas después que se administran el meloxicam y el rizatriptán, el ser humano experimenta un mayor alivio del dolor que el que habría experimentado el ser humano veinticuatro horas después de recibir la misma cantidad de rizatriptán sin el meloxicam.

En algunas modalidades, el meloxicam y el rizatriptán se administran simultáneamente (por ejemplo, en una forma de dosificación única, tal como una forma de dosificación única oral), y dos horas después que se administran el meloxicam y el rizatriptán, el ser humano experimenta un mayor alivio de la alodinia que el que habría experimentado el ser humano dos horas después de recibir la misma cantidad de meloxicam sin el rizatriptán.

En algunas modalidades, el meloxicam y el rizatriptán se administran simultáneamente (por ejemplo, en una forma de dosificación única, tal como una forma de dosificación única oral), y veinticuatro horas después que se administran el meloxicam y el rizatriptán, el ser humano experimenta un mayor alivio de la alodinia que el que habría experimentado el ser humano veinticuatro horas después de recibir la misma cantidad de meloxicam sin el rizatriptán.

En algunas modalidades, el meloxicam y el rizatriptán se administran simultáneamente (por ejemplo, en una forma de dosificación única, tal como una forma de dosificación única oral), y dos horas después que se administran el meloxicam y el rizatriptán, el ser humano experimenta un mayor alivio de la alodinia que el que habría experimentado el ser humano dos horas después de recibir la misma cantidad de rizatriptán sin el meloxicam.

En algunas modalidades, el meloxicam y el rizatriptán se administran simultáneamente (por ejemplo, en una forma de dosificación única, tal como una forma de dosificación única oral), y veinticuatro horas después que se administran el meloxicam y el rizatriptán, el ser humano experimenta un mayor alivio de la alodinia que el que habría experimentado el ser humano veinticuatro horas después de recibir la misma cantidad de rizatriptán sin el meloxicam.

En algunas modalidades, el meloxicam y el rizatriptán se administran simultáneamente (por ejemplo, en una forma de dosificación única, tal como una forma de dosificación única oral), y dos horas después que se administran el meloxicam y el rizatriptán, el ser humano experimenta un mayor alivio de las náuseas que el que habría experimentado el ser humano dos horas después de recibir la misma cantidad de meloxicam sin el rizatriptán.

En algunas modalidades, el meloxicam y el rizatriptán se administran simultáneamente (por ejemplo, en una forma de dosificación única, tal como una forma de dosificación única oral), y veinticuatro

horas después que se administran el meloxicam y el rizatriptán, el ser humano experimenta un mayor alivio de la náuseas que el que habría experimentado el ser humano veinticuatro horas después de recibir la misma cantidad de meloxicam sin el rizatriptán.

5 En algunas modalidades, el meloxicam y el rizatriptán se administran simultáneamente (por ejemplo, en una forma de dosificación única, tal como una forma de dosificación única oral), y dos horas después que se administran el meloxicam y el rizatriptán, el ser humano experimenta un mayor alivio de las náuseas que el que habría experimentado el ser humano dos horas después de recibir la misma cantidad de rizatriptán sin el meloxicam.

10 En algunas modalidades, el meloxicam y el rizatriptán se administran simultáneamente (por ejemplo, en una forma de dosificación única, tal como una forma de dosificación única oral), y veinticuatro horas después que se administran el meloxicam y el rizatriptán, el ser humano experimenta un mayor alivio de las náuseas que el que habría experimentado el ser humano veinticuatro horas después de recibir la misma cantidad de rizatriptán sin el meloxicam.

15 En algunas modalidades, el meloxicam y el rizatriptán se administran simultáneamente (por ejemplo, en una forma de dosificación única, tal como una forma de dosificación única oral), y dos horas después que se administran el meloxicam y el rizatriptán, el ser humano experimenta un mayor alivio de los vómitos que el que habría experimentado el ser humano dos horas después de recibir la misma cantidad de meloxicam sin el rizatriptán.

20 En algunas modalidades, el meloxicam y el rizatriptán se administran simultáneamente (por ejemplo, en una forma de dosificación única, tal como una forma de dosificación única oral), y veinticuatro horas después que se administran el meloxicam y el rizatriptán, el ser humano experimenta un mayor alivio de los vómitos que el que habría experimentado el ser humano veinticuatro horas después de recibir la misma cantidad de meloxicam sin el rizatriptán.

25 En algunas modalidades, el meloxicam y el rizatriptán se administran simultáneamente (por ejemplo, en una forma de dosificación única, tal como una forma de dosificación única oral), y dos horas después que se administran el meloxicam y el rizatriptán, el ser humano experimenta un mayor alivio de los vómitos que el que habría experimentado el ser humano dos horas después de recibir la misma cantidad de rizatriptán sin el meloxicam.

30 En algunas modalidades, el meloxicam y el rizatriptán se administran simultáneamente (por ejemplo, en una forma de dosificación única, tal como una forma de dosificación única oral), y veinticuatro horas después que se administran el meloxicam y el rizatriptán, el ser humano experimenta un mayor

alivio de la vómitos que el que habría experimentado el ser humano veinticuatro horas después de recibir la misma cantidad de rizatriptán sin el meloxicam.

En algunas modalidades, el meloxicam y el rizatriptán se administran simultáneamente (por ejemplo, en una forma de dosificación única, tal como una forma de dosificación única oral), y dos horas después que se administran el meloxicam y el rizatriptán, el ser humano experimenta un mayor alivio de la fotofobia que el que habría experimentado el ser humano dos horas después de recibir la misma cantidad de meloxicam sin el rizatriptán.

En algunas modalidades, el meloxicam y el rizatriptán se administran simultáneamente (por ejemplo, en una forma de dosificación única, tal como una forma de dosificación única oral), y veinticuatro horas después que se administran el meloxicam y el rizatriptán, el ser humano experimenta un mayor alivio de la fotofobia que el que habría experimentado el ser humano veinticuatro horas después de recibir la misma cantidad de meloxicam sin el rizatriptán.

En algunas modalidades, el meloxicam y el rizatriptán se administran simultáneamente (por ejemplo, en una forma de dosificación única, tal como una forma de dosificación única oral) y dos horas después que se administran el meloxicam y el rizatriptán, el ser humano experimenta un mayor alivio de la fotofobia que el que habría experimentado el ser humano dos horas después de recibir la misma cantidad de rizatriptán sin el meloxicam.

En algunas modalidades, el meloxicam y el rizatriptán se administran simultáneamente (por ejemplo, en una forma de dosificación única, tal como una forma de dosificación única oral), y veinticuatro horas después que se administran el meloxicam y el rizatriptán, el ser humano experimenta un mayor alivio de la fotofobia que el que habría experimentado el ser humano veinticuatro horas después de recibir la misma cantidad de rizatriptán sin el meloxicam.

En algunas modalidades, el meloxicam y el rizatriptán se administran simultáneamente (por ejemplo, en una forma de dosificación única, tal como una forma de dosificación única oral), y dos horas después que se administran el meloxicam y el rizatriptán, el ser humano experimenta un mayor alivio de la fonofobia que el que habría experimentado el ser humano dos horas después de recibir la misma cantidad de meloxicam sin el rizatriptán.

En algunas modalidades, el meloxicam y el rizatriptán se administran simultáneamente (por ejemplo, en una forma de dosificación única, como una forma de dosificación única oral), y veinticuatro horas después que se administran el meloxicam y el rizatriptán, el ser humano experimenta un mayor alivio de la fonofobia que el que habría experimentado el ser humano veinticuatro horas después de recibir la misma cantidad de meloxicam sin el rizatriptán.

En algunas modalidades, el meloxicam y el rizatriptán se administran simultáneamente (por ejemplo, en una forma de dosificación única, tal como una forma de dosificación única oral), y dos horas después que se administran el meloxicam y el rizatriptán, el ser humano experimenta un mayor alivio de la fonofobia que el que habría experimentado el ser humano dos horas después de recibir la misma cantidad de rizatriptán sin el meloxicam.

En algunas modalidades, el meloxicam y el rizatriptán se administran simultáneamente (por ejemplo, en una forma de dosificación única, tal como una forma de dosificación única oral), y veinticuatro horas después que se administran el meloxicam y el rizatriptán, el ser humano experimenta un mayor alivio de la fonofobia que el que habría experimentado el ser humano veinticuatro horas después de recibir la misma cantidad de rizatriptán sin el meloxicam.

En algunas modalidades, el ser humano que recibe la combinación de sujetos tiene un historial de respuesta inadecuada a los tratamientos previos para la migraña. Por ejemplo, si se pregunta al ser humano si estuvo libre de dolor dentro de las dos horas de tratamiento para la mayoría de los ataques, y se da la opción de responder “nunca”, “raras veces”, “menos de la mitad del tiempo”, o “la mitad del tiempo o más”; y el ser humano responde “nunca”, “raras veces” o “menos de la mitad del tiempo”, entonces el ser humano ha tenido una respuesta inadecuada al tratamiento. De manera similar, si se pregunta al ser humano si una dosis del medicamento normalmente alivia el dolor de cabeza del ser humano y lo mantiene alejado durante al menos 24 horas, y se le da la opción de responder “nunca”, “raras veces”, “menos de la mitad del tiempo”, o “la mitad del tiempo o más”; y el ser humano responde “nunca”, “raras veces”, o “menos de la mitad del tiempo”, entonces el ser humano ha tenido una respuesta inadecuada al tratamiento.

En algunas modalidades, el ser humano que recibe la combinación de sujetos ha indicado que “nunca” estuvo libre de dolor dentro de las dos horas de tratamiento para la mayoría de los ataques. En algunas modalidades, el ser humano que recibe la combinación de sujetos ha indicado que “rara vez” estuvo libre de dolor dentro de las dos horas de tratamiento para la mayoría de los ataques. En algunas modalidades, el ser humano que recibe la combinación de sujetos ha indicado que estuvo libre de dolor dentro de las dos horas de tratamiento para la mayoría de los ataques “menos de la mitad del tiempo.”

En algunas modalidades, el ser humano que recibe la combinación de sujetos ha indicado que una dosis del medicamento “nunca” alivió el dolor de cabeza del encuestado y lo mantuvo alejado durante al menos 24 horas. En algunas modalidades, el ser humano que recibe la combinación de sujetos ha indicado que una dosis del medicamento “rara vez” alivió el dolor de cabeza del

encuestado y lo mantuvo alejado durante al menos 24 horas. En algunas modalidades, el ser humano que recibe la combinación de sujetos ha indicado que una dosis del medicamento alivió el dolor de cabeza del encuestado y lo mantuvo alejado durante al menos 24 horas “menos de la mitad del tiempo.”

- 5 En algunos métodos, la forma de dosificación o la combinación de sujetos puede administrarse para aliviar el dolor inflamatorio, que incluye el dolor musculoesquelético inflamatorio, el dolor debido a una lesión, el dolor de la artritis, y el síndrome de dolor regional complejo. En otras modalidades, el dolor inflamatorio puede ser crónico o agudo.

- 10 En algunas modalidades, la forma de dosificación (por ejemplo, una forma de dosificación que contiene un triptano tal como rizatriptán o frovatriptán, y/o un AINE como meloxicam) o la combinación de sujetos puede administrarse para aliviar el dolor de la artritis, u otros signos y/o síntomas de la artritis. La artritis se refiere a las enfermedades inflamatorias de las articulaciones que pueden estar asociadas con el dolor. Los ejemplos de artritis incluyen, pero no se limitan a, la artritis reumatoide, la artritis reumatoide juvenil (curso pauciarticular y poliarticular), la osteoartritis, 15 la osteoartritis erosiva, la seronegativa (no reumatoide), las artropatías, el reumatismo no articular, los trastornos periarticulares, la espondiloartritis axial, la osteoartritis transitoria de la cadera, las fracturas por aplastamiento vertebral, la artritis asociada con osteoporosis, y las artropatías neuropáticas que incluyen el pie de Charcot, la espondiloartritis axial que incluye la espondilitis anquilosante y el síndrome de SAPHO. En otras modalidades, el dolor de la artritis puede ser crónico 20 o agudo. En algunas modalidades, la forma de dosificación o la combinación de sujetos puede administrarse para aliviar los signos y/o síntomas de una artritis que incluye, pero no se limita a la osteoartritis.

- En algunas modalidades, la forma de dosificación (por ejemplo, una forma de dosificación que contiene un triptano tal como rizatriptán o frovatriptán, y/o un AINE tal como meloxicam) o la 25 combinación de sujetos puede administrarse para aliviar el dolor neuropático, que incluye la neuropatía diabética periférica, la neuralgia posherpética, la neuralgia del trigémino, las monorradiculopatías, el dolor del miembro fantasma, la ciática, la neuralgia del pudendo y dolor central. Otras causas del dolor neuropático pueden incluir, pero no se limitan a, el dolor relacionado con el cáncer, la compresión de la raíz del nervio lumbar, la lesión de la médula espinal, el dolor 30 posterior a un accidente cerebrovascular, el dolor de la esclerosis múltiple central, la neuropatía asociada al VIH, y la neuropatía asociada a la radioterapia o quimioterapia. El dolor neuropático puede ser crónico o agudo.

Para algunos métodos, la forma de dosificación (por ejemplo, una forma de dosificación que contiene un triptano tal como rizatriptán o frovatriptán, y/o un AINE tal como meloxicam) o la combinación de sujetos puede administrarse para aliviar el dolor musculoesquelético. Los ejemplos de dolor musculoesquelético pueden incluir, pero no se limitan a, dolor de espalda, dolor lumbar (por ejemplo, dolor lumbosacro), dolor de cuello, infección, calambres, tendinitis, epicondilitis, síndrome del túnel carpiano, dolor en las articulaciones, fibromialgia, dolor debido a una lesión, síndromes de túnel, dolor asociado con fracturas óseas, esguinces, displasia fibrosa, osteogénesis imperfecta, enfermedad ósea de Paget, osteoporosis transitoria y osteoporosis transitoria de la cadera. En otras modalidades, el dolor musculoesquelético puede ser crónico o agudo.

Para algunos métodos, la administración de la forma de dosificación (por ejemplo, una forma de dosificación que contiene un triptano tal como rizatriptán o frovatriptán, y/o un AINE tal como meloxicam) o la combinación de sujetos puede lograr una reducción del dolor que dura al menos aproximadamente una hora, al menos aproximadamente dos horas, al menos aproximadamente tres horas, al menos aproximadamente cuatro horas, al menos aproximadamente seis horas, al menos aproximadamente ocho horas, aproximadamente 8 a aproximadamente 24 horas, o aproximadamente 24 horas. En otras modalidades, la administración de la forma de dosificación o la combinación de sujetos puede lograr una reducción en el dolor que se observa en aproximadamente 10 minutos, en aproximadamente 30 minutos, en aproximadamente una hora, en aproximadamente dos horas, en aproximadamente tres horas, en aproximadamente cuatro horas, en aproximadamente cinco horas, en aproximadamente seis horas, en o dentro de aproximadamente 5 minutos, en o dentro de aproximadamente 10 minutos, en o dentro de aproximadamente 15 minutos, en o dentro de aproximadamente 20 minutos, en o dentro de aproximadamente 25 minutos, en o dentro de aproximadamente 30 minutos, en o dentro de aproximadamente 35 minutos, en o dentro de aproximadamente 40 minutos, en o dentro de aproximadamente 45 minutos, en o dentro de aproximadamente 50 minutos, o en o dentro de aproximadamente 60 minutos, en dos horas o menos, en tres horas o menos, u otro período de tiempo limitado por estos intervalos, después de la administración de la forma de dosificación o la combinación de sujetos.

Un ser humano que se trata por una enfermedad o afección, tal como la migraña, con cualquiera de las formas de dosificación o la combinación de sujetos descrita en la presente descripción (por ejemplo, una forma de dosificación que contiene un triptano tal como rizatriptán o frovatriptán, y/o un AINE como meloxicam) puede ser de cualquier edad. Por ejemplo, la persona puede tener una edad de aproximadamente 0.1-10 años, aproximadamente 10-90 años, aproximadamente 20-80 años,

aproximadamente 30-75 años, aproximadamente 40-70 años, aproximadamente 1-16 años, aproximadamente 80-95 años, aproximadamente 18 años o más, aproximadamente 20 años o más, aproximadamente 25 años o más, aproximadamente 30 años o más, aproximadamente 40 años o más, aproximadamente 45 años o más, aproximadamente 50 años o más, aproximadamente 55 años o más, aproximadamente 60 años o más, aproximadamente 65 años o más, o cualquier otra edad en un intervalo limitado por, o entre, cualquiera de estos valores.

En algunas modalidades, un ser humano que se trata por una enfermedad o afección, tal como la migraña, con una combinación de sujetos o una forma de dosificación (por ejemplo, una forma de dosificación que contiene un triptano como rizatriptán o frovatriptán, y/o un AINE tal como meloxicam) ha padecido la afección por al menos 1 día, al menos una semana, al menos 2 semanas, al menos 1 mes, al menos 6 semanas, al menos 2 meses, al menos 3 meses, al menos 6 meses, al menos 1 año, al menos 5 años, al menos 10 años, al menos 15 años, al menos 20 años, al menos 30 años, al menos 40 años, al menos 50 años o cualquier duración en un intervalo limitado por, o entre, cualquiera de estos valores.

Una ciclodextrina usada en una forma de dosificación con un fármaco (que incluye meloxicam u otro AINE, rizatriptán, frovatriptán, u otro triptano) podría incluir una ciclodextrina, un derivado de la ciclodextrina, y/o una sal del mismo. Las ciclodextrinas (también conocidas como cicloamilosas) son generalmente polisacáridos cíclicos que se forman en forma de cubo. Las ciclodextrinas ayudan a aumentar la biodisponibilidad de otras moléculas porque las ciclodextrinas son hidrófobas en el interior e hidrófilas en el exterior, lo que ayuda a facilitar el transporte de las moléculas hidrófobas a un medio hidrófilo. Las ciclodextrinas de origen natural incluyen seis, siete y ocho unidades de glucosa (α , β y γ -ciclodextrina, respectivamente). Sin embargo, son posibles las ciclodextrinas sintéticas que contienen más o menos unidades de glucosa. En soluciones acuosas, las ciclodextrinas pueden formar complejos (es decir, un complejo de inclusión) con los fármacos al incorporar el fármaco en el centro/porción hidrófoba del anillo de ciclodextrina; aunque también se sabe que las ciclodextrinas se agregan alrededor de un fármaco en una estructura tipo micela. Esta capacidad de las ciclodextrinas puede permitirles actuar como portadores de fármacos menos solubles para aumentar la biodisponibilidad de los fármacos.

Un complejo de inclusión del fármaco (que incluye meloxicam u otro AINE, rizatriptán, frovatriptán, u otro triptano) y ciclodextrina puede ser más soluble en agua con relación al fármaco no acomplejado. La ciclodextrina puede ser una ciclodextrina de origen natural (por ejemplo, α , β o γ -ciclodextrinas) o una ciclodextrina sintética. En algunas modalidades, pueden usarse α -

ciclodextrinas, derivados, o sales de las mismas. Las α -ciclodextrinas pueden incluir, pero no se limitan a, (2,3,6-tri-O-acetil)- α -ciclodextrina, (2,3,6-tri-O-metil)- α -ciclodextrina, (2,3,6-tri-O-octil)- α -ciclodextrina, 6-bromo-6-desoxi- α -ciclodextrina, 6-yodo-6-desoxi- α -ciclodextrina, (6-O-terc-butil-dimetilsilil)- α -ciclodextrina, butil- α -ciclodextrina, succinil- α -ciclodextrina, (2-hidroxipropil)- α -ciclodextrina, o sus combinaciones.

En algunas modalidades, pueden usarse β -ciclodextrinas, derivados, o sales de las mismas. Las β -ciclodextrinas pueden incluir, pero no se limitan a, hidroxipropil- β -ciclodextrina, 6-monodesoxi-6-monoamino- β -ciclodextrina, glucosil- β -ciclodextrina, maltosil- β -ciclodextrina, 6-O- α -D-glucosil- β -ciclodextrina, 6-O- α -maltosil- β -ciclodextrina, 6-azido-6-desoxi- β -ciclodextrina, (2,3-di-O-acetil-6-O-sulfo)- β -ciclodextrina, metil- β -ciclodextrina, dimetil- β -ciclodextrina (DM β CD), trimetil- β -ciclodextrina (TM β CD), (2,3-di-O-metil-6-O-sulfo)- β -ciclodextrina, (2,6-di-O-metil)- β -ciclodextrina, (2,6-di-O-etil)- β -ciclodextrina, (2,3,6-tri-O-metil)- β -ciclodextrina, (2,3,6-tri-O-acetil)- β -ciclodextrina, (2,3,6-tri-O-benzoil)- β -ciclodextrina, (2,3,6-tri-O-etil)- β -ciclodextrina, 6-yodo-6-desoxi- β -ciclodextrina, 6-(dimetil-terc-butilsilil)-6-desoxi- β -ciclodextrina, 6-bromo-6-desoxi- β -ciclodextrina, monoacetil- β -ciclodextrina, diacetil- β -ciclodextrina, triacetil- β -ciclodextrina, (3-O-acetil-2,6-di-O-metil)- β -ciclodextrina, (6-O-maltosil)- β -ciclodextrina, (6-O-sulfo)- β -ciclodextrina, (6-O-t-butildimetilsilil-2,3-di-O-acetilo)- β -ciclodextrina, succinil-(2-hidroxipropil)- β -ciclodextrina, (2,6-di-O-etil)- β -ciclodextrina, (2-carboxietil)- β -ciclodextrina (CME β CD), hidroxietil- β -ciclodextrina (HE β CD), (2-hidroxipropil)- β -ciclodextrina, (2-hidroxipropil)- β -ciclodextrina (HP β CD), (3-hidroxipropil)- β -ciclodextrina (3HP β CD), (2,3-hidroxipropil)- β -ciclodextrina (DHP β CD), butil- β -ciclodextrina, metil- β -ciclodextrina, silil((6-O-terc-butildimetil)-2,3-di-O-acetil)- β -ciclodextrina, succinil- β -ciclodextrina, (2-hidroxiisobutil)- β -ciclodextrina, β -ciclodextrina metilada aleatoriamente, β -ciclodextrina ramificada o sus combinaciones.

En otras modalidades, una β -ciclodextrina puede ser una sulfoalquiléter ciclodextrina, un derivado, o una sal de la misma. Los ejemplos de derivados de sulfoalquiléter ciclodextrina pueden incluir, pero no se limitan a, sulfobutil éter- β -ciclodextrina (por ejemplo, SBE β CD, betadex, CAPTISOL®). En algunas modalidades, una SBE β CD puede tener aproximadamente 4-8, aproximadamente 5-8, aproximadamente 4-7, aproximadamente 6-7, o aproximadamente 6.5 grupos sulfobutil éter por molécula de ciclodextrina.

En algunas modalidades, pueden usarse γ -ciclodextrinas, derivados, o sales de las mismas. Las γ -ciclodextrinas pueden incluir carboximetil- γ -ciclodextrina, (2,3,6-tri-O-acetil)- γ -ciclodextrina,

(2,3,6-tri-O-metil)- γ -ciclodextrina, (2,6-di-O-pentil)- γ -ciclodextrina, 6-(dimetil-terc-butilsilil)-6-desoxi- γ -ciclodextrina, 6-bromo-6-desoxi- γ -ciclodextrina, 6-yodo-6-desoxi- γ -ciclodextrina, (6-O-t-butildimetilsilil)- γ -ciclodextrina, succinil- γ -ciclodextrina, hidroxipropil- γ -ciclodextrina, (2-hidroxipropil)- γ -ciclodextrina, acetil- γ -ciclodextrina, butil- γ -ciclodextrina, o sus combinaciones.

- 5 En algunas modalidades, la forma de dosificación puede incluir un bicarbonato, tal como bicarbonato de sodio, bicarbonato de potasio, etc. Un bicarbonato puede ayudar a aumentar la farmacocinética o la biodisponibilidad del meloxicam u otro fármaco, tal como el rizatriptán.

En algunas modalidades, la biodisponibilidad mejorada de un fármaco, tal como meloxicam o un triptano (por ejemplo, rizatriptán) en la forma de dosificación, puede lograrse por la administración
10 de una forma de dosificación que comprende una forma de sal del fármaco, por la generación de un complejo de inclusión del fármaco con ciclodextrina, y/o por la inclusión de un bicarbonato. Esto puede permitir que se use una cantidad molar reducida del fármaco en comparación con otras formas de dosificación que contienen el fármaco en el tratamiento de las enfermedades o trastornos.

A menos que se indique de otra forma, cualquier referencia a un compuesto en la presente
15 descripción, tal como el meloxicam, un AINE, un triptano, el rizatriptán, o una ciclodextrina, por la estructura, el nombre o cualquier otro medio, incluye las sales farmacéuticamente aceptables, las formas sólidas alternativas, como las polimorfos, solvatadas, hidratadas, enantiómeros, tautómeros, formas modificadas con deuterio, o cualquier otra especie química, como precursores, profármacos o cualquier otra especie química que pueda convertirse rápidamente en un compuesto descrito en la
20 presente descripción en las condiciones en las que los compuestos se usan como se describió en la presente descripción.

En algunas modalidades, el uso de una ciclodextrina o un bicarbonato puede mejorar la solubilidad o la biodisponibilidad oral (por ejemplo, una $C_{\text{máx}}$ mayor y/o un AUC mayor) de meloxicam en un sujeto (humano o animal) en al menos aproximadamente un 10 %, al menos aproximadamente un
25 20 %, al menos aproximadamente un 30 %, al menos aproximadamente un 40 %, al menos aproximadamente un 50 %, al menos aproximadamente un 60 %, al menos aproximadamente un 70 %, al menos aproximadamente un 80 %, al menos aproximadamente un 90 %, hasta aproximadamente un 100 %, hasta aproximadamente un 200 %, o cualquier cantidad en un intervalo limitado por, o entre, cualquiera de estos valores, en comparación con la administración de
30 meloxicam solo.

En algunas modalidades, el uso de una ciclodextrina o un bicarbonato puede mejorar la solubilidad o la biodisponibilidad oral (por ejemplo, una $C_{\text{máx}}$ mayor y/o un AUC mayor) de un triptano tal como

rizatriptán o frovatriptán en los sujetos (humanos o animales) en al menos aproximadamente un 10 %, al menos aproximadamente un 20%, al menos aproximadamente un 30 %, al menos aproximadamente un 40 %, al menos aproximadamente un 50 %, al menos aproximadamente un 60 %, al menos aproximadamente un 70 %, al menos aproximadamente un 80 %, al menos aproximadamente un 90 %, hasta aproximadamente un 100 %, hasta aproximadamente un 200 %, o cualquier cantidad en un intervalo limitado por, o entre, cualquiera de estos valores, en comparación con la administración del triptano solo.

Debido a la biodisponibilidad mejorada como se describió anteriormente, la forma de dosificación puede contener, o un sujeto puede recibir, sobre una base molar, menos del fármaco, tal como un triptano (por ejemplo, rizatriptán o frovatriptán) o un AINE (por ejemplo, meloxicam) de lo que de cualquier otra manera se administraría del fármaco solo. Por ejemplo, una forma de dosificación puede contener, o un mamífero puede recibir, al menos aproximadamente un 10 % en moles menos, al menos aproximadamente un 20 % en moles menos, al menos aproximadamente un 30 % en moles menos, al menos aproximadamente un 40 % en moles menos, al menos aproximadamente un 50 % en moles menos, al menos aproximadamente un 60 % en moles menos, al menos aproximadamente un 70 % en moles menos, al menos aproximadamente un 80 % en moles menos, al menos aproximadamente un 85 % en moles menos, y/o hasta aproximadamente un 90 % en moles menos, un 95 % en moles menos, un 98 % en moles menos, o cualquier cantidad en un intervalo limitado por, o entre, cualquiera de estos valores de meloxicam de lo que de cualquier otra manera se administraría de meloxicam solo.

En otras modalidades, el uso de otros AINE, opioides, u otros medicamentos para el dolor puede reducirse en al menos aproximadamente un 5 %, al menos aproximadamente un 10 %, al menos aproximadamente un 15 %, al menos aproximadamente un 20 %, al menos aproximadamente un 25 %, al menos aproximadamente un 30 %, al menos aproximadamente un 35 %, al menos aproximadamente un 40 %, al menos aproximadamente un 45 %, al menos aproximadamente un 50 %, al menos aproximadamente un 60 %, al menos aproximadamente un 70 %, al menos aproximadamente un 80 % o al menos aproximadamente un 90 %, hasta aproximadamente un 100 %, o cualquier cantidad en un intervalo limitado por, o entre, cualquiera de estos valores cuando se administra con un fármaco tal como un triptano (por ejemplo, rizatriptán) o un AINE (por ejemplo, meloxicam), con una ciclodextrina y/o un bicarbonato, en comparación con la administración del AINE, el opioide u otro medicamento para el dolor solo.

En algunas modalidades, una forma de dosificación puede contener un AINE, como celecoxib, rofecoxib, lumiracoxib, valdecoxib, parecoxib, etoricoxib, CS-502, JTE-522, L-745,337, NS398, aspirina, acetaminofeno (considerado un AINE para los propósitos de la presente descripción), ibuprofeno, flurbiprofeno, ketoprofeno, naproxeno, oxaprozina, etodolaco, indometacina, 5 ketorolaco, lornoxicam, piroxicam, droxicam, tenoxicam, nabumetona, diclofenaco, meclofenamato, ácido mefenámico, diflunisal, sulindaco, tolmetina, fenoprofeno, suprofen, benoxaprofeno, aceclofenaco, ácido tolfenámico, oxifenbutazona, azapropazona, fenilbutazona, en una cantidad de aproximadamente 1-1000 mg, aproximadamente 1-500 mg, aproximadamente 1-400 mg, aproximadamente 1-300 mg, aproximadamente 1-200 mg, aproximadamente 1-100 mg, 10 aproximadamente 1-50 mg, aproximadamente 1-10 mg, aproximadamente 1-5 mg, aproximadamente 2-6 mg, aproximadamente 3-7 mg, aproximadamente 4-8 mg, aproximadamente 5-10 mg, aproximadamente 7-12 mg, aproximadamente 5-15 mg, aproximadamente 10-20 mg, aproximadamente 15-25 mg, aproximadamente 20-30 mg, aproximadamente 25-35 mg, aproximadamente 30-40 mg, aproximadamente 35-45 mg, aproximadamente 40-50 mg, 15 aproximadamente 50-150 mg, aproximadamente 50-100 mg, aproximadamente 100-200 mg, aproximadamente 150-250 mg, aproximadamente 200-300 mg, aproximadamente 250-350 mg, aproximadamente 300-400 mg, aproximadamente 350-450 mg, aproximadamente 400-500 mg, aproximadamente 100 mg, aproximadamente 200 mg, aproximadamente 325 mg, o cualquier cantidad en un intervalo limitado por, o entre, cualquiera de estos valores. Estas dosis pueden ser 20 una dosis segura para la administración repetida, tal como 1, 2, 3, o 4 veces al día, o repetida en un intervalo de 2 días, 3 días, 4 días, 5 días, 6 días, 7 días, 8 días, 9 días, 10 días, 11 días, 12 días, 13 días, 14 días, 15 días, 16 días, 17 días, 18 días, 19 días, 20 días, 21 días, 22 días, 23 días, 24 días, 25 días, 26 días, 27 días, 28 días, 29 días, 30 días, 31 días, aproximadamente 1 semana, aproximadamente 4 semanas, aproximadamente 6 semanas, aproximadamente 1-2 meses, 25 aproximadamente 6 semanas, aproximadamente 2-3 meses, aproximadamente 3-4 meses, aproximadamente 4-5 meses, aproximadamente 5-6 meses, aproximadamente 6-7 meses, aproximadamente 7-8 meses, aproximadamente 8-9 meses, aproximadamente 9-10 meses, aproximadamente 10-11 meses, aproximadamente 11-12 meses, aproximadamente 2 años, etc.

En algunas modalidades, una forma de dosificación que comprende meloxicam, o una combinación 30 de sujetos en una forma de dosificación, que incluye una forma de dosificación oral, intravenosa o intramuscular, puede contener meloxicam en una cantidad de aproximadamente 1-50 mg; aproximadamente 1-10 mg; aproximadamente 1-5 mg; aproximadamente 10-40 mg;

aproximadamente 1-35 mg; aproximadamente 2-6 mg, aproximadamente 3-7 mg, aproximadamente 4-8 mg, aproximadamente 5-10 mg, aproximadamente 7-12 mg, aproximadamente 5-15 mg, aproximadamente 10-20 mg, aproximadamente 10-30 mg, aproximadamente 18-22 mg, aproximadamente 19-21 mg, aproximadamente 15-25 mg, aproximadamente 20-30 mg, aproximadamente 25-35 mg, aproximadamente 30-40 mg, aproximadamente 35-45 mg, aproximadamente 40-50 mg, aproximadamente 1-25 mg; aproximadamente 1-15 mg; aproximadamente 5-20 mg; aproximadamente 5 mg; aproximadamente 7.5 mg; aproximadamente 10 mg; aproximadamente 15 mg; aproximadamente 20 mg; aproximadamente 30 mg; o cualquier cantidad en un intervalo limitado por, o entre, cualquiera de estos valores. Para cualquier cantidad de meloxicam (o cualquier otro compuesto) descrito en la presente descripción, las formas de sal del meloxicam (u otro compuesto) pueden estar presentes en las cantidades enumeradas anteriormente, o cantidades que son equivalentes molares a estas cantidades para la forma no salina del meloxicam (u otro compuesto). Estas dosis pueden ser seguras para la administración repetida, tal como 1, 2, 3 o 4 veces al día, o pueden repetirse en un intervalo de aproximadamente 2 días, aproximadamente 3 días, aproximadamente 4 días, aproximadamente 5 días, aproximadamente 6 días, aproximadamente 7 días, aproximadamente 8 días, aproximadamente 9 días, aproximadamente 10 días, aproximadamente 11 días, aproximadamente 12 días, aproximadamente 13 días, aproximadamente 14 días, aproximadamente 15 días, aproximadamente 16 días, aproximadamente 17 días, aproximadamente 18 días, aproximadamente 19 días, aproximadamente 20 días, aproximadamente 21 días, aproximadamente 22 días, aproximadamente 23 días, aproximadamente 24 días, aproximadamente 25 días, aproximadamente 26 días, aproximadamente 27 días, aproximadamente 28 días, aproximadamente 29 días, aproximadamente 30 días, aproximadamente 31 días, aproximadamente 1-2 meses, aproximadamente 4 semanas, aproximadamente 6 semanas, aproximadamente 2-3 meses, aproximadamente 3-4 meses, aproximadamente 4-5 meses, aproximadamente 5-6 meses, aproximadamente 6-7 meses, aproximadamente 7-8 meses, aproximadamente 8-9 meses, aproximadamente 9-10 meses, aproximadamente 10-11 meses, aproximadamente 11-12 meses, aproximadamente 1-2 años, aproximadamente 2 años, etc.

Para algunas formas de dosificación, un fármaco (tal como meloxicam, frovatriptán o rizatriptán) forma un complejo con la β -ciclodextrina sustituida u otra ciclodextrina que puede formularse en una forma de dosificación sólida. Tal forma de dosificación puede ser adecuada para la administración oral. Un complejo de inclusión de fármaco-ciclodextrina también puede disolverse en agua u otro solvente para formar una formulación parenteral. Sin embargo, las mezclas físicas

del fármaco y la β -ciclodextrina sustituida u otras ciclodextrinas que no son complejos de inclusión también pueden usarse en las formas de dosificación oral o parenteral.

La formación de un complejo de inclusión de un fármaco (tal como meloxicam, frovatriptán, o rizatriptán) y una ciclodextrina puede ayudar a mejorar las propiedades de una forma de dosificación.

5 Para algunos complejos de inclusión, el fármaco y la ciclodextrina (por ejemplo, SBE β CD) pueden tener una relación molar de aproximadamente 0.5-2 (una relación molar de 0.5 es 0.5 moles del fármaco por 1 mol de ciclodextrina), aproximadamente 0.5-0.7, aproximadamente 0.6-0.8, aproximadamente 0.7-0.9, aproximadamente 0.8-1, aproximadamente 0.9-1.1, aproximadamente 1-1.2, aproximadamente 1.1-1.3, aproximadamente 1.2-1.4, aproximadamente 1.3-1.5, 10 aproximadamente 1.4-1.6, aproximadamente 1.5-1.7, aproximadamente 1.6-1.8, aproximadamente 1.7-1.9, aproximadamente 1.8-2, aproximadamente 1.9-2.1, aproximadamente 2-2.2, aproximadamente 0.8-1.2, aproximadamente 1, o cualquier relación en un intervalo limitado por cualquiera de estos valores.

En algunas modalidades, un complejo de inclusión se forma al (1) mezclar una solución homogénea 15 de un fármaco tal como meloxicam o un triptano con una solución homogénea de la ciclodextrina para formar una solución homogénea del fármaco y la ciclodextrina, y (2) al retirar o evaporar el solvente de la solución homogénea del fármaco y la ciclodextrina para formar el complejo que comprende el complejo de inclusión del fármaco en una ciclodextrina. En algunas modalidades, las soluciones pueden ser soluciones acuosas con el pH ajustado. El pH puede ajustarse mediante el uso 20 de un agente amortiguador. En algunas modalidades, el solvente puede eliminarse o evaporarse por liofilización, secado por pulverización, o cualquier otro medio que sea adecuado. En algunas modalidades, el solvente puede eliminarse por secado al vacío, etc.

Para algunas formas de dosificación, puede emplearse una ciclodextrina (por ejemplo, SBE β CD) en una relación en peso al meloxicam dentro del intervalo de aproximadamente 1-1000 (por ejemplo, 1 25 g de ciclodextrina por 1 g de meloxicam es una relación en peso de 1); aproximadamente 1-500, aproximadamente 1-5, aproximadamente 1-20; aproximadamente 1-10; alrededor de 1-15; aproximadamente 2-4, aproximadamente 3-5, aproximadamente 4-6, aproximadamente 5-7, aproximadamente 6-8, aproximadamente 7-9, aproximadamente 8-10, aproximadamente 0.01-1; aproximadamente 0.05-1; aproximadamente 0.1-1; aproximadamente 0.2-1; aproximadamente 0.3- 30 1, aproximadamente 0.4-1, aproximadamente 0.5-1, aproximadamente 0.6-1, aproximadamente 0.7-1, aproximadamente 0.8-1, o cualquier relación en peso en un intervalo limitado por, o entre,

cualquiera de estos valores. Cada tipo de ciclodextrina empleada puede tener una relación en peso diferente al meloxicam en la forma de dosificación.

- Para algunas formas de dosificación, puede emplearse una ciclodextrina (por ejemplo, SBE β CD) en una relación en peso del triptano, por ejemplo, rizatriptán o frovatriptán, dentro del intervalo de
- 5 aproximadamente 1-1000 (por ejemplo, 10 g de ciclodextrina por 1 g de rizatriptán o frovatriptán es una relación en peso de 10); aproximadamente 1-500; aproximadamente 1-100; aproximadamente 1-50; aproximadamente 1-20; aproximadamente 1-10; aproximadamente 1-15; aproximadamente 1-5, aproximadamente 2-4, aproximadamente 3-5, aproximadamente 4-6, aproximadamente 5-7, aproximadamente 6-8, aproximadamente 7-9, aproximadamente 8-10, aproximadamente 0.01-1;
- 10 aproximadamente 0.05-1; aproximadamente 0.1-1; aproximadamente 0.2-1; aproximadamente 0.3-1; aproximadamente 0.4-1; aproximadamente 0.5-1; aproximadamente 0.6-1; aproximadamente 0.7-1; aproximadamente 0.8-1; o cualquier relación en peso en un intervalo limitado por, o entre, cualquiera de estos valores. Cada tipo de ciclodextrina empleada puede tener una relación en peso diferente al triptano en la forma de dosificación.
- 15 Para algunas formas de dosificación, puede emplearse una ciclodextrina (por ejemplo, SBE β CD) en una relación en peso al rizatriptán dentro del intervalo de aproximadamente 1-1000 (por ejemplo, 10 g de ciclodextrina por 1 g de rizatriptán es una relación en peso de 10); aproximadamente 1-500; aproximadamente 1-100; aproximadamente 1-50; aproximadamente 1-20; aproximadamente 1-10; aproximadamente 1-15; aproximadamente 2-4, aproximadamente 3-5, aproximadamente 4-6,
- 20 aproximadamente 5-7, aproximadamente 6-8, aproximadamente 7-9, aproximadamente 8-10, aproximadamente 9-11, aproximadamente 10-12, aproximadamente 11-13, aproximadamente 12-14, aproximadamente 13-15, aproximadamente 14-16, aproximadamente 15-17, aproximadamente 16-18, aproximadamente 17-19, aproximadamente 18-20, aproximadamente 19-21, aproximadamente 0.001-1; aproximadamente 0.01-1; aproximadamente 0.05-1; aproximadamente
- 25 0.1-1; aproximadamente 0.2-1; aproximadamente 0.3-1, aproximadamente 0.4-1, aproximadamente 0.5-1, aproximadamente 0.6-1, aproximadamente 0.7-1, aproximadamente 0.8-1, o cualquier relación en peso en un intervalo limitado por, o entre, cualquiera de estos valores. Cada tipo de ciclodextrina empleada puede tener una relación en peso diferente al rizatriptán en la forma de dosificación.
- 30 En algunas modalidades; una forma de dosificación o una combinación de sujetos puede contener rizatriptán en una cantidad de aproximadamente 1-50 mg; aproximadamente 1-10 mg; 10-20 mg; aproximadamente 20-30 mg; aproximadamente 30-40 mg; o aproximadamente 40-50 mg;

aproximadamente 10-40 mg; aproximadamente 1-35 mg; aproximadamente 1-25 mg; aproximadamente 1-15 mg; aproximadamente 1-10 mg; aproximadamente 5-20 mg; aproximadamente 1-5 mg; aproximadamente 2-6 mg; aproximadamente 3-7 mg; aproximadamente 4-8 mg; aproximadamente 5-10 mg; aproximadamente 6-11 mg; aproximadamente 7-12 mg;

5 aproximadamente 8-13 mg; aproximadamente 9-11 mg; aproximadamente 9-14 mg; aproximadamente 10-15 mg; aproximadamente 11-16 mg; aproximadamente 12-17 mg; aproximadamente 13-18 mg; aproximadamente 14-19 mg; aproximadamente 15-20 mg; aproximadamente 5-15 mg; aproximadamente 0.5 mg; aproximadamente 1 mg; aproximadamente 1.5 mg; aproximadamente 2 mg; aproximadamente 2.5 mg; aproximadamente 3 mg;

10 aproximadamente 3.5 mg; aproximadamente 4 mg; aproximadamente 4.5 mg; aproximadamente 5 mg; aproximadamente 6 mg; aproximadamente 7 mg; aproximadamente 7.5 mg; aproximadamente 8 mg, aproximadamente 9 mg, aproximadamente 10 mg; aproximadamente 15 mg; aproximadamente 20 mg, aproximadamente 25 mg, aproximadamente 30 mg; o cualquier cantidad en un intervalo limitado por, o entre, cualquiera de estos valores.

15 Para las migrañas agudas, la cantidad de meloxicam y/o rizatriptán en una dosis única, o la AUC del meloxicam y/o rizatriptán asociada con una dosis única, es de particular interés. Por ejemplo, después de una dosis única, los síntomas pueden aliviarse durante un período de tiempo prolongado, de manera que, a corto plazo, pueden no ser necesarias las dosis repetidas. Para las condiciones más continuas, que incluyen los síntomas de la migraña más crónicos, continuos o frecuentes, las dosis

20 diarias, semanales, o mensuales pueden ser de particular interés.

Para cualquier cantidad de rizatriptán descrita en la presente descripción, las formas de sal del rizatriptán pueden estar presentes en las cantidades indicadas anteriormente, o en cantidades que son equivalentes molares a estas cantidades para la base libre de rizatriptán. Por ejemplo, suponiendo que el peso molecular de la base libre de rizatriptán es 269.3 g/mol, 10 mg de rizatriptán son 37.1

25 mmol de rizatriptán. Por lo tanto, un equivalente molar de 10 mg de base libre de rizatriptán sería la masa de 37.1 mmol de esa forma de sal. Por ejemplo, para la sal de benzoato (mw = 391.2 g/mol), el equivalente molar de 10 mg de la base libre (o 37.1 mmol), sería 14.5 mg. Estas dosis puede ser seguras para la administración repetida, tal como 1, 2, 3, o 4 veces al día, o repetidas en un intervalo de 2 días, 3 días, 4 días, 5 días, 6 días, 7 días, 8 días, 9 días, 10 días, 11 días, 12 días, 13 días, 14

30 días, 15 días, 16 días, 17 días, 18 días, 19 días, 20 días, 21 días, 22 días, 23 días, 24 días, 25 días, 26 días, 27 días, 28 días, 29 días, 30 días, 31 días, 4 semanas, 4-6 semanas, aproximadamente 1-2 meses, aproximadamente 6 semanas, aproximadamente 2-3 meses, aproximadamente 3-4 meses,

aproximadamente 4-5 meses, aproximadamente 5-6 meses, aproximadamente 6-7 meses, aproximadamente 7-8 meses, aproximadamente 8-9 meses, aproximadamente 9-10 meses, aproximadamente 10-11 meses, aproximadamente 11-12 meses, etc.

Los otros triptanos pueden administrarse a los pacientes a cualquier dosis efectiva para aliviar el dolor. En algunas modalidades, la forma de dosificación puede contener el triptano en cualquier cantidad en un intervalo limitado por cualquiera de los valores descritos anteriormente.

En algunas modalidades, una forma de dosificación puede contener frovatriptán u otro triptano en una cantidad de aproximadamente 1-50 mg; aproximadamente 1-10 mg; aproximadamente 20-30 mg; aproximadamente 30-40 mg; o aproximadamente 40-50 mg; aproximadamente 10-40 mg;

aproximadamente 1-35 mg; aproximadamente 1-25 mg; aproximadamente 1-15 mg; aproximadamente 5-20 mg; aproximadamente 1-5 mg; aproximadamente 2-6 mg; aproximadamente 3-7 mg; aproximadamente 4-8 mg; aproximadamente 5-10 mg; aproximadamente 6-11 mg;

aproximadamente 7-12 mg; aproximadamente 8-13 mg; aproximadamente 9-11 mg; aproximadamente 9-14 mg; aproximadamente 10-15 mg; aproximadamente 11-16 mg; aproximadamente 12-17 mg; aproximadamente 13-18 mg; aproximadamente 14-19 mg;

aproximadamente 15-20 mg; aproximadamente 5-15 mg; aproximadamente 10-20 mg; aproximadamente 0.5 mg; aproximadamente 1 mg; aproximadamente 1.5 mg; aproximadamente 2 mg; aproximadamente 2.5 mg; aproximadamente 3 mg; aproximadamente 3.5 mg; aproximadamente 4 mg; aproximadamente 4.5 mg; aproximadamente 5 mg; aproximadamente 6 mg; aproximadamente

7 mg; aproximadamente 7.5 mg; aproximadamente 10 mg; aproximadamente 15 mg; aproximadamente 30 mg; o cualquier cantidad en un intervalo limitado por, o entre, cualquiera de estos valores. Estas dosis puede ser una dosis segura para la administración repetida, tal como 1, 2, 3 o 4 veces al día, o repetidas en un intervalo de 2 días, 3 días, 4 días, 5 días, 6 días, 7 días, 8 días, 9 días, 10 días, 11 días, 12 días, 13 días, 14 días, 15 días, 16 días, 17 días, 18 días, 19 días, 20 días, 21 días, 22 días, 23 días, 24 días, 25 días, 26 días, 27 días, 28 días, 29 días, 30 días, 31 días,

aproximadamente 4 semanas, aproximadamente 4-6 semanas, aproximadamente 1-2 meses, aproximadamente 6 semanas, aproximadamente 2-3 meses, aproximadamente 3-4 meses, aproximadamente 4-5 meses, aproximadamente 5-6 meses, aproximadamente 6-7 meses, aproximadamente 7-8 meses, aproximadamente 8-9 meses, aproximadamente 9-10 meses,

aproximadamente 10-11 meses, aproximadamente 11-12 meses, aproximadamente 2 años, etc.

Para algunas formas de dosificación, una ciclodextrina (tal como SBE β CD) puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 1-200 mg; aproximadamente 1-100 mg; aproximadamente 25-

175 mg; aproximadamente 50-150 mg; aproximadamente 50-100 mg; aproximadamente 50-200 mg; aproximadamente 25-100 mg; aproximadamente 75-150 mg; aproximadamente 100-175 mg; aproximadamente 20-80 mg; aproximadamente 25-50 mg; aproximadamente 60-100 mg; aproximadamente 80-100 mg; aproximadamente 100 mg; aproximadamente 80-120 mg;

5 aproximadamente 100-120 mg; aproximadamente 100-140 mg; aproximadamente 120-160 mg; aproximadamente 140-180 mg; aproximadamente 150-200 mg, aproximadamente 100-150 mg; aproximadamente 30-90 mg; aproximadamente 40-60 mg; aproximadamente 40-80 mg; aproximadamente 50-70 mg, aproximadamente 55-65 mg, aproximadamente 60-62 mg, o cualquier cantidad en un intervalo limitado por, o entre, cualquiera de estos valores. Una ciclodextrina puede

10 ser efectiva en la disminución del $T_{\text{máx}}$ y/o el aumento del AUC del meloxicam y/o el rizatriptán. Para algunas formas de dosificación, un complejo de inclusión de un fármaco (tal como meloxicam u otro AINE, o rizatriptán, frovatriptán u otro triptano) y ciclodextrina es aproximadamente 1-10 %, aproximadamente 5-20 %, aproximadamente 5-15 %, aproximadamente 6-16 %, aproximadamente 7-17 %, aproximadamente 8-18 %, aproximadamente 9-19 %, aproximadamente 10-20 %, aproximadamente 15-30 %, aproximadamente 30-40 %, aproximadamente 40-50 %, aproximadamente 50-70 %, o aproximadamente 70-90 % del peso total de la forma de dosificación, o cualquier porcentaje en un intervalo limitado por cualquiera de estos valores.

15 Algunas formas de dosificación contienen un bicarbonato (por ejemplo, bicarbonato de sodio) en una cantidad de aproximadamente 1-2000 mg; aproximadamente 1-1000 mg; aproximadamente 100-1000 mg; aproximadamente 200-800 mg; aproximadamente 1-500 mg; aproximadamente 1-200 mg; aproximadamente 1-100 mg; aproximadamente 50-750 mg; aproximadamente 500-1000 mg; aproximadamente 100-500 mg; aproximadamente 100-300 mg; aproximadamente 500-1000 mg; aproximadamente 300-700 mg; aproximadamente 400-600 mg; aproximadamente 50-250 mg; aproximadamente 50-100 mg; aproximadamente 250-750 mg; aproximadamente 100-200 mg;

20 aproximadamente 200-300 mg; aproximadamente 300-400 mg; aproximadamente 400-500 mg; aproximadamente 410-510 mg; aproximadamente 420-520 mg; aproximadamente 430-530 mg; aproximadamente 440-540 mg; aproximadamente 450-550 mg; aproximadamente 460-560 mg; aproximadamente 470-570 mg; aproximadamente 480-580 mg; aproximadamente 490-590 mg; aproximadamente 500-600 mg; aproximadamente 600-700 mg; aproximadamente 700-800 mg;

25 aproximadamente 800-900 mg; aproximadamente 900-1.000 mg; aproximadamente 150-650 mg; aproximadamente 350-850 mg; aproximadamente 400 mg; aproximadamente 450 mg;

30

aproximadamente 500 mg, aproximadamente 550 mg; aproximadamente 600 mg; o cualquier cantidad en un intervalo limitado por, o entre, cualquiera de estos valores.

Un bicarbonato, tal como el bicarbonato de sodio, puede ser al menos aproximadamente el 10 %, al menos aproximadamente el 15 %, al menos aproximadamente el 20 %, aproximadamente el 20-40 %, aproximadamente el 30-50 %, aproximadamente el 40-60 %, aproximadamente el 50-70 %, aproximadamente el 60-80 %, o aproximadamente el 70-90 %, o cualquier porcentaje en un intervalo limitado por cualquiera de estos valores, del peso total de la forma de dosificación.

En algunas modalidades, la dosis diaria de meloxicam, o la cantidad de meloxicam administrada en un día único (ya sea en una administración, o en dos o más dosis divididas que se suman a la dosis

diaria) es de aproximadamente 2-5 mg, aproximadamente 2-6 mg, aproximadamente 2-7 mg, aproximadamente 2-8 mg, aproximadamente 2-9 mg, aproximadamente 2-10 mg, aproximadamente 2-11 mg, aproximadamente 2-12 mg, aproximadamente 2-13 mg, aproximadamente 2-14 mg, aproximadamente 2-15 mg, aproximadamente 2-16 mg, aproximadamente 2-17 mg, aproximadamente 2-18 mg, aproximadamente 2-19 mg, aproximadamente 2-20 mg, aproximadamente 2-21 mg, aproximadamente 2-22 mg, aproximadamente 2-23 mg, aproximadamente 2-24 mg, aproximadamente 2-25 mg, aproximadamente 2-26 mg, aproximadamente 2-27 mg, aproximadamente 2-28 mg, aproximadamente 2-29 mg, aproximadamente 2-30 mg, aproximadamente 2-35 mg, aproximadamente 2-40 mg, aproximadamente 2-45 mg, aproximadamente 2-50 mg, aproximadamente 2-55 mg, aproximadamente 2-60 mg, aproximadamente 2-65 mg, aproximadamente 2-70 mg, aproximadamente 2-75 mg, aproximadamente 3-8 mg, aproximadamente 4-9 mg, aproximadamente 5-10 mg, aproximadamente 6-11 mg, aproximadamente 7-12 mg, aproximadamente 8-13 mg, aproximadamente 9-14 mg, aproximadamente 10-15 mg, aproximadamente 11-16 mg, aproximadamente 12-17 mg, aproximadamente 13-18 mg, aproximadamente 14-19 mg, aproximadamente 15-20 mg, aproximadamente 16-21 mg, aproximadamente 17-22 mg, aproximadamente 18-23 mg, aproximadamente 19-24 mg, aproximadamente 20-25 mg, aproximadamente 21-26 mg, aproximadamente 22-27 mg, aproximadamente 23-28 mg, aproximadamente 24-29 mg, aproximadamente 25-30 mg, aproximadamente 26-31 mg, aproximadamente 27-32 mg, aproximadamente 28-33 mg, aproximadamente 29-34 mg, aproximadamente 30-35 mg, aproximadamente 31-36 mg, aproximadamente 32-37 mg, aproximadamente 33-38 mg, aproximadamente 34-39 mg, aproximadamente 35-40 mg, aproximadamente 36-41 mg, aproximadamente 37-42 mg, aproximadamente 38-43 mg,

- aproximadamente 39-44 mg, aproximadamente 40-45 mg, aproximadamente 41-46 mg,
aproximadamente 42-47 mg, aproximadamente 43-48 mg, aproximadamente 44-49 mg,
aproximadamente 45-50 mg, aproximadamente 46-51 mg, aproximadamente 47-52 mg,
aproximadamente 48-53 mg, aproximadamente 49-54 mg, aproximadamente 50-55 mg,
5 aproximadamente 51-56 mg, aproximadamente 52-57 mg, aproximadamente 53-58 mg,
aproximadamente 54-59 mg, aproximadamente 55-60 mg, aproximadamente 56-61 mg,
aproximadamente 57-62 mg, aproximadamente 58-63 mg, aproximadamente 59-64 mg,
aproximadamente 60-65 mg, aproximadamente 61-66 mg, aproximadamente 62-67 mg,
aproximadamente 63-68 mg, aproximadamente 64-69 mg, aproximadamente 65-70 mg,
10 aproximadamente 66-71 mg, aproximadamente 67-72 mg, aproximadamente 68-73 mg,
aproximadamente 69-74 mg, aproximadamente 70-75 mg o cualquier cantidad en un intervalo
limitado por cualquiera de estos valores. La dosis diaria puede administrarse como una dosis única,
una vez al día, o puede administrarse en 2, 3, 4, o más dosis divididas durante un día.
- En algunas modalidades, la dosis semanal de meloxicam o la cantidad de meloxicam administrada
15 en una semana (ya sea en una administración, o en dos o más dosis divididas que se suman a la dosis
semanal) es de aproximadamente 1-1000 mg; aproximadamente 1-500 mg; aproximadamente 10-
250 mg; aproximadamente 100-300 mg; aproximadamente 10-100 mg; aproximadamente 10-150
mg; aproximadamente 10-300 mg; aproximadamente 20-150 mg; aproximadamente 20-60 mg;
aproximadamente 30-70 mg; aproximadamente 40-60 mg; aproximadamente 50-70 mg;
20 aproximadamente 70-90 mg; aproximadamente 90-110 mg; aproximadamente 80-450 mg;
aproximadamente 80-100 mg; aproximadamente 90-110 mg; aproximadamente 100-120 mg;
aproximadamente 110-130 mg; aproximadamente 120-140 mg; aproximadamente 130-150 mg;
aproximadamente 140-160 mg; aproximadamente 150-170 mg; aproximadamente 160-180 mg;
aproximadamente 170-190 mg; aproximadamente 180-200 mg; aproximadamente 190-210 mg;
25 aproximadamente 200-220 mg; aproximadamente 210-230 mg; aproximadamente 220-240 mg;
aproximadamente 230-250 mg; aproximadamente 240-260 mg; aproximadamente 250-270 mg;
aproximadamente 260-280 mg; aproximadamente 270-290 mg; aproximadamente 280-300 mg;
aproximadamente 290-310 mg; aproximadamente 300-320 mg; aproximadamente 310-330 mg;
aproximadamente 320-340 mg; aproximadamente 330-350 mg; aproximadamente 340-360 mg;
30 aproximadamente 350-370 mg; aproximadamente 360-380 mg; aproximadamente 370-390 mg;
aproximadamente 380-400 mg; aproximadamente 390-410 mg; aproximadamente 400-420 mg;
aproximadamente 410-430 mg; aproximadamente 420-440 mg; aproximadamente 430-450 mg;

aproximadamente 50 mg; aproximadamente 55 mg; aproximadamente 100-150 mg; aproximadamente 30-100 mg; o cualquier cantidad en un intervalo limitado por, o entre, cualquiera de estos valores. La dosis semanal puede administrarse como una dosis única, una vez a la semana, o puede administrarse en 2, 3, 4, 5, 6, o 7 dosis individuales durante una semana.

- 5 En algunas modalidades, la dosis mensual de meloxicam (por ejemplo, una dosis oral), o una dosis administrada durante un período de un mes, es de aproximadamente 5000 mg o menos; aproximadamente 4000 mg o menos; aproximadamente 3000 mg o menos; aproximadamente 2000 mg o menos; aproximadamente 1000 mg o menos; aproximadamente 700 mg o menos; aproximadamente 600 mg o menos; aproximadamente 300-2400 mg; aproximadamente 300-350
- 10 mg; aproximadamente 310-360 mg; aproximadamente 320-370 mg; aproximadamente 330-380 mg; aproximadamente 340-390 mg; aproximadamente 350-400 mg; aproximadamente 360-410 mg; aproximadamente 370-420 mg; aproximadamente 380-430 mg; aproximadamente 390-440 mg; aproximadamente 400-450 mg; aproximadamente 410-460 mg; aproximadamente 420-470 mg; aproximadamente 430-480 mg; aproximadamente 440-490 mg; aproximadamente 450-500 mg;
- 15 aproximadamente 460-510 mg; aproximadamente 470-520 mg; aproximadamente 480-530 mg; aproximadamente 490-540 mg; aproximadamente 500-550 mg; aproximadamente 510-560 mg; aproximadamente 520-570 mg; aproximadamente 530-580 mg; aproximadamente 540-590 mg; aproximadamente 550-600 mg; aproximadamente 560-610 mg; aproximadamente 570-620 mg; aproximadamente 580-630 mg; aproximadamente 590-640 mg; aproximadamente 600-650 mg;
- 20 aproximadamente 610-660 mg; aproximadamente 620-670 mg; aproximadamente 630-680 mg; aproximadamente 640-690 mg; aproximadamente 650-700 mg; aproximadamente 660-710 mg; aproximadamente 670-720 mg; aproximadamente 680-730 mg; aproximadamente 690-740 mg; aproximadamente 700-750 mg; aproximadamente 710-760 mg; aproximadamente 720-770 mg; aproximadamente 730-780 mg; aproximadamente 740-790 mg; aproximadamente 750-800 mg;
- 25 aproximadamente 760-810 mg; aproximadamente 770-820 mg; aproximadamente 780-830 mg; aproximadamente 790-840 mg; aproximadamente 800-850 mg; aproximadamente 810-860 mg; aproximadamente 820-870 mg; aproximadamente 830-880 mg; aproximadamente 840-890 mg; aproximadamente 850-900 mg; aproximadamente 860-910 mg; aproximadamente 870-920 mg; aproximadamente 880-930 mg; aproximadamente 890-940 mg; aproximadamente 900-950 mg;
- 30 aproximadamente 910-960 mg; aproximadamente 920-970 mg; aproximadamente 930-980 mg; aproximadamente 940-990 mg; aproximadamente 950-1000 mg; aproximadamente 960-1010 mg; aproximadamente 970-1020 mg; aproximadamente 980-1030 mg; aproximadamente 990-1040 mg;

aproximadamente 1000-1050 mg; aproximadamente 1010-1060 mg; aproximadamente 1020-1070 mg; aproximadamente 1030-1080 mg; aproximadamente 1040-1090 mg; aproximadamente 1050-1100 mg; aproximadamente 1060-1110 mg; aproximadamente 1070-1120 mg; aproximadamente 1080-1130 mg; aproximadamente 1090-1140 mg; aproximadamente 1100-1150 mg; 5 aproximadamente 1110-1160 mg; aproximadamente 1120-1170 mg; aproximadamente 1130-1180 mg; aproximadamente 1140-1190 mg; aproximadamente 1150-1200 mg; aproximadamente 1160-1210 mg; aproximadamente 1170-1220 mg; aproximadamente 1180-1230 mg; aproximadamente 1190-1240 mg; aproximadamente 1200-1250 mg; aproximadamente 1210-1260 mg; aproximadamente 1220-1270 mg; aproximadamente 1230-1280 mg; aproximadamente 1240-1290 10 mg; aproximadamente 1250-1300 mg; aproximadamente 1260-1310 mg; aproximadamente 1270-1320 mg; aproximadamente 1280-1330 mg; aproximadamente 1290-1340 mg; aproximadamente 1300-1350 mg; aproximadamente 1310-1360 mg; aproximadamente 1320-1370 mg; aproximadamente 1330-1380 mg; aproximadamente 1340-1390 mg; aproximadamente 1350-1400 mg; aproximadamente 1360-1410 mg; aproximadamente 1370-1420 mg; aproximadamente 1380-15 1430 mg; aproximadamente 1390-1440 mg; aproximadamente 1400-1450 mg; aproximadamente 1410-1460 mg; aproximadamente 1420-1470 mg; aproximadamente 1430-1480 mg; aproximadamente 1440-1490 mg; aproximadamente 1450-1500 mg; aproximadamente 1460-1510 mg; aproximadamente 1470-1520 mg; aproximadamente 1480-1530 mg; aproximadamente 1490-1540 mg; aproximadamente 1500-1550 mg; aproximadamente 1510-1560 mg; aproximadamente 20 1520-1570 mg; aproximadamente 1530-1580 mg; aproximadamente 1540-1590 mg; aproximadamente 1550-1600 mg; aproximadamente 1560-1610 mg; aproximadamente 1570-1620 mg; aproximadamente 1580-1630 mg; aproximadamente 1590-1640 mg; aproximadamente 1600-1650 mg; aproximadamente 1610-1660 mg; aproximadamente 1620-1670 mg; aproximadamente 1630-1680 mg; aproximadamente 1640-1690 mg; aproximadamente 1650-1700 mg; 25 aproximadamente 1660-1710 mg; aproximadamente 1670-1720 mg; aproximadamente 1680-1730 mg; aproximadamente 1690-1740 mg; aproximadamente 1700-1750 mg; aproximadamente 1710-1760 mg; aproximadamente 1720-1770 mg; aproximadamente 1730-1780 mg; aproximadamente 1740-1790 mg; aproximadamente 1750-1800 mg; aproximadamente 1760-1810 mg; aproximadamente 1770-1820 mg; aproximadamente 1780-1830 mg; aproximadamente 1790-1840 30 mg; aproximadamente 1800-1850 mg; aproximadamente 1810-1860 mg; aproximadamente 1820-1870 mg; aproximadamente 1830-1880 mg; aproximadamente 1840-1890 mg; aproximadamente 1850-1900 mg; aproximadamente 1860-1910 mg; aproximadamente 1870-1920 mg;

aproximadamente 1880-1930 mg; aproximadamente 1890-1940 mg; aproximadamente 1900-1950 mg; aproximadamente 1910-1960 mg; aproximadamente 1920-1970 mg; aproximadamente 1930-1980 mg; aproximadamente 1940-1990 mg; aproximadamente 1950-2000 mg; aproximadamente 1960-2010 mg; aproximadamente 1970-2020 mg; aproximadamente 1980-2030 mg; 5 aproximadamente 1990-2040 mg; aproximadamente 2000-2050 mg; aproximadamente 2010-2060 mg; aproximadamente 2020-2070 mg; aproximadamente 2030-2080 mg; aproximadamente 2040-2090 mg; aproximadamente 2050-2100 mg; aproximadamente 2060-2110 mg; aproximadamente 2070-2120 mg; aproximadamente 2080-2130 mg; aproximadamente 2090-2140 mg; aproximadamente 2100-2150 mg; aproximadamente 2110-2160 mg; aproximadamente 2120-2170 10 mg; aproximadamente 2130-2180 mg; aproximadamente 2140-2190 mg; aproximadamente 2150-2200 mg; aproximadamente 2160-2210 mg; aproximadamente 2170-2220 mg; aproximadamente 2180-2230 mg; aproximadamente 2190-2240 mg; aproximadamente 2200-2250 mg; aproximadamente 2210-2260 mg; aproximadamente 2220-2270 mg; aproximadamente 2230-2280 mg; aproximadamente 2240-2290 mg; aproximadamente 2250-2300 mg; aproximadamente 2260- 15 2310 mg; aproximadamente 2270-2320 mg; aproximadamente 2280-2330 mg; aproximadamente 2290-2340 mg; aproximadamente 2300-2350 mg; aproximadamente 2310-2360 mg; aproximadamente 2320-2370 mg; aproximadamente 2330-2380 mg; aproximadamente 2340-2390 mg; aproximadamente 2350-2400 mg; aproximadamente 1-4000 mg; aproximadamente 1-1000 mg; aproximadamente 10-1000 mg; aproximadamente 50-1000 mg; aproximadamente 10-600 mg; 20 aproximadamente 40-600 mg; aproximadamente 50-600 mg; aproximadamente 40-400 mg; aproximadamente 50-200 mg; aproximadamente 200-240 mg; aproximadamente 240-280 mg; aproximadamente 280-320 mg; aproximadamente 320-360 mg; aproximadamente 360-400 mg; aproximadamente 400-450 mg; aproximadamente 450-500 mg; aproximadamente 500-600 mg; aproximadamente 250-350 mg; aproximadamente 100-600 mg; aproximadamente 40-2000 mg; 25 aproximadamente 40-800 mg; aproximadamente 100-900 mg; aproximadamente 100-800 mg; aproximadamente 40-1000 mg; aproximadamente 50-1000 mg; aproximadamente 100-1000 mg; o cualquier dosis mensual en un intervalo limitado por, o entre, cualquiera de estos valores. Una dosis mensual puede administrarse como una dosis única, o como dos o más dosis individuales administradas durante el mes. En algunas modalidades, la dosis mensual se administra bisemanal 30 en 2 o 3 dosis divididas. En algunas modalidades, la dosis mensual se administra semanalmente en 4 o 5 dosis divididas. En algunas modalidades, la dosis mensual se administra diariamente en 28 a 31 dosis divididas, o en 56 a 62 dosis divididas o más. En algunas modalidades, la dosis mensual se

administra en 5 a 15 dosis individuales durante el mes. La dosis mensual puede administrarse durante sólo 1 mes, o puede administrarse repetidamente durante 2, 3, 4, 5, 6, o más meses.

En algunas modalidades, la dosis diaria de frovatriptán u otro triptano (por ejemplo, una dosis oral, una dosis parenteral, etc.) es de aproximadamente 0.5-1 mg, aproximadamente 1-2 mg,

- 5 aproximadamente 2-3 mg, aproximadamente 3-4 mg, aproximadamente 2-5 mg, aproximadamente 2-6 mg, aproximadamente 2-7 mg, aproximadamente 2-8 mg, aproximadamente 2-9 mg, aproximadamente 2-10 mg, aproximadamente 2-11 mg, aproximadamente 2-12 mg, aproximadamente 2-13 mg, aproximadamente 2-14 mg, aproximadamente 2-15 mg, aproximadamente 2-16 mg, aproximadamente 2-17 mg, aproximadamente 2-18 mg,
- 10 aproximadamente 2-19 mg, aproximadamente 2-20 mg, aproximadamente 2-21 mg, aproximadamente 2-22 mg, aproximadamente 2-23 mg, aproximadamente 2-24 mg, aproximadamente 2-25 mg, aproximadamente 2-26 mg, aproximadamente 2-27 mg, aproximadamente 2-28 mg, aproximadamente 2-29 mg, aproximadamente 2-30 mg, aproximadamente 2-35 mg, aproximadamente 2-40 mg, aproximadamente 5-10 mg,
- 15 aproximadamente 10-15 mg, aproximadamente 15-20 mg, aproximadamente 20-25 mg, aproximadamente 25-30 mg, aproximadamente 30-35 mg, o cualquier cantidad en un intervalo limitado por cualquiera de estos valores.

En algunas modalidades, la dosis diaria de rizatriptán es de aproximadamente 0.5-100 mg, aproximadamente 5-50 mg, aproximadamente 1-10 mg, aproximadamente 10-20 mg,

- 20 aproximadamente 20-30 mg, aproximadamente 30-40 mg, aproximadamente 40-50 mg, aproximadamente 1-5 mg, aproximadamente 1-6 mg, aproximadamente 2-7 mg, aproximadamente 3-8 mg, aproximadamente 4-9 mg, aproximadamente 5-10 mg, aproximadamente 6-11 mg, aproximadamente 7-12 mg, aproximadamente 8-13 mg, aproximadamente 9-14 mg, aproximadamente 10-15 mg, aproximadamente 11-16 mg, aproximadamente 12-17 mg,
- 25 aproximadamente 13-18 mg, aproximadamente 14-19 mg, aproximadamente 15-20 mg, aproximadamente 16-21 mg, aproximadamente 17-22 mg, aproximadamente 18-23 mg, aproximadamente 19-24 mg, aproximadamente 20-25 mg, aproximadamente 21-26 mg, aproximadamente 22-27 mg, aproximadamente 23-28 mg, aproximadamente 24-29 mg, aproximadamente 25-30 mg, aproximadamente 26-31 mg, aproximadamente 27-32 mg,
- 30 aproximadamente 28-33 mg, aproximadamente 29-34 mg, aproximadamente 30-35 mg, aproximadamente 31-36 mg, aproximadamente 32-37 mg, aproximadamente 33-38 mg, aproximadamente 34-39 mg, aproximadamente 35-40 mg, aproximadamente 36-41 mg,

- aproximadamente 37-42 mg, aproximadamente 38-43 mg, aproximadamente 39-44 mg, aproximadamente 40-45 mg, aproximadamente 41-46 mg, aproximadamente 42-47 mg, aproximadamente 43-48 mg, aproximadamente 44-49 mg, aproximadamente 45-50 mg, aproximadamente 46-51 mg, aproximadamente 47-52 mg, aproximadamente 48-53 mg,
- 5 aproximadamente 49-54 mg, aproximadamente 50-55 mg, o cualquier cantidad en un intervalo limitado por cualquiera de estos valores. La dosis diaria puede administrarse como una dosis única, una vez al día, o puede administrarse en 2, 3, 4, o más dosis divididas durante un día.
- En algunas modalidades, la dosis semanal de frovatriptán u otro triptano (por ejemplo, una dosis oral) es de aproximadamente 1-1000 mg; aproximadamente 1-500 mg; aproximadamente 10-250
- 10 mg; aproximadamente 100-300 mg; aproximadamente 10-100 mg; aproximadamente 10-150 mg; aproximadamente 10-300 mg; aproximadamente 20-150 mg; aproximadamente 20-60 mg; aproximadamente 30-70 mg; aproximadamente 40-60 mg; aproximadamente 50-70 mg; aproximadamente 70-90 mg; aproximadamente 90-110 mg; aproximadamente 50 mg; aproximadamente 55 mg; aproximadamente 100-150 mg; aproximadamente 30-100 mg;
- 15 aproximadamente 1-20 mg; aproximadamente 1-10 mg; aproximadamente 2-10 mg; aproximadamente 2-5 mg; aproximadamente 5-10 mg; aproximadamente 2.5 mg; aproximadamente 5 mg; aproximadamente 7.5 mg; o cualquier cantidad en un intervalo limitado por, o entre, cualquiera de estos valores. La dosis semanal puede administrarse como una dosis única, una vez a la semana, o puede administrarse en 2, 3, 4, 5, 6, o 7 dosis individuales durante una semana.
- 20 En algunas modalidades, la dosis semanal de rizatriptán es de aproximadamente 1-1000 mg; aproximadamente 10-400 mg, aproximadamente 50-250 mg, aproximadamente 1-500 mg; aproximadamente 10-250 mg; aproximadamente 100-300 mg; aproximadamente 10-100 mg; aproximadamente 10-150 mg; aproximadamente 10-300 mg; aproximadamente 20-150 mg; aproximadamente 20-60 mg; aproximadamente 30-70 mg; aproximadamente 40-60 mg;
- 25 aproximadamente 50-70 mg; aproximadamente 70-90 mg; aproximadamente 90-110 mg; aproximadamente 50 mg; aproximadamente 55 mg; aproximadamente 100-150 mg; aproximadamente 30-100 mg; aproximadamente 1-20 mg; aproximadamente 1-10 mg; aproximadamente 2-10 mg; aproximadamente 2-5 mg; aproximadamente 5-10 mg; aproximadamente 1-50 mg; aproximadamente 10-60 mg; aproximadamente 20-70 mg;
- 30 aproximadamente 30-80 mg; qué tal 40-90 mg; aproximadamente 50-100 mg; aproximadamente 60-110 mg; aproximadamente 70-120 mg; aproximadamente 80-130 mg; aproximadamente 90-140 mg; aproximadamente 100-150 mg; aproximadamente 110-160 mg; aproximadamente 120-170 mg;

aproximadamente 130-180 mg; aproximadamente 140-190 mg; aproximadamente 150-200 mg; aproximadamente 160-210 mg; aproximadamente 170-220 mg; aproximadamente 180-230 mg; aproximadamente 190-240 mg; aproximadamente 200-250 mg; aproximadamente 210-260 mg; aproximadamente 220-270 mg; aproximadamente 230-280 mg; aproximadamente 240-290 mg; 5 aproximadamente 250-300 mg; aproximadamente 260-310 mg; aproximadamente 270-320 mg; aproximadamente 280-330 mg; aproximadamente 290-340 mg; aproximadamente 300-350 mg; aproximadamente 310-360 mg; aproximadamente 320-370 mg; aproximadamente 330-380 mg; aproximadamente 340-390 mg; aproximadamente 350-400 mg; o cualquier cantidad en un intervalo limitado por, o entre, cualquiera de estos valores. La dosis semanal puede administrarse como una 10 dosis única, una vez a la semana, o puede administrarse en 2, 3, 4, 5, 6, o 7 dosis individuales durante una semana.

En algunas modalidades, la dosis mensual de frovatriptán u otro triptano (por ejemplo, una dosis oral), o una dosis administrada durante un período de un mes, es de aproximadamente 5000 mg o menos; aproximadamente 4000 mg o menos; aproximadamente 3000 mg o menos; aproximadamente 15 2000 mg o menos; aproximadamente 1000 mg o menos; aproximadamente 700 mg o menos; aproximadamente 600 mg o menos; aproximadamente 1-4000 mg; aproximadamente 1-1000 mg; aproximadamente 10-1000 mg; aproximadamente 50-1000 mg; aproximadamente 10-600 mg; aproximadamente 40-600 mg; aproximadamente 50-600 mg; aproximadamente 40-400 mg; aproximadamente 50-200 mg; aproximadamente 200-240 mg; aproximadamente 240-280 mg; 20 aproximadamente 280-320 mg; aproximadamente 320-360 mg; aproximadamente 360-400 mg; aproximadamente 400-450 mg; aproximadamente 450-500 mg; aproximadamente 500-600 mg; aproximadamente 250-350 mg; aproximadamente 100-600 mg; aproximadamente 40-2000 mg; aproximadamente 40-800 mg; aproximadamente 100-900 mg; aproximadamente 100-800 mg; aproximadamente 40-1000 mg; aproximadamente 50-1000 mg; aproximadamente 100-1000 mg; 25 aproximadamente 10-80 mg; aproximadamente 10-40 mg; aproximadamente 20-30 mg; o cualquier dosis mensual en un intervalo limitado por, o entre, cualquiera de estos valores. Una dosis mensual puede administrarse como una dosis única, o como dos o más dosis individuales administradas durante el mes. En algunas modalidades, la dosis mensual se administra bisemanal en 2 o 3 dosis divididas. En algunas modalidades, la dosis mensual se administra semanalmente en 4 o 5 dosis 30 divididas. En algunas modalidades, la dosis mensual se administra diariamente en 28 a 31 dosis divididas, o en 56 a 62 dosis divididas o más. En algunas modalidades, la dosis mensual se

administra en 5 a 15 dosis individuales durante el mes. La dosis mensual puede administrarse durante sólo 1 mes, o puede administrarse repetidamente durante 2, 3, 4, 5, 6, o más meses.

En algunas modalidades, la dosis mensual de rizatriptán, o una dosis total administrada dentro de un período de un mes, es de aproximadamente 5000 mg o menos; aproximadamente 4000 mg o menos;

- 5 aproximadamente 3000 mg o menos; aproximadamente 2000 mg o menos; aproximadamente 1000 mg o menos; aproximadamente 700 mg o menos; aproximadamente 600 mg o menos; aproximadamente 1-4000 mg; aproximadamente 1-1000 mg; aproximadamente 10-1000 mg; aproximadamente 50-1000 mg; aproximadamente 10-600 mg; aproximadamente 40-600 mg; aproximadamente 50-600 mg; aproximadamente 150-2400 mg, aproximadamente 150-200 mg;
- 10 aproximadamente 160-210 mg; aproximadamente 170-220 mg; aproximadamente 180-230 mg; aproximadamente 190-240 mg; aproximadamente 200-250 mg; aproximadamente 210-260 mg; aproximadamente 220-270 mg; aproximadamente 230-280 mg; aproximadamente 240-290 mg; aproximadamente 250-300 mg; aproximadamente 260-310 mg; aproximadamente 270-320 mg; aproximadamente 280-330 mg; aproximadamente 290-340 mg; aproximadamente 300-350 mg;
- 15 aproximadamente 310-360 mg; aproximadamente 320-370 mg; aproximadamente 330-380 mg; aproximadamente 340-390 mg; aproximadamente 350-400 mg; aproximadamente 360-410 mg; aproximadamente 370-420 mg; aproximadamente 380-430 mg; aproximadamente 390-440 mg; aproximadamente 400-450 mg; aproximadamente 410-460 mg; aproximadamente 420-470 mg; aproximadamente 430-480 mg; aproximadamente 440-490 mg; aproximadamente 450-500 mg;
- 20 aproximadamente 460-510 mg; aproximadamente 470-520 mg; aproximadamente 480-530 mg; alrededor de 490–540 mg; alrededor de 500–550 mg; aproximadamente 510-560 mg; alrededor de 520–570 mg; aproximadamente 530-580 mg; aproximadamente 540-590 mg; aproximadamente 550-600 mg; aproximadamente 560-610 mg; aproximadamente 570-620 mg; aproximadamente 580-630 mg; aproximadamente 590-640 mg; aproximadamente 600-650 mg; aproximadamente 610-660
- 25 mg; aproximadamente 620-670 mg; aproximadamente 630-680 mg; aproximadamente 640-690 mg; aproximadamente 650-700 mg; aproximadamente 660-710 mg; aproximadamente 670-720 mg; aproximadamente 680-730 mg; aproximadamente 690-740 mg; aproximadamente 700-750 mg; aproximadamente 710-760 mg; aproximadamente 720-770 mg; aproximadamente 730-780 mg; aproximadamente 740-790 mg; aproximadamente 750-800 mg; aproximadamente 760-810 mg;
- 30 aproximadamente 770-820 mg; aproximadamente 780-830 mg; aproximadamente 790-840 mg; aproximadamente 800-850 mg; aproximadamente 810-860 mg; aproximadamente 820-870 mg; aproximadamente 830-880 mg; aproximadamente 840-890 mg; aproximadamente 850-900 mg;

aproximadamente 860-910 mg; aproximadamente 870-920 mg; aproximadamente 880-930 mg;
aproximadamente 890-940 mg; aproximadamente 900-950 mg; aproximadamente 910-960 mg;
aproximadamente 920-970 mg; aproximadamente 930-980 mg; aproximadamente 940-990 mg;
aproximadamente 950-1000 mg; aproximadamente 960-1010 mg; aproximadamente 970-1020 mg;
5 aproximadamente 980-1030 mg; aproximadamente 990-1040 mg; aproximadamente 1000-1050 mg;
aproximadamente 1010-1060 mg; aproximadamente 1020-1070 mg; aproximadamente 1030-1080
mg; aproximadamente 1040-1090 mg; aproximadamente 1050-1100 mg; aproximadamente 1060-
1110 mg; aproximadamente 1070-1120 mg; aproximadamente 1080-1130 mg; aproximadamente
1090-1140 mg; aproximadamente 1100-1150 mg; aproximadamente 1110-1160 mg;
10 aproximadamente 1120-1170 mg; aproximadamente 1130-1180 mg; aproximadamente 1140-1190
mg; aproximadamente 1150-1200 mg; aproximadamente 1160-1210 mg; aproximadamente 1170-
1220 mg; aproximadamente 1180-1230 mg; aproximadamente 1190-1240 mg; aproximadamente
1200-1250 mg; aproximadamente 1210-1260 mg; aproximadamente 1220-1270 mg;
aproximadamente 1230-1280 mg; aproximadamente 1240-1290 mg; aproximadamente 1250-1300
15 mg; aproximadamente 1260-1310 mg; aproximadamente 1270-1320 mg; aproximadamente 1280-
1330 mg; aproximadamente 1290-1340 mg; aproximadamente 1300-1350 mg; aproximadamente
1310-1360 mg; aproximadamente 1320-1370 mg; aproximadamente 1330-1380 mg;
aproximadamente 1340-1390 mg; aproximadamente 1350-1400 mg; aproximadamente 1360-1410
mg; aproximadamente 1370-1420 mg; aproximadamente 1380-1430 mg; aproximadamente 1390-
20 1440 mg; aproximadamente 1400-1450 mg; aproximadamente 1410-1460 mg; aproximadamente
1420-1470 mg; aproximadamente 1430-1480 mg; aproximadamente 1440-1490 mg;
aproximadamente 1450-1500 mg; aproximadamente 1460-1510 mg; aproximadamente 1470-1520
mg; aproximadamente 1480-1530 mg; aproximadamente 1490-1540 mg; aproximadamente 1500-
1550 mg; aproximadamente 1510-1560 mg; aproximadamente 1520-1570 mg; aproximadamente
25 1530-1580 mg; aproximadamente 1540-1590 mg; aproximadamente 1550-1600 mg;
aproximadamente 1560-1610 mg; aproximadamente 1570-1620 mg; aproximadamente 1580-1630
mg; aproximadamente 1590-1640 mg; aproximadamente 1600-1650 mg; aproximadamente 1610-
1660 mg; aproximadamente 1620-1670 mg; aproximadamente 1630-1680 mg; aproximadamente
1640-1690 mg; aproximadamente 1650-1700 mg; aproximadamente 1660-1710 mg;
30 aproximadamente 1670-1720 mg; aproximadamente 1680-1730 mg; aproximadamente 1690-1740
mg; aproximadamente 1700-1750 mg; aproximadamente 1710-1760 mg; aproximadamente 1720-
1770 mg; aproximadamente 1730-1780 mg; aproximadamente 1740-1790 mg; aproximadamente

1750-1800 mg; aproximadamente 1760-1810 mg; aproximadamente 1770-1820 mg; aproximadamente 1780-1830 mg; aproximadamente 1790-1840 mg; aproximadamente 1800-1850 mg; aproximadamente 1810-1860 mg; aproximadamente 1820-1870 mg; aproximadamente 1830-1880 mg; aproximadamente 1840-1890 mg; aproximadamente 1850-1900 mg; aproximadamente 1860-1910 mg; aproximadamente 1870-1920 mg; aproximadamente 1880-1930 mg; aproximadamente 1890-1940 mg; aproximadamente 1900-1950 mg; aproximadamente 1910-1960 mg; aproximadamente 1920-1970 mg; aproximadamente 1930-1980 mg; aproximadamente 1940-1990 mg; aproximadamente 1950-2000 mg; aproximadamente 1960-2010 mg; aproximadamente 1970-2020 mg; aproximadamente 1980-2030 mg; aproximadamente 1990-2040 mg; aproximadamente 2000-2050 mg; aproximadamente 2010-2060 mg; aproximadamente 2020-2070 mg; aproximadamente 2030-2080 mg; aproximadamente 2040-2090 mg; aproximadamente 2050-2100 mg; aproximadamente 2060-2110 mg; aproximadamente 2070-2120 mg; aproximadamente 2080-2130 mg; aproximadamente 2090-2140 mg; aproximadamente 2100-2150 mg; aproximadamente 2110-2160 mg; aproximadamente 2120-2170 mg; aproximadamente 2130-2180 mg; aproximadamente 2140-2190 mg; aproximadamente 2150-2200 mg; aproximadamente 2160-2210 mg; aproximadamente 2170-2220 mg; aproximadamente 2180-2230 mg; aproximadamente 2190-2240 mg; aproximadamente 2200-2250 mg; aproximadamente 2210-2260 mg; aproximadamente 2220-2270 mg; aproximadamente 2230-2280 mg; aproximadamente 2240-2290 mg; aproximadamente 2250-2300 mg; aproximadamente 2260-2310 mg; aproximadamente 2270-2320 mg; aproximadamente 2280-2330 mg; aproximadamente 2290-2340 mg; aproximadamente 2300-2350 mg; aproximadamente 2310-2360 mg; aproximadamente 2320-2370 mg; aproximadamente 2330-2380 mg; aproximadamente 2340-2390 mg; aproximadamente 2350-2400 mg; aproximadamente 40-400 mg; aproximadamente 50-200 mg; aproximadamente 200-240 mg; aproximadamente 240-280 mg; aproximadamente 280-320 mg; aproximadamente 320-360 mg; aproximadamente 360-400 mg; aproximadamente 400-450 mg; aproximadamente 450-500 mg; aproximadamente 500-600 mg; aproximadamente 250-350 mg; aproximadamente 100-600 mg; aproximadamente 40-2000 mg; aproximadamente 40-800 mg; aproximadamente 100-900 mg; aproximadamente 100-800 mg; aproximadamente 40-1000 mg; aproximadamente 50-1000 mg; aproximadamente 100-1000 mg; aproximadamente 10-80 mg; aproximadamente 10-40 mg; aproximadamente 20-30 mg; o cualquier dosis mensual en un intervalo limitado por, o entre, cualquiera de estos valores. Una dosis mensual puede administrarse como una dosis única, o como dos o más dosis individuales administradas durante el mes. En algunas modalidades, la dosis

mensual se administra bisemanal en 2 o 3 dosis divididas. En algunas modalidades, la dosis mensual se administra semanalmente en 4 o 5 dosis divididas. En algunas modalidades, la dosis mensual se administra diariamente en 28 a 31 dosis divididas, o en 56 a 62 dosis divididas o más. En algunas modalidades, la dosis mensual se administra en 5 a 15 dosis individuales durante el mes. La dosis mensual puede administrarse durante sólo 1 mes, o puede administrarse repetidamente durante 2, 3, 4, 5, 6, o más meses.

En otras modalidades, la forma de dosificación o la combinación de sujetos puede administrarse semanalmente durante aproximadamente una, dos, tres, cuatro o más semanas consecutivas, cada dos semanas o bisemanal, o una vez cada tres semanas. Este régimen puede repetirse una vez a la semana, dos veces al mes, tres veces al mes, una vez al mes, una vez cada dos meses, una vez cada tres meses o como lo indique un profesional médico.

En ciertas modalidades, la administración de la composición farmacéutica da como resultado una mejora de la farmacocinética, por ejemplo en sujetos humanos en ayunas, tal como una biodisponibilidad aumentada (por ejemplo, un $T_{\text{máx}}$ reducido, un aumento de la $C_{\text{máx}}$, un aumento del AUC, etc.) de un fármaco, tal como el meloxicam u otro AINE, rizatriptán, frovatriptán u otro triptano, en la forma de dosificación en comparación a una forma de dosificación que contiene el fármaco pero no contiene una ciclodextrina, un inhibidor del ácido, o un agente amortiguador (tal como un bicarbonato). En algunas modalidades, la biodisponibilidad del fármaco aumentará con la dosificación repetida. Por ejemplo, la biodisponibilidad del fármaco (tal como meloxicam u otro AINE, rizatriptán, frovatriptán u otro triptano) en la forma de dosificación, por ejemplo en sujetos humanos en ayunas, puede aumentar después de aproximadamente 1-10 días de dosificación repetida; aproximadamente 2-6 días de dosificación repetida; aproximadamente 3-5 días de dosificación repetida; aproximadamente 4-6 días de dosificación repetida; aproximadamente 5-8 días de dosificación repetida; aproximadamente 5 días de dosificación repetida; aproximadamente 6 días de dosificación repetida; aproximadamente 7 días de dosificación repetida; aproximadamente 8 días de dosificación repetida; aproximadamente 10 días de dosificación repetida; aproximadamente 15 días de dosificación repetida; o períodos de tiempo en cualquier intervalo limitado por, o entre, cualquiera de estos valores; en comparación con la biodisponibilidad del fármaco en una forma de dosificación que no contiene una ciclodextrina, un inhibidor de ácido, o un agente amortiguador (tal como un bicarbonato). La administración de un fármaco en cualquier forma de dosificación descrita en la presente descripción a un sujeto humano o paciente puede mejorar o lograr las propiedades farmacocinéticas orales deseadas del fármaco.

Cualquier referencia al $T_{\text{máx}}$, la $C_{\text{máx}}$, el AUC, o cualquier otro parámetro farmacocinético debe entenderse que incluye un valor promedio, medio o mediano en los seres humanos, tales como los pacientes humanos o los sujetos humanos.

La administración de algunas de las formas de dosificación o de la combinación de sujetos a un ser humano puede dar lugar a un intervalo deseado para un área bajo la curva de la concentración plasmática (AUC) del meloxicam. La combinación de sujetos puede administrarse en una cantidad y en una manera que se pretende se dirija a concentraciones plasmáticas terapéuticamente efectivas. Por ejemplo, un área bajo la curva de la concentración plasmática (AUC) del meloxicam, tal como una mediana, media o un AUC promedio del meloxicam en los seres humanos, de aproximadamente 1-150 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$; puede ser un objetivo, tal como aproximadamente 10-30 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$; aproximadamente 20-40 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$; aproximadamente 30-50 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$; aproximadamente 40-60 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$; aproximadamente 50-70 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$; aproximadamente 60-80 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$; aproximadamente 70-90 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$; aproximadamente 80-100 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$; aproximadamente 10-100 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$; aproximadamente 50-150 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$; aproximadamente 25-125 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$; aproximadamente 75-150 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$; aproximadamente 20-50 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$; aproximadamente 40-70 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$; aproximadamente 60-90 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$; aproximadamente 80-110 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$; aproximadamente 100-130 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$; aproximadamente 120-150 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$; aproximadamente 100-150 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$; aproximadamente 20-30 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$; aproximadamente 30-40 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$; aproximadamente 40-50 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$; aproximadamente 50-60 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$; aproximadamente 20-25 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$, aproximadamente 25-30 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$, aproximadamente 30-35 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$, aproximadamente 35-40 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$, aproximadamente 40-45 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$, aproximadamente 45-50 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$, o cualquier AUC en un intervalo limitado por, o entre, cualquiera de estos valores.

La administración de algunas de las formas de dosificación a un ser humano puede dar lugar a un intervalo deseado para un área bajo la curva de la concentración plasmática (AUC) del frovatriptán. Por ejemplo, las formas de dosificación con frovatriptán u otro triptano pueden dar lugar a un AUC del frovatriptán, tal como una mediana, media o AUC promedio del frovatriptán en los seres humanos, u otro triptano de aproximadamente 1-150 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$; aproximadamente 10-30 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$; aproximadamente 20-40 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$; aproximadamente 30-50 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$; aproximadamente 40-60 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$; aproximadamente 50-70 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$; aproximadamente 60-80 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$; aproximadamente 70-90 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$; aproximadamente 80-100 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$; aproximadamente 10-100 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$; aproximadamente 50-150 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$; aproximadamente 25-125 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$; aproximadamente 75-150 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$; aproximadamente 20-50 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$; aproximadamente 40-70 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$; aproximadamente

60-90 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$; aproximadamente 80-110 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$; aproximadamente 100-130 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$; aproximadamente 120-150 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$; o cualquier AUC en un intervalo limitado por, o entre, cualquiera de estos valores.

A menos que se indique de otra forma, el AUC se refiere al AUC calculada a la última concentración medida (AUC_{0-t}), tal como, durante un período de 6 horas (AUC_{0-6}), durante un período de 12 horas (AUC_{0-12}), durante un período de 24 horas (AUC_{0-24}), o extrapolando al infinito ($\text{AUC}_{0-\text{inf}}$).

En el Ejemplo 3 más abajo, el AUC_{0-24} de meloxicam en los seres humanos para una forma de dosificación oral que contiene bicarbonato de sodio y sulfobutiléter β -ciclodextrina (SBE β CD) fue de aproximadamente 27 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$. Esta forma de dosificación contenía 15 mg de meloxicam.

Las dosis de 15 mg IV e intramuscular también proporcionan un AUC_{0-24} de meloxicam en los seres humanos que es aproximadamente de 27 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$. Se cree que el AUC del meloxicam es aproximadamente proporcional a la dosis. Entonces, para esta forma de dosificación oral, o para una forma de dosificación intramuscular o IV, una dosis de meloxicam de, por ejemplo, aproximadamente 17 mg a aproximadamente 30 mg se esperaría que de lugar a un AUC_{0-24} de meloxicam de aproximadamente 30-50 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$.

Para algunas condiciones de dolor agudo, tal como la migraña y otros tipos de dolor de cabeza, el AUC durante un período corto después de la administración oral, tal como el AUC medido durante 6 horas (o el AUC_{0-6}), puede ser de particular interés, por ejemplo, para un alivio rápido del dolor. Por ejemplo, algunas formas de dosificación pueden dar lugar a un AUC_{0-6} de meloxicam, tal como una mediana, media, o AUC promedio $_{0-6}$ de meloxicam en los seres humanos, de al menos aproximadamente de 5 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ (o 5.000 $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{mL}$); al menos aproximadamente 6 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ (o 6.000 $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{mL}$); al menos aproximadamente 7 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ (o 7.000 $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{mL}$); al menos aproximadamente de 8 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ (o 8.000 $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{mL}$); al menos aproximadamente de 9 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ (o 9.000 $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{mL}$); aproximadamente 6-10 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$; aproximadamente 7-11 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$; aproximadamente 8-12 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$; aproximadamente 9-13 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$; aproximadamente 10-14 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$; o cualquier AUC_{0-6} en un intervalo limitado por, o entre, cualquiera de estos valores.

En algunas modalidades, la forma de dosificación o la combinación de sujetos se administra de una manera que da lugar a una $C_{\text{máx}}$ de meloxicam, tal como una mediana, media, o $C_{\text{máx}}$ promedio de meloxicam en los seres humanos, de aproximadamente 10-2500 ng/mL ; aproximadamente 100-2250 ng/mL ; aproximadamente 500-2000 ng/mL ; aproximadamente 1000-2500 ng/mL ; aproximadamente 1000-2000 ng/mL ; aproximadamente 100-900 ng/mL ; aproximadamente 750-1500 ng/mL ; aproximadamente 1250-2000 ng/mL ; aproximadamente 1500-2300 ng/mL ; aproximadamente 800-

1200 ng/mL; aproximadamente 1900-2400 ng/mL; aproximadamente 50-500 ng/mL; aproximadamente 400-950 ng/mL; aproximadamente 900-1500 ng/mL; aproximadamente 1100-2200 ng/mL; aproximadamente 1300-1600 ng/mL; aproximadamente 1200-1500 ng/mL; aproximadamente 1400-2100 ng/mL; aproximadamente 1500-1900 ng/mL; aproximadamente 1600-2100 ng/mL; aproximadamente 1700-2000 ng/mL; aproximadamente 1900-2500 ng/mL; aproximadamente 1500-1700 ng/mL; aproximadamente 1600-1800 ng/mL; aproximadamente 1700-1900 ng/mL; aproximadamente 1800-2000 ng/mL; aproximadamente 1900-2100 ng/mL; aproximadamente 2000-2200 ng/mL; aproximadamente 2100-2300 ng/mL; aproximadamente 2200-2400 ng/mL; aproximadamente 2300-2500 ng/mL; aproximadamente 2500-3000 ng/mL; al menos aproximadamente 1400 ng/mL; al menos aproximadamente 1500 ng/mL; al menos aproximadamente 1600 ng/mL; al menos aproximadamente 1700 ng/mL; al menos aproximadamente 1800 ng/mL; al menos aproximadamente 1900 ng/mL; al menos aproximadamente 2000 ng/mL; al menos aproximadamente 2100 ng/mL; al menos aproximadamente 2200 ng/mL; al menos aproximadamente 2300 ng/mL; al menos aproximadamente 2400 ng/mL; al menos aproximadamente 2500 ng/mL; o cualquier $C_{m\acute{a}x}$ en un intervalo limitado por, o entre, cualquiera de estos valores.

En algunas modalidades, la forma de dosificación puede dar lugar a una $C_{m\acute{a}x}$ de frovatriptán, como una mediana, media, o $C_{m\acute{a}x}$ promedio de frovatriptán en los seres humanos, de aproximadamente 10-2500 ng/mL; aproximadamente 100-2250 ng/mL; aproximadamente 500-2000 ng/mL; aproximadamente 1000-2500 ng/mL; aproximadamente 1000-2000 ng/mL; aproximadamente 100-900 ng/mL; aproximadamente 750-1500 ng/mL; aproximadamente 1250-2000 ng/mL; aproximadamente 1500-2300 ng/mL; aproximadamente 800-1200 ng/mL; aproximadamente 1900-2400 ng/mL; aproximadamente 50-500 ng/mL; aproximadamente 400-950 ng/mL; aproximadamente 900-1500 ng/mL; aproximadamente 1100-2200 ng/mL; aproximadamente 1300-1600 ng/mL; aproximadamente 1200-1500 ng/mL; aproximadamente 1400-2100 ng/mL; aproximadamente 1500-1900 ng/mL; aproximadamente 1600-2100 ng/mL; aproximadamente 1700-2000 ng/mL; aproximadamente 1900-2500 ng/mL; aproximadamente 150-1700 ng/mL; aproximadamente 1600-1800 ng/mL; aproximadamente 1700-1900 ng/mL; aproximadamente 1800-2000 ng/mL; aproximadamente 1900-2100 ng/mL; aproximadamente 2000-2200 ng/mL; aproximadamente 2100-2300 ng/mL; aproximadamente 2200-2400 ng/mL; aproximadamente 2300-2500 ng/mL; aproximadamente 2500-3000 ng/mL; o cualquier $C_{m\acute{a}x}$ en un intervalo limitado por, o entre, cualquiera de estos valores.

Por ejemplo, un método descrito en la presente descripción puede reducir el $T_{\text{máx}}$ del meloxicam, tal como una mediana, media o el $T_{\text{máx}}$ promedio del meloxicam en los seres humanos. En algunas modalidades, el método puede incluir tratar a un paciente para lograr el $T_{\text{máx}}$ del meloxicam en el paciente dentro de aproximadamente 10 minutos; dentro de aproximadamente 20 minutos; dentro de aproximadamente 30 minutos; dentro de aproximadamente 40 minutos; dentro de aproximadamente 50 minutos; dentro de aproximadamente 60 minutos; dentro de aproximadamente 70 minutos; dentro de aproximadamente 80 minutos; dentro de aproximadamente 90 minutos; dentro de aproximadamente 100 minutos; dentro de aproximadamente 110 minutos; dentro de aproximadamente 120 minutos; dentro de aproximadamente 180 minutos; aproximadamente 10-30 minutos; aproximadamente 20-40 minutos, aproximadamente 30-50 minutos, aproximadamente 40-60 minutos; aproximadamente 50-70 minutos; aproximadamente 60-90 minutos; aproximadamente 70-100 minutos; aproximadamente 80-110 minutos; aproximadamente 90-120 minutos; aproximadamente 1-10 h; aproximadamente 2-9 h; aproximadamente 3-7 h; aproximadamente 4-6 h; aproximadamente 1-5 h; aproximadamente 2-7 h; aproximadamente 3-8 h; aproximadamente 4-9 h; aproximadamente 1-4 h; aproximadamente 2-5 h; aproximadamente 3-6 h; aproximadamente 4-7 h; aproximadamente 5-8 h; aproximadamente 6-9 h; aproximadamente 7-10 h; o cualquier $T_{\text{máx}}$ en un intervalo limitado por, o entre, cualquiera de estos valores; después de la administración de las formas de dosificación descritas anteriormente.

En algunas modalidades, los métodos descritos en la presente descripción se refieren a la administración de la combinación de sujetos en un ser humano en una manera que da lugar a un $T_{\text{máx}}$ relativamente más corto de meloxicam, tal como un $T_{\text{máx}}$ dentro de aproximadamente 10 minutos; dentro de aproximadamente 20 minutos; dentro de aproximadamente 30 minutos; dentro de aproximadamente 40 minutos; dentro de aproximadamente 50 minutos; dentro de aproximadamente 60 minutos; dentro de aproximadamente 70 minutos; dentro de aproximadamente 80 minutos; dentro de aproximadamente 90 minutos; dentro de aproximadamente 100 minutos; dentro de aproximadamente 110 minutos; dentro de aproximadamente 120 minutos; dentro de aproximadamente 180 minutos; aproximadamente 10-30 minutos; aproximadamente 20-40 minutos, aproximadamente 30-50 minutos, aproximadamente 40-60 minutos; aproximadamente 50-70 minutos; aproximadamente 60-90 minutos; aproximadamente 70-100 minutos; aproximadamente 80-110 minutos; aproximadamente 90-120 minutos; o cualquier $T_{\text{máx}}$ en un intervalo limitado por, o entre, cualquiera de estos valores después de la administración de la combinación de sujetos.

En algunas modalidades, una forma de dosificación oral puede tener un $T_{\text{máx}}$ de meloxicam, tal como una mediana, media o $T_{\text{máx}}$ promedio de meloxicam en el ser humano, que es más corto que el que se lograría administrando meloxicam por inyección intramuscular. En algunas modalidades, una forma de dosificación oral puede tener un $T_{\text{máx}}$ de meloxicam que es más corto, o puede aumentar los niveles plasmáticos de meloxicam a una velocidad más rápida, por un factor de al menos aproximadamente 1.5, aproximadamente 2, aproximadamente 3, aproximadamente 4, aproximadamente 5, aproximadamente 6, aproximadamente 7, aproximadamente 8, aproximadamente 9, aproximadamente 10, aproximadamente 12, aproximadamente 15, aproximadamente 20, o por un factor de aproximadamente 1.1-2, aproximadamente 1.5-3, aproximadamente 2-4, aproximadamente 3-5, aproximadamente 4-6, aproximadamente 1.5-1000, aproximadamente 2-100, aproximadamente 3-100, aproximadamente 4-100, aproximadamente 5-100, aproximadamente 6-100, aproximadamente 7-100, aproximadamente 8-100, aproximadamente 9-100, aproximadamente 10-100, aproximadamente 12-100, aproximadamente 15-100, alrededor de 20-100, o por un factor en un intervalo limitado por cualquiera de estos valores, en comparación con el observado para la inyección intramuscular.

En algunas modalidades, una forma de dosificación oral o una combinación de sujetos se administra de manera que el tiempo hasta la mitad de la concentración plasmática máxima de meloxicam, tal como un tiempo mediano, medio o promedio hasta la mitad de la concentración plasmática máxima en los seres humanos, es menos de aproximadamente 5 minutos; menos de aproximadamente 10 minutos; menos de aproximadamente 15 minutos; menos de aproximadamente 20 minutos; menos de aproximadamente 25 minutos; menos de aproximadamente 30 minutos; menos de aproximadamente 35 minutos; menos de aproximadamente 40 minutos; menos de aproximadamente 45 minutos; menos de aproximadamente 50 minutos; menos de aproximadamente 55 minutos; menos de aproximadamente 60 minutos; menos de aproximadamente 90 minutos; aproximadamente 5-15 minutos; aproximadamente 10-20 minutos, aproximadamente 15-25 minutos, aproximadamente 20-30 minutos; aproximadamente 25-35 minutos; aproximadamente 30-45 minutos; aproximadamente 35-50 minutos; aproximadamente 40-55 minutos; aproximadamente 45-60 minutos; aproximadamente 0.5-5 horas; o cualquier tiempo en un intervalo limitado por cualquiera de estos valores.

Por ejemplo, un método descrito en la presente descripción puede reducir el $T_{\text{máx}}$ del frovatriptán, tal como una mediana, media, o $T_{\text{máx}}$ promedio del frovatriptán en los seres humanos. En algunas modalidades, el método puede incluir tratar a un paciente para lograr el $T_{\text{máx}}$ del frovatriptán en el

paciente dentro de aproximadamente 10 minutos; aproximadamente 20 minutos; aproximadamente 30 minutos; aproximadamente 40 minutos; aproximadamente 50 minutos; aproximadamente 60 minutos; aproximadamente 70 minutos; aproximadamente 80 minutos; aproximadamente 90 minutos; aproximadamente 100 minutos; aproximadamente 110 minutos; aproximadamente 120 minutos; aproximadamente 180 minutos; aproximadamente 10-30 minutos; aproximadamente 20-40 minutos; aproximadamente 30-50 minutos; aproximadamente 40-60 minutos; aproximadamente 50-70 minutos; aproximadamente 60-80 minutos; aproximadamente 70-90 minutos; aproximadamente 0.1-1 hora; aproximadamente 0.1-0.5 horas; aproximadamente 0.5-1 hora; aproximadamente 1-10 h; aproximadamente 2-9 h; aproximadamente 3-7 h; aproximadamente 4-6 h; aproximadamente 1-5 h; aproximadamente 2-7 h; aproximadamente 3-8 h; aproximadamente 4-9 h; aproximadamente 1-4 h; aproximadamente 2-5 h; aproximadamente 3-6 h; aproximadamente 4-7 h; aproximadamente 5-8 h; aproximadamente 6-9 h; aproximadamente 7-10 h; después de la administración o cualquier $T_{\text{máx}}$ en un intervalo limitado por, o entre, cualquiera de estos valores.

Por ejemplo, un método descrito en la presente descripción puede reducir el $T_{\text{máx}}$ del rizatriptán, tal como una mediana, media, o $T_{\text{máx}}$ promedio del rizatriptán en los seres humanos. En algunas modalidades, el método puede incluir tratar a un paciente para lograr el $T_{\text{máx}}$ del rizatriptán en el paciente dentro de aproximadamente 60 minutos; dentro de aproximadamente 70 minutos; dentro de aproximadamente 80 minutos; dentro de aproximadamente 90 minutos; dentro de aproximadamente 100 minutos; dentro de aproximadamente 110 minutos; dentro de aproximadamente 2 horas; dentro de aproximadamente 3 horas; dentro de aproximadamente 4 horas; aproximadamente 10-30 minutos; aproximadamente 20-40 minutos; aproximadamente 30-50 minutos; aproximadamente 40-60 minutos; aproximadamente 50-70 minutos; aproximadamente 60-80 minutos; aproximadamente 70-90 minutos; aproximadamente 0.1-1 hora; aproximadamente 0.1-0.5 horas; aproximadamente 0.5-1 hora; aproximadamente 1-10 h; aproximadamente 2-9 h; aproximadamente 3-7 h; aproximadamente 4-6 h; aproximadamente 1-5 h; aproximadamente 2-7 h; aproximadamente 3-8 h; aproximadamente 4-9 h; aproximadamente 1-4 h; aproximadamente 2-5 h; aproximadamente 3-6 h; aproximadamente 4-7 h; aproximadamente 5-8 h; aproximadamente 6-9 h; aproximadamente 7-10 h; o cualquier $T_{\text{máx}}$ en un intervalo limitado por, o entre, cualquiera de estos valores después de la administración de las formas de dosificación o la combinación de sujetos descrita en la presente descripción.

La forma de dosificación oral del Ejemplo 3 más abajo dio un $T_{\text{máx}}$ del meloxicam de aproximadamente 30 minutos. El $T_{\text{máx}}$ del meloxicam intravenoso es de aproximadamente 30

minutos para una infusión o de 3 minutos para un bolo. El $T_{\text{máx}}$ del meloxicam intramuscular es de aproximadamente 60-84 minutos.

En algunas modalidades, una forma de dosificación que comprende meloxicam, como una forma de dosificación que comprende la combinación en cuestión, puede administrarse de una manera que de

5 lugar a una concentración plasmática de meloxicam, tal como una mediana, media o concentración plasmática promedio de meloxicam en los seres humanos, a las 12 horas es decir aproximadamente 0.01-0.5 $\mu\text{g/mL}$; aproximadamente 0.5-0.7 $\mu\text{g/mL}$; aproximadamente 0.6-0.8 $\mu\text{g/mL}$; aproximadamente 0.7-0.9 $\mu\text{g/mL}$; aproximadamente 0.8-1 $\mu\text{g/mL}$; aproximadamente 0.01-1 $\mu\text{g/mL}$; aproximadamente 0.9-1.1 $\mu\text{g/mL}$; aproximadamente 1-1.2 $\mu\text{g/mL}$; aproximadamente 1.1-1.3 $\mu\text{g/mL}$;
10 aproximadamente 1.2-1.4 $\mu\text{g/mL}$; aproximadamente 1.3-1.5 $\mu\text{g/mL}$; aproximadamente 1-1.5 $\mu\text{g/mL}$; aproximadamente 1.4-1.6 $\mu\text{g/mL}$; aproximadamente 1.5-1.7 $\mu\text{g/mL}$; aproximadamente 1.6-1.8 $\mu\text{g/mL}$; aproximadamente 1.7-1.9 $\mu\text{g/mL}$; aproximadamente 1.8-2 $\mu\text{g/mL}$; aproximadamente 1.5-2 $\mu\text{g/mL}$; aproximadamente 1.9-2.1 $\mu\text{g/mL}$; aproximadamente 2-2.2 $\mu\text{g/mL}$; aproximadamente 2.1-2.3 $\mu\text{g/mL}$; aproximadamente 2.2-2.4 $\mu\text{g/mL}$; aproximadamente 2.3-2.5 $\mu\text{g/mL}$; aproximadamente
15 2-2.5 $\mu\text{g/mL}$; aproximadamente 2.4-2.6 $\mu\text{g/mL}$; aproximadamente 2.5-2.7 $\mu\text{g/mL}$; aproximadamente 2.6-2.8 $\mu\text{g/mL}$; aproximadamente 2.7-2.9 $\mu\text{g/mL}$; aproximadamente 2.8-3 $\mu\text{g/mL}$; aproximadamente 2.5-3 $\mu\text{g/mL}$; aproximadamente 2.9-3.1 $\mu\text{g/mL}$; aproximadamente 3-3.2 $\mu\text{g/mL}$; aproximadamente 3.1-3.3 $\mu\text{g/mL}$; aproximadamente 3.2-3.4 $\mu\text{g/mL}$; aproximadamente 3.3-3.5 $\mu\text{g/mL}$; aproximadamente 3-3.5 $\mu\text{g/mL}$; aproximadamente 3.4-3.6 $\mu\text{g/mL}$; aproximadamente 3.5-3.7 $\mu\text{g/mL}$;
20 aproximadamente 3.6-3.8 $\mu\text{g/mL}$; aproximadamente 3.7-3.9 $\mu\text{g/mL}$; aproximadamente 3.8-4 $\mu\text{g/mL}$; aproximadamente 3.5-4 $\mu\text{g/mL}$; o cualquier concentración plasmática de meloxicam a las 12 horas en un intervalo limitado por, o entre, cualquiera de estos valores.

En algunas modalidades, el meloxicam se administra a una dosis que da lugar a un nivel plasmático promedio de meloxicam (tal como una C_{prom} , o nivel plasmático promedio) de aproximadamente

25 0.01-0.5 $\mu\text{g/mL}$; aproximadamente 0.5-0.7 $\mu\text{g/mL}$; aproximadamente 0.6-0.8 $\mu\text{g/mL}$; aproximadamente 0.7-0.9 $\mu\text{g/mL}$; aproximadamente 0.8-1 $\mu\text{g/mL}$; aproximadamente 0.01-1 $\mu\text{g/mL}$; aproximadamente 0.9-1.1 $\mu\text{g/mL}$; aproximadamente 1-1.2 $\mu\text{g/mL}$; aproximadamente 1.1-1.3 $\mu\text{g/mL}$; aproximadamente 1.2-1.4 $\mu\text{g/mL}$; aproximadamente 1.3-1.5 $\mu\text{g/mL}$; aproximadamente 1.4-1.6 $\mu\text{g/mL}$; aproximadamente 1.5-1.7 $\mu\text{g/mL}$; aproximadamente 1.6-1.8 $\mu\text{g/mL}$; aproximadamente 1.7-
30 1.9 $\mu\text{g/mL}$; aproximadamente 1.8-2 $\mu\text{g/mL}$; aproximadamente 1-2 $\mu\text{g/mL}$; aproximadamente 0.01-3 $\mu\text{g/mL}$; aproximadamente 1.9-2.1 $\mu\text{g/mL}$; aproximadamente 2-2.2 $\mu\text{g/mL}$; aproximadamente 2.1-2.3 $\mu\text{g/mL}$; aproximadamente 2.2-2.4 $\mu\text{g/mL}$; aproximadamente 2.3-2.5 $\mu\text{g/mL}$; aproximadamente

2.4-2.6 µg/mL; aproximadamente 2.5-2.7 µg/mL; aproximadamente 2.6-2.8 µg/mL; aproximadamente 2.7-2.9 µg/mL; aproximadamente 2.8-3 µg/mL; aproximadamente 2-3 µg/mL; aproximadamente 2.9-3.1 µg/mL; aproximadamente 3-3.2 µg/mL; aproximadamente 3.1-3.3 µg/mL; aproximadamente 3.2-3.4 µg/mL; aproximadamente 3.3-3.5 µg/mL; aproximadamente 3.4-3.6 µg/mL; aproximadamente 3.5-3.7 µg/mL; aproximadamente 3.6-3.8 µg/mL; aproximadamente 3.7-3.9 µg/mL; aproximadamente 3.8-4 µg/mL; aproximadamente 3-4 µg/mL; aproximadamente 2-4 µg/mL; aproximadamente 0.01-4 µg/mL; aproximadamente 0.1-20 µg/mL; aproximadamente 0.5-15 µg/mL; aproximadamente 0.5-10 µg/mL; aproximadamente 5-15 µg/mL; aproximadamente 10-20 µg/mL; aproximadamente 7.5-15 µg/mL; aproximadamente 2-10 µg/mL; aproximadamente 1-8 µg/mL; aproximadamente 1-6 µg/mL; aproximadamente 1-2 µg/mL; aproximadamente 0.5-3.5 µg/mL; aproximadamente 0.5-7 µg/mL; aproximadamente 12-20 µg/mL; aproximadamente 8-12 µg/mL; aproximadamente 1-4 µg/mL; aproximadamente 4-7 µg/mL; aproximadamente 7-11 µg/mL; aproximadamente 11-15 µg/mL; aproximadamente 15-19 µg/mL; aproximadamente 16-20 µg/mL; o cualquier nivel plasmático promedio de meloxicam en un intervalo limitado por, o entre, cualquiera de estos valores.

En algunas modalidades, una forma de dosificación que comprende frovatriptán puede dar lugar a una concentración plasmática de frovatriptán a las 12 horas que es de aproximadamente 0.01-0.5 µg/mL; aproximadamente 0.5-0.7 µg/mL; aproximadamente 0.6-0.8 µg/mL; aproximadamente 0.7-0.9 µg/mL; aproximadamente 0.8-1 µg/mL; aproximadamente 0.9-1.1 µg/mL; aproximadamente 1-1.2 µg/mL; aproximadamente 1.1-1.3 µg/mL; aproximadamente 1.2-1.4 µg/mL; aproximadamente 1.3-1.5 µg/mL; aproximadamente 1.4-1.6 µg/mL; aproximadamente 1.5-1.7 µg/mL; aproximadamente 1.6-1.8 µg/mL; aproximadamente 1.7-1.9 µg/mL; aproximadamente 1.8-2 µg/mL; aproximadamente 1.9-2.1 µg/mL; aproximadamente 2-2.2 µg/mL; aproximadamente 2.1-2.3 µg/mL; aproximadamente 2.2-2.4 µg/mL; aproximadamente 2.3-2.5 µg/mL; aproximadamente 2.4-2.6 µg/mL; aproximadamente 2.5-2.7 µg/mL; aproximadamente 2.6-2.8 µg/mL; aproximadamente 2.7-2.9 µg/mL; aproximadamente 2.8-3 µg/mL; aproximadamente 2.9-3.1 µg/mL; aproximadamente 3-3.2 µg/mL; aproximadamente 3.1-3.3 µg/mL; aproximadamente 3.2-3.4 µg/mL; aproximadamente 3.3-3.5 µg/mL; aproximadamente 3.4-3.6 µg/mL; aproximadamente 3.5-3.7 µg/mL; aproximadamente 3.6-3.8 µg/mL; aproximadamente 3.7-3.9 µg/mL; aproximadamente 3.8-4 µg/mL; o cualquier concentración plasmática de frovatriptán a las 12 horas en un intervalo limitado por, o entre, cualquiera de estos valores.

En algunas modalidades, el frovatriptán se administra a una dosis que da lugar a un nivel plasmático promedio de frovatriptán (tal como una C_{prom} , o nivel plasmático promedio) de aproximadamente 0.01-0.5 $\mu\text{g/mL}$; aproximadamente 0.5-0.7 $\mu\text{g/mL}$; aproximadamente 0.6-0.8 $\mu\text{g/mL}$; aproximadamente 0.7-0.9 $\mu\text{g/mL}$; aproximadamente 0.8-1 $\mu\text{g/mL}$; aproximadamente 0.9-1.1 $\mu\text{g/mL}$; aproximadamente 1-1.2 $\mu\text{g/mL}$; aproximadamente 1.1-1.3 $\mu\text{g/mL}$; aproximadamente 1.2-1.4 $\mu\text{g/mL}$; aproximadamente 1.3-1.5 $\mu\text{g/mL}$; aproximadamente 1.4-1.6 $\mu\text{g/mL}$; aproximadamente 1.5-1.7 $\mu\text{g/mL}$; aproximadamente 1.6-1.8 $\mu\text{g/mL}$; aproximadamente 1.7-1.9 $\mu\text{g/mL}$; aproximadamente 1.8-2 $\mu\text{g/mL}$; aproximadamente 1.9-2.1 $\mu\text{g/mL}$; aproximadamente 2-2.2 $\mu\text{g/mL}$; aproximadamente 2.1-2.3 $\mu\text{g/mL}$; aproximadamente 2.2-2.4 $\mu\text{g/mL}$; aproximadamente 2.3-2.5 $\mu\text{g/mL}$; aproximadamente 2.4-2.6 $\mu\text{g/mL}$; aproximadamente 2.5-2.7 $\mu\text{g/mL}$; aproximadamente 2.6-2.8 $\mu\text{g/mL}$; aproximadamente 2.7-2.9 $\mu\text{g/mL}$; aproximadamente 2.8-3 $\mu\text{g/mL}$; aproximadamente 2.9-3.1 $\mu\text{g/mL}$; aproximadamente 3-3.2 $\mu\text{g/mL}$; aproximadamente 3.1-3.3 $\mu\text{g/mL}$; aproximadamente 3.2-3.4 $\mu\text{g/mL}$; aproximadamente 3.3-3.5 $\mu\text{g/mL}$; aproximadamente 3.4-3.6 $\mu\text{g/mL}$; aproximadamente 3.5-3.7 $\mu\text{g/mL}$; aproximadamente 3.6-3.8 $\mu\text{g/mL}$; aproximadamente 3.7-3.9 $\mu\text{g/mL}$; aproximadamente 3.8-4 $\mu\text{g/mL}$; aproximadamente 0.1-20 $\mu\text{g/mL}$; aproximadamente 0.5-15 $\mu\text{g/mL}$; aproximadamente 0.5-10 $\mu\text{g/mL}$; aproximadamente 5-15 $\mu\text{g/mL}$; aproximadamente 10-20 $\mu\text{g/mL}$; aproximadamente 7.5-15 $\mu\text{g/mL}$; aproximadamente 2-10 $\mu\text{g/mL}$; aproximadamente 1-8 $\mu\text{g/mL}$; aproximadamente 1-6 $\mu\text{g/mL}$; aproximadamente 1-2 $\mu\text{g/mL}$; aproximadamente 0.5-3.5 $\mu\text{g/mL}$; aproximadamente 0.5-7 $\mu\text{g/mL}$; aproximadamente 12-20 $\mu\text{g/mL}$; aproximadamente 8-12 $\mu\text{g/mL}$; aproximadamente 1-4 $\mu\text{g/mL}$; aproximadamente 4-7 $\mu\text{g/mL}$; aproximadamente 7-11 $\mu\text{g/mL}$; aproximadamente 11-15 $\mu\text{g/mL}$; aproximadamente 15-19 $\mu\text{g/mL}$; aproximadamente 16-20 $\mu\text{g/mL}$; o cualquier cantidad del nivel plasmático promedio del frovatriptán en un intervalo limitado por, o entre, cualquiera de estos valores.

El uso de un bicarbonato puede ayudar a aumentar la solubilidad de un AINE, tal como meloxicam, y/o la solubilidad de un triptano, tal como rizatriptán, en un estómago humano.

En algunas modalidades, después que la forma de dosificación se administra por vía oral, la cantidad de AINE, tal como el meloxicam, disuelta en el fluido del estómago del ser humano es mayor que la cantidad de AINE, tal como el meloxicam, que se disolvería en el fluido del estómago del ser humano como resultado de la administración oral de una forma de dosificación de referencia que contiene:

1) la misma cantidad de meloxicam, y 2) sin bicarbonato,

En algunas modalidades, 30 minutos después que se administra la forma de dosificación por vía oral, la cantidad de AINE, tal como el meloxicam, disuelta en el fluido del estómago del ser humano es

mayor que la cantidad de AINE, tal como el meloxicam, que se disolvería en el fluido del estómago del ser humano como resultado de la administración oral de una forma de dosificación de referencia que contiene: 1) la misma cantidad de meloxicam, y 2) sin bicarbonato

En algunas modalidades, 60 minutos después que se administra la forma de dosificación por vía oral,

5 la cantidad de AINE, tal como el meloxicam, disuelta en el fluido del estómago del ser humano es mayor que la cantidad de AINE, tal como el meloxicam, que se disolvería en el fluido del estómago del ser humano como resultado de la administración oral de una forma de dosificación de referencia que contiene: 1) la misma cantidad de meloxicam, y 2) sin bicarbonato

En algunas modalidades, aproximadamente 15 minutos después que la forma de dosificación se
10 administra por vía oral, al menos aproximadamente el 20 %, al menos aproximadamente el 40 %, al menos aproximadamente el 50 %, al menos aproximadamente el 60 %, al menos aproximadamente el 70 %, al menos aproximadamente el 80 %, o al menos aproximadamente el 90 % del AINE, tal como el meloxicam, en la forma de dosificación se disuelve en el fluido del estómago del ser humano.

15 En algunas modalidades, aproximadamente 30 minutos después que la forma de dosificación se administra por vía oral, al menos aproximadamente el 20 %, al menos aproximadamente el 40 %, al menos aproximadamente el 50 %, al menos aproximadamente el 60 %, al menos aproximadamente el 70 %, al menos aproximadamente el 80 %, o al menos aproximadamente el 90 % del AINE, tal como el meloxicam, en la forma de dosificación se disuelve en el fluido del estómago del ser
20 humano.

En algunas modalidades, aproximadamente 60 minutos después que la forma de dosificación se administra por vía oral, al menos aproximadamente el 20 %, al menos aproximadamente el 40 %, al menos aproximadamente el 50 %, al menos aproximadamente el 60 %, al menos aproximadamente el 70 %, al menos aproximadamente el 80 %, o al menos aproximadamente el 90 % del AINE, tal
25 como el meloxicam, en la forma de dosificación se disuelve en el fluido del estómago del ser humano.

En algunas modalidades, 15 minutos después que la forma de dosificación se administra por vía oral, la cantidad de triptano, tal como el rizatriptán, disuelta en el fluido del estómago del ser humano es mayor que la cantidad de triptano, tal como el rizatriptán, que se disolvería en el fluido del estómago
30 del ser humano como resultado de la administración oral de una forma de dosificación de referencia que contiene: 1) la misma cantidad de triptano, tal como rizatriptán, y 2) sin bicarbonato.

En algunas modalidades, 30 minutos después de administrar la forma de dosificación por vía oral, la cantidad de triptano, tal como el rizatriptán, disuelta en el fluido del estómago del ser humano es mayor que la cantidad de triptano, tal como el rizatriptán, que se disolvería en el fluido del estómago del ser humano como resultado de la administración oral de una forma de dosificación de referencia que contiene: 1) la misma cantidad de triptano, tal como rizatriptán, y 2) sin bicarbonato.

En algunas modalidades, 60 minutos después que la forma de dosificación se administra por vía oral, la cantidad de triptano, tal como el rizatriptán, disuelta en el fluido del estómago del ser humano es mayor que la cantidad de triptano, tal como el rizatriptán, que se disolvería en el fluido del estómago del ser humano como resultado de la administración oral de una forma de dosificación de referencia que contiene: 1) la misma cantidad de triptano, tal como rizatriptán, y 2) sin bicarbonato.

En algunas modalidades, aproximadamente 15 minutos después que la forma de dosificación se administra por vía oral, al menos aproximadamente el 20 %, al menos aproximadamente el 40 %, al menos aproximadamente el 50 %, al menos aproximadamente el 60 %, al menos aproximadamente el 70 %, al menos aproximadamente el 80 %, o al menos aproximadamente el 90 % del triptano, tal como el rizatriptán, en la forma de dosificación se disuelve en el fluido del estómago del ser humano.

En algunas modalidades, aproximadamente 30 minutos después que la forma de dosificación se administra por vía oral, al menos aproximadamente el 20 %, al menos aproximadamente el 40 %, al menos aproximadamente el 50 %, al menos aproximadamente el 60 %, al menos aproximadamente el 70 %, al menos aproximadamente el 80 %, o al menos aproximadamente el 90 % del triptano, tal como el rizatriptán, en la forma de dosificación se disuelve en el fluido del estómago del ser humano.

En algunas modalidades, aproximadamente 60 minutos después que la forma de dosificación se administra por vía oral, al menos aproximadamente el 20 %, al menos aproximadamente el 40 %, al menos aproximadamente el 50 %, al menos aproximadamente el 60 %, al menos aproximadamente el 70 %, al menos aproximadamente el 80 %, o al menos aproximadamente el 90 % del triptano, tal como el rizatriptán, en la forma de dosificación se disuelve en el fluido del estómago del ser humano.

Algunas formas de dosificación pueden tener una disolución mejorada del AINE, tal como el meloxicam, en comparación con una forma de dosificación de referencia que contiene: 1) la misma cantidad de AINE, tal como meloxicam, y 2) sin bicarbonato.

En algunas modalidades, la disolución mejorada del AINE, tal como el meloxicam, o el triptano, tal como el rizatriptán, puede determinarse por una prueba de disolución. Para estas modalidades, la prueba de disolución es: agregar la forma de dosificación o la forma de dosificación de referencia a 500 mL de una solución acuosa de HCl 0.01 N, agitar a 75 revoluciones por minuto (RPM) con un

aparato de paletas II USP a 37 °C, y determinar la cantidad de AINE, tal como el meloxicam, o de triptano, tal como el rizatriptán, disuelta en la solución acuosa de HCl 0.01 N después de un tiempo designado.

Con respecto a la prueba de disolución, el término de “tiempo designado” en la presente descripción
5 representa un período de tiempo seleccionado para realizar la prueba de disolución. Por ejemplo, para un AINE tal como el meloxicam o un triptano tal como el rizatriptán, el tiempo designado puede ser de aproximadamente 5 minutos, aproximadamente 10 minutos, aproximadamente 15 minutos, aproximadamente 20 minutos, aproximadamente 25 minutos, aproximadamente 30 minutos, aproximadamente 40 minutos, aproximadamente 45 minutos, aproximadamente 50 minutos,
10 aproximadamente 55 minutos, aproximadamente 60 minutos, aproximadamente 65 minutos, aproximadamente 2 horas, aproximadamente 3 horas, aproximadamente 4 horas, aproximadamente 5 horas, aproximadamente 6 horas, etc.

En algunas modalidades, puede observarse una disolución mejorada del AINE, tal como el meloxicam, en un tiempo designado como de 15 minutos, 30 minutos, 45 minutos, 60 minutos, 90
15 minutos, o 120 minutos.

En algunas modalidades, en un tiempo designado de aproximadamente 15 minutos, al menos aproximadamente el 20 %, al menos aproximadamente el 40 %, al menos aproximadamente el 50 %, al menos aproximadamente el 60 %, al menos aproximadamente el 70 %, al menos aproximadamente el 80 %, o al menos aproximadamente el 90 % del AINE, tal como el meloxicam,
20 se disuelve en la solución acuosa de HCl 0.01 N de acuerdo con la prueba de disolución identificada anteriormente.

En algunas modalidades, en un tiempo designado de aproximadamente 30 minutos, al menos aproximadamente el 20 %, al menos aproximadamente el 40 %, al menos aproximadamente el 50 %, al menos aproximadamente el 60 %, al menos aproximadamente el 70 %, al menos aproximadamente el 80 %, o al menos aproximadamente el 90 % del AINE, tal como el meloxicam,
25 se disuelve en la solución acuosa de HCl 0.01 N de acuerdo con la prueba de disolución identificada anteriormente.

En algunas modalidades, en un tiempo designado de aproximadamente 60 minutos, al menos aproximadamente el 20 %, al menos aproximadamente el 40 %, al menos aproximadamente el 50 %, al menos aproximadamente el 60 %, al menos aproximadamente el 70 %, al menos aproximadamente el 80 %, o al menos aproximadamente el 90 % del AINE, tal como el meloxicam,
30

se disuelve en la solución acuosa de HCl 0.01 N de acuerdo con la prueba de disolución identificada anteriormente.

En algunas modalidades, en un tiempo designado de aproximadamente 120 minutos, al menos aproximadamente el 20 %, al menos aproximadamente el 40 %, al menos aproximadamente el 50 %, al menos aproximadamente el 60 %, al menos aproximadamente el 70 %, al menos aproximadamente el 80 %, o al menos aproximadamente el 90 % del AINE, tal como el meloxicam, se disuelve en la solución acuosa de HCl 0.01 N de acuerdo con la prueba de disolución identificada anteriormente.

Algunas formas de dosificación pueden tener una disolución mejorada del triptano, tal como el rizatriptán, en comparación con una forma de dosificación de referencia que contiene: 1) la misma cantidad de triptano, tal como rizatriptán, y 2) sin bicarbonato.

En algunas modalidades, 30 minutos después de administrar la forma de dosificación por vía oral, la cantidad de triptano, tal como el rizatriptán, disuelta en el fluido del estómago del ser humano es mayor que la cantidad de triptano, tal como el rizatriptán, que se disolvería en el fluido del estómago del ser humano como resultado de la administración oral de una forma de dosificación de referencia que contiene: 1) la misma cantidad de triptano, tal como rizatriptán, y 2) sin bicarbonato.

En algunas modalidades, puede observarse una disolución mejorada del triptano, tal como el rizatriptán, en un tiempo designado como de 15 minutos, 30 minutos, 45 minutos, 60 minutos, 90 minutos, o 120 minutos.

En algunas modalidades, en un tiempo designado de aproximadamente 15 minutos, al menos aproximadamente el 20 %, al menos aproximadamente el 40 %, al menos aproximadamente el 50 %, al menos aproximadamente el 60 %, al menos aproximadamente el 70 %, al menos aproximadamente el 80 % o al menos aproximadamente el 90 % del triptano, tal como el rizatriptán, se disuelve en la solución acuosa de HCl 0.01 N de acuerdo con la prueba de disolución identificada anteriormente.

En algunas modalidades, en un tiempo designado de aproximadamente 30 minutos, al menos aproximadamente el 20 %, al menos aproximadamente el 40 %, al menos aproximadamente el 50 %, al menos aproximadamente el 60 %, al menos aproximadamente el 70 %, al menos aproximadamente el 80 % o al menos aproximadamente el 90 % del triptano, tal como el rizatriptán, se disuelve en la solución acuosa de HCl 0.01 N de acuerdo con la prueba de disolución identificada anteriormente.

En algunas modalidades, en un tiempo designado de aproximadamente 60 minutos, al menos aproximadamente el 20 %, al menos aproximadamente el 40 %, al menos aproximadamente el 50 %, al menos aproximadamente el 60 %, al menos aproximadamente el 70 %, al menos aproximadamente el 80 %, o al menos aproximadamente el 90 % del triptano, tal como el rizatriptán, se disuelve en la solución acuosa de HCl 0.01 N de acuerdo con la prueba de disolución identificada anteriormente.

En algunas modalidades, en un tiempo designado de aproximadamente 120 minutos, al menos aproximadamente el 20 %, al menos aproximadamente el 40 %, al menos aproximadamente el 50 %, al menos aproximadamente el 60 %, al menos aproximadamente el 70 %, al menos aproximadamente el 80 %, o al menos aproximadamente el 90 % del triptano, tal como el rizatriptán, se disuelve en la solución acuosa de HCl 0.01 N de acuerdo con la prueba de disolución identificada anteriormente.

En algunas modalidades, una forma de dosificación que contiene el meloxicam, el rizatriptán o ambos, puede formularse para la administración oral, por ejemplo, con un diluyente inerte o con un portador comestible, o puede encerrarse en cápsulas de gelatina de cubierta dura o suave, comprimidas en tabletas, o incorporadas directamente con los alimentos de la dieta. Para la administración oral terapéutica, los compuestos activos pueden incorporarse con un excipiente y usarse en forma de tabletas comestibles, tabletas bucales, tabletas recubiertas, cápsulas, elixires, dispersiones, soluciones, jarabes, obleas, parches y similares.

Las tabletas, trociscos, píldoras, cápsulas y similares pueden además contener uno o más de lo siguiente: un aglutinante tal como goma de tragacanto, acacia, almidón de maíz o gelatina; un excipiente, tal como fosfato de dicalcio; un agente desintegrante tal como el almidón de maíz, el almidón de papa, el ácido algínico y similares; un lubricante tal como el estearato de magnesio; un agente edulcorante tal como la sacarosa, la lactosa o la sacarina; un agente saborizante tal como la menta, el aceite de menta fresca o el saborizante de cereza. Cuando la forma de dosificación unitaria es una cápsula, ésta puede contener, además de los materiales del tipo anterior, un portador líquido. Pueden estar presentes otros materiales como el recubrimiento, por ejemplo, las tabletas, las píldoras, o las cápsulas pueden recubrirse con goma laca, azúcar o ambos. Un jarabe o elixir puede contener el compuesto activo, la sacarosa como un agente edulcorante, metil y propilparabenos como conservantes, un colorante y un saborizante, tal como el sabor a cereza o naranja. Puede ser conveniente que el material en la forma de dosificación o composición farmacéutica sea farmacéuticamente puro y sustancialmente no tóxico en las cantidades empleadas.

Además del meloxicam, una ciclodextrina, un triptano y un bicarbonato, algunas formas de dosificación pueden contener excipientes tales como la celulosa microcristalina (por ejemplo, aproximadamente 1-20 %), almidón (por ejemplo, aproximadamente 1-10 %), vapores de sílice ahumada (por ejemplo 0.1-10 %), polivinilpirrolidona (por ejemplo aproximadamente 1-10 %), y/o

5 estearato de magnesio (por ejemplo aproximadamente 0.1-10 %).

Algunas formas de dosificación únicas que contienen meloxicam y rizatriptán pueden contener además una ciclodextrina que puede acomplejarse con el meloxicam, y un bicarbonato. Además, algunas formas de dosificación pueden contener excipientes como la celulosa microcristalina (por ejemplo, aproximadamente 1-20 %), almidón (por ejemplo, aproximadamente 1-10 %), vapores de

10 sílice (por ejemplo 0.1-10 %), polivinilpirrolidona (por ejemplo, aproximadamente 1-10 %), y/o estearato de magnesio (por ejemplo, aproximadamente 0.1-10 %).

Algunas composiciones o formas de dosificación pueden ser líquidas, o pueden comprender una fase sólida dispersa en un líquido.

La forma de dosificación puede comprender además agentes activos terapéuticamente adicionales,

15 como un inhibidor de ácido o un analgésico.

En algunas modalidades, la forma de dosificación puede comprender además un inhibidor de ácido presente en una cantidad efectiva para elevar el pH gástrico de un paciente a al menos 2, al menos 2.5, al menos 3, al menos 3.5, al menos 4, y más hasta al menos 5, cuando se administran una o más formas de dosificación unitarias. El término “inhibidor de ácido” se refiere a los agentes que inhiben

20 la secreción de ácido gástrico y aumentan el pH gástrico. Los bloqueadores H_2 específicos, también conocidos como antagonistas H_2 o bloqueadores o antagonistas H_2 de la histamina que pueden usarse incluyen, pero no se limitan a, cimetidina, ranitidina, ebrotidina, pabutidina, lafutidina, loxitidina, famotidina o sus combinaciones.

Otros agentes que pueden usarse efectivamente como inhibidores de ácido son los inhibidores de la

25 bomba de protones como el omeprazol, esomeprazol, pantoprazol, lansoprazol, dexlansoprazol, rabeprazol, pariprazol, leminoprazol y tenatoprazol. En algunas modalidades, la dosis diaria del inhibidor de ácido, tal como el esomeprazol, es de aproximadamente 1-200 mg, aproximadamente 1-100 mg, aproximadamente 50-100 mg, aproximadamente 1-50 mg, aproximadamente 40-80 mg, aproximadamente 5-50 mg, aproximadamente 20-40 mg, aproximadamente 10-50 mg,

30 aproximadamente 10-20 mg, aproximadamente 20-40 mg, aproximadamente 15-50 mg, aproximadamente 30-60 mg, aproximadamente 10 mg, aproximadamente 20 mg, aproximadamente

30 mg, aproximadamente 40 mg o cualquier otra cantidad en un intervalo limitado por, o entre, cualquiera de estos valores.

Los ejemplos de inhibidores de la bomba de protones particulares incluyen el esomeprazol, presente en las formas de dosificación unitarias en una cantidad entre 5 mg y 50 mg; el omeprazol, presente

5 en las formas de dosificación unitarias en una cantidad entre 5 mg y 50 mg; el lansoprazol, presente en las formas de dosificación unitarias en una cantidad entre 5 mg y 150 mg (y preferentemente entre 5 mg y 30 mg); y el pantoprazol, presente en las formas de dosificación unitarias en una cantidad entre 10 mg y 200 mg. En algunas modalidades, el inhibidor de la bomba de protones (tal como el esomeprazol) está presente en la forma de dosificación en una cantidad de aproximadamente 10-30
10 mg, aproximadamente 20-40 mg, aproximadamente 30-50 mg, aproximadamente 40-60 mg, aproximadamente 50-70 mg, aproximadamente 60-80 mg, aproximadamente 70-90 mg o aproximadamente 80-100 mg. Recientemente, se ha desarrollado una nueva clase de inhibidor de ácido que compite con el potasio en la bomba de ácido. Los compuestos de esta clase se han denominado “inhibidores reversibles de la bomba de protones” o “antagonistas de la bomba de
15 ácido” y también pueden usarse. Los ejemplos incluyen el AZD-0865, el AR-H047108, el CS-526, el pumaprazol, el revaprazán y el soraprazán (ver los documentos WO9605177 y WO9605199). Otros compuestos en este grupo son el H-335/25 (AstraZeneca, archivo de diálogo 128, número de acceso 020806); el Sch-28080 (Schering Plough, archivo de diálogo 128, número de acceso 009663); el Sch-32651 (Schering Plough, archivo de diálogo 128, número de acceso 006883) y el SK&F-
20 96067 (CAS Registro No. 115607-61-9).

Los agentes activos terapéuticamente adicionales pueden incluir un analgésico tal como un segundo fármaco antiinflamatorio no esteroideo, un opioide, un esteroide, un triptano, etc. En algunas modalidades, la forma de dosificación o el tratamiento también comprende la administración de un
25 segundo fármaco antiinflamatorio no esteroideo en una cantidad efectiva para reducir o eliminar el dolor o la inflamación. Se debe entender que, para los propósitos de la presente descripción, la referencia a un inhibidor de ácido, AINE, o agente analgésico incluirá todas las formas comunes de estos compuestos y, en particular, sus sales farmacéuticamente aceptables. Las cantidades de AINE que son terapéuticamente efectivas pueden ser menores en las modalidades actuales que las que de cualquier otra manera se encuentran en la práctica debido a la posible interacción cinética positiva y
30 la absorción del AINE en presencia de un inhibidor de ácido, y/o en presencia de un agente amortiguador.

En otras modalidades, la forma de dosificación o el tratamiento pueden comprender además la administración de un opioide en una cantidad efectiva para reducir o eliminar el dolor o la inflamación. El opioide puede incluir, pero no se limita a, (dextro)propoxifeno, A-metilfentanilo, alfentanilo, alilprodina, bezitramida, buprenorfina, butorfanol, carfentanilo, desmetilprodina, dextromoramida, dezocina, diacetilmorfina, dihidrocodeinona, dihidroetorfina, dimorfona, difenoxilato, dipipanona, etorfina, fentanilo, cetobemidona, lefetamina, levacetilmetadol, levometorfanol, levorfanol, loperamida, meperidina, meptazinol, metadona, metilmorfina, morfina, nalbufina, nalmefeno, naloxona, naltrexona, nicomorfina, omefentanilo, oripavina, oxicodona, oximorfona, PEPAP, paramorfina, pentazocina, fenazocina, piritramida, prodina, remifentanilo, sufentanilo, tapentadol, tilidina, tramadol o sus combinaciones.

El término “forma de dosificación unitaria” como se usa en la presente se refiere a una única entidad para la administración del fármaco. Por ejemplo, una sola tableta o cápsula que combine tanto un triptano como un AINE sería una forma de dosificación unitaria. Una “forma de dosificación unitaria” (o “forma de dosis unitaria”) también puede denominarse “forma de dosificación fija” (o “forma de dosis fija”) o “combinación de dosificación fija” (o “combinación de dosis fija”) y son de cualquier otra manera intercambiables. En una modalidad, la forma de dosificación unitaria es una tableta multicapa.

En otra modalidad, la forma de dosificación unitaria es adecuada para la administración oral a un paciente. En otra modalidad más, la forma de dosificación unitaria es una tableta. En aún otra modalidad, la forma de dosificación unitaria es una tableta multicapa que comprende un solo núcleo y una o más capas fuera del núcleo. En algunas modalidades, la composición farmacéutica puede tener una cantidad efectiva de un triptano (tal como el rizatriptán o el frovatriptán), una ciclodextrina, y un bicarbonato para aumentar la biodisponibilidad del rizatriptán o el frovatriptán. En otras modalidades, la composición farmacéutica puede tener una cantidad efectiva del triptano, sulfobutiléter- β -ciclodextrina (SBE β CD), y el bicarbonato de sodio para aumentar la biodisponibilidad del triptano o reducir el $T_{m\acute{a}x}$ del triptano.

Algunas formas de dosificación pueden comprender una primera capa que comprende meloxicam, un SBE β CD, y un bicarbonato; y una segunda capa que comprende un triptano y un bicarbonato.

La primera capa puede contener, por ejemplo, cualquier cantidad de meloxicam en uno de los intervalos enumerados anteriormente. Por ejemplo, todo el meloxicam en la forma de dosificación puede estar presente en la primera capa. La segunda capa puede contener todo el triptano, de manera

que cualquier cantidad en los intervalos enumerados anteriormente con respecto al triptano puede aplicarse a la segunda capa.

En algunas modalidades, la primera capa contiene aproximadamente 10-200 mg, aproximadamente 50-150 mg, aproximadamente 50-100 mg, aproximadamente 70-120 mg, aproximadamente 90-140 mg o aproximadamente 100 mg del bicarbonato, tal como el bicarbonato de sodio, o cualquier cantidad de bicarbonato en un intervalo limitado por cualquiera de estos valores.

En algunas modalidades, la segunda capa contiene aproximadamente 100-500 mg, aproximadamente 200-500 mg, aproximadamente 300-500 mg, aproximadamente 350-450 mg, aproximadamente 380-420 mg o aproximadamente 400 mg del bicarbonato, tal como el bicarbonato de sodio, o cualquier cantidad de bicarbonato en un intervalo limitado por cualquiera de estos valores.

Algunas formas de dosificación oral pueden tener recubrimientos entéricos o recubrimientos de película. En algunas modalidades, una forma de dosificación puede comprender una tableta o una cápsula que tiene un recubrimiento entérico. En algunas modalidades, una forma de dosificación puede comprender una tableta o una cápsula que tiene un revestimiento de película.

Una modalidad de la presente descripción está dirigida a una composición farmacéutica en forma de dosificación unitaria adecuada para la administración a un paciente, que comprende:

- (a) dexketoprofeno, que puede estar o no rodeado por un recubrimiento entérico;
- (b) bicarbonato de sodio o potasio y/o carbonato de sodio o potasio; y
- (c) frovatriptán, que puede estar o no formulado con una ciclodextrina, y que puede estar o no rodeado por un recubrimiento entérico

En determinadas modalidades, la composición farmacéutica da lugar a una liberación o disolución más rápida de un fármaco (por ejemplo, el meloxicam u otro AINE, el rizatriptán, el frovatriptán u otro triptano) de la forma de dosificación en comparación con una forma de dosificación que contiene el mismo fármaco pero que no contiene el inhibidor de ácido, o que no contiene el agente amortiguador.

Se contemplan las siguientes modalidades:

Modalidad 1. Un complejo de inclusión de meloxicam en una ciclodextrina.

Modalidad 2. Una forma de dosificación que comprende: 1) el complejo de inclusión de la modalidad 1, o 2) el meloxicam y un carbonato o bicarbonato.

Modalidad 3. La forma de dosificación de la modalidad 2 que comprende el complejo de inclusión, en donde la ciclodextrina comprende la β -ciclodextrina sustituida.

- Modalidad 4.** La forma de dosificación de la modalidad 3, en donde la β -ciclodextrina sustituida es una sulfobutil éter β -ciclodextrina (SBE β CD) o hidroxipropil β -ciclodextrina (HPBCD).
- 5 **Modalidad 5.** La forma de dosificación de la modalidad 4, en donde la ciclodextrina es la SBE β CD.
- Modalidad 6.** La forma de dosificación de la modalidad 5, en donde la SBE β CD tiene de aproximadamente 6 a aproximadamente 7 grupos sulfobutil éter por cada molécula de β -ciclodextrina.
- 10 **Modalidad 7.** La forma de dosificación de la modalidad 6, en donde el meloxicam y la SBE β CD tienen una relación molar de aproximadamente 0.8 a aproximadamente 1.2.
- Modalidad 8.** La forma de dosificación de la modalidad 6, en donde el meloxicam y la SBE β CD tienen una relación molar de aproximadamente 1.
- Modalidad 9.** La forma de dosificación de la modalidad 2, 3, 4, 5, 6, 7, u 8, que comprende un bicarbonato.
- 15 **Modalidad 10.** La forma de dosificación de la modalidad 9, en donde el bicarbonato comprende el bicarbonato de sodio.
- Modalidad 11.** La forma de dosificación de la modalidad 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, o 10, que es una forma de dosificación oral.
- Modalidad 12.** La forma de dosificación de la modalidad 2, 3, 4, 5, 6, 9, 10, u 11, en donde
20 aproximadamente de 50 mg a aproximadamente 200 mg de la SBE β CD están presentes en la forma de dosificación.
- Modalidad 13.** La forma de dosificación de la modalidad 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, o 12, en donde el carbonato o el bicarbonato está presente en una cantidad en un intervalo de aproximadamente 400 mg a aproximadamente 600 mg.
- 25 **Modalidad 14.** La forma de dosificación de la modalidad 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, o 13, en donde el $T_{\text{máx}}$ del meloxicam se reduce en comparación con una forma de dosificación que no tiene carbonato, un bicarbonato, o una ciclodextrina.
- Modalidad 15.** El método de la modalidad 14, en donde el $T_{\text{máx}}$ del meloxicam se consigue en el paciente a un tiempo en un intervalo de aproximadamente 10 minutos a aproximadamente 180
30 minutos después de la administración.

- Modalidad 16.** La forma de dosificación de la modalidad 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, o 15, que tiene una biodisponibilidad oral de meloxicam que es mayor que una forma de dosificación que no tiene un carbonato, un bicarbonato, o una ciclodextrina.
- Modalidad 17.** La forma de dosificación de la modalidad 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, o 16, que comprende además un inhibidor de ácido.
- Modalidad 18.** La forma de dosificación de la modalidad 17, en donde el inhibidor de ácido es un inhibidor de la bomba de protones.
- Modalidad 19.** La forma de dosificación de la modalidad 18, en donde el inhibidor de la bomba de protones es el esomeprazol.
- 10 **Modalidad 20.** La forma de dosificación de la modalidad 19, en donde aproximadamente de 30 mg a aproximadamente 50 mg del esomeprazol están presentes en la forma de dosificación.
- Modalidad 21.** Un método de administración del meloxicam por vía oral, que comprende la administración de una forma de dosificación por vía oral de la modalidad 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, o 20 a un paciente que necesite el tratamiento.
- 15 **Modalidad 22.** El método de la modalidad 21, en donde la forma de dosificación se administra para tratar el dolor.
- Modalidad 23.** El método de la modalidad 21, en donde la forma de dosificación se administra para tratar el dolor inflamatorio.
- Modalidad 24.** El método de la modalidad 21, en donde la forma de dosificación se
20 administra para tratar la osteoartritis, la artritis reumatoide, o la artritis reumatoide juvenil.
- Modalidad 25.** Un método de administración del meloxicam por vía intravenosa, que comprende la administración de una forma de dosificación por vía intravenosa de la modalidad 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 13, 14, o 15, a un paciente que necesite el tratamiento.
- Modalidad 26.** Un complejo de inclusión de frovatriptán en una ciclodextrina.
- 25 **Modalidad 2-1.** Una forma de dosificación que comprende: 1) el complejo de inclusión de frovatriptán en una ciclodextrina, o 2) el frovatriptán y un carbonato o bicarbonato.
- Modalidad 2-2.** La forma de dosificación de la modalidad 2-1, que comprende el complejo de inclusión, en donde la ciclodextrina comprende una sulfobutil éter β -ciclodextrina (SBE β CD) o una hidroxipropil β -ciclodextrina (HP β CD).
- 30 **Modalidad 2-3.** La forma de dosificación de la modalidad 2-2, en donde la ciclodextrina es la SBE β CD y tiene de aproximadamente 6 a aproximadamente 7 grupos sulfobutil éter por cada molécula de β -ciclodextrina.

- Modalidad 2-4.** La forma de dosificación de la modalidad 2-3, que comprende además un bicarbonato.
- Modalidad 2-5.** La forma de dosificación de la modalidad 2-4, en donde el bicarbonato comprende el bicarbonato de sodio.
- 5 **Modalidad 2-6.** La forma de dosificación de la modalidad 2-3, en donde el frovatriptán y la SBE β CD tienen una relación molar de aproximadamente 0.8 a aproximadamente 1.2.
- Modalidad 2-7.** La forma de dosificación de la modalidad 2-6, que comprende además un bicarbonato.
- Modalidad 2-8.** La forma de dosificación de la modalidad 2-7, en donde el bicarbonato
10 comprende el bicarbonato de sodio.
- Modalidad 2-9.** La forma de dosificación de la modalidad 2-1, que es una forma de dosificación oral.
- Modalidad 2-10.** La forma de dosificación de la modalidad 2-2, que comprende el complejo de inclusión, en donde aproximadamente 50 mg a aproximadamente 200 mg de la SBE β CD está
15 presente en una forma de dosificación unitaria.
- Modalidad 2-11.** La forma de dosificación de la modalidad 2-1, que comprende el frovatriptán y el carbonato o el bicarbonato.
- Modalidad 2-12.** La forma de dosificación de la modalidad 2-1, en donde el T_{máx} del frovatriptán se reduce en comparación con una forma de dosificación sin un carbonato, un
20 bicarbonato, o una ciclodextrina.
- Modalidad 2-13.** El método de la modalidad 2-1, en donde el T_{máx} del frovatriptán se consigue en el paciente a un tiempo en un intervalo de aproximadamente 10 minutos a aproximadamente 180 minutos después de la administración.
- Modalidad 2-14.** La forma de dosificación de la modalidad 2-1, que tiene una biodisponibilidad
25 oral del frovatriptán que es más alta que una forma de dosificación sin un carbonato, un bicarbonato, o una ciclodextrina.
- Modalidad 2-15.** La forma de dosificación de la modalidad 2-11, en donde el carbonato o el bicarbonato está presente en una forma de dosificación unitaria en una cantidad en un intervalo de aproximadamente 400 mg a aproximadamente 600 mg.
- 30 **Modalidad 2-16.** La forma de dosificación de la modalidad 2-15, en donde el carbonato o el bicarbonato es el bicarbonato de sodio.

- Modalidad 2-17.** La forma de dosificación de la modalidad 2-11, que comprende además un AINE.
- Modalidad 2-18.** La forma de dosificación de la modalidad 2-17, en donde el AINE es un dexketoprofeno o un meloxicam.
- 5 **Modalidad 2-19.** La forma de dosificación de la modalidad 2-18, en donde el AINE es el dexketoprofeno.
- Modalidad 2-20.** La forma de dosificación de la modalidad 2-19, en donde aproximadamente de 10 mg a aproximadamente 50 mg del dexketoprofeno están presentes en una forma de dosificación unitaria.
- 10 **Modalidad 2-21.** Un método de administración del frovatriptán por vía oral, que comprende la administración de la forma de dosificación por vía oral de la modalidad 2-1 a un paciente que necesite el tratamiento.
- Modalidad 2-22.** El método de la modalidad 2-21, en donde la forma de dosificación comprende el complejo de inclusión, en donde la ciclodextrina es la SBE β CD, y comprende además
- 15 un bicarbonato.
- Modalidad 2-23.** El método de la modalidad 2-22, en donde el bicarbonato es el bicarbonato de sodio.
- Modalidad 2-24.** El método de la modalidad 2-23, en donde una forma de dosificación unitaria contiene aproximadamente de 300 mg a aproximadamente 600 mg del bicarbonato de sodio.
- 20 **Modalidad 2-25.** El método de la modalidad 2-22, en donde la forma de dosificación comprende además un AINE.
- Modalidad 2-26.** El método de la modalidad 2-25, en donde el AINE es el dexketoprofeno, el meloxicam, el naproxeno, el ibuprofeno, o el celecoxib.
- Modalidad 2-27.** El método de la modalidad 2-21, en donde la forma de dosificación se
- 25 administra para tratar el dolor.
- Modalidad 2-28.** El método de la modalidad 2-21, en donde la forma de dosificación se administra para tratar el dolor inflamatorio.
- Modalidad 2-29.** El método de la modalidad 2-21, en donde la forma de dosificación se administra para tratar la osteoartritis, la artritis reumatoide, o la artritis reumatoide juvenil.
- 30 **Modalidad P-1.** Una forma de dosificación que comprende:
meloxicam;
una sulfobutil éter β -ciclodextrina (SBE β CD);

un bicarbonato; y

un triptano

en donde la forma de dosificación es una forma de dosificación oral que tiene un $T_{\text{máx}}$ más corto del meloxicam que una forma de dosificación de referencia que: 1) contiene la misma cantidad de meloxicam, 2) no contiene una SBE β CD, y 3) no contiene un bicarbonato.

Modalidad P-2. La forma de dosificación de la modalidad P-1, que comprende un complejo de inclusión de 1) el meloxicam o el triptano y 2) la SBE β CD.

Modalidad P-3. La forma de dosificación de la modalidad P-1 o P-2, que contiene de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 20 mg de meloxicam.

Modalidad P-4. La forma de dosificación de la modalidad P-3, que contiene aproximadamente 15 mg de meloxicam.

Modalidad P-5. La forma de dosificación de la modalidad P-1, P-2, P-3, o P-4, en donde la SBE β CD tiene de aproximadamente 6 a aproximadamente 7 grupos sulfobutil éter por cada molécula de β -ciclodextrina.

Modalidad P-6. La forma de dosificación de la modalidad P-1, P-2, P-3, P-4, o P-5, que contiene de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 200 mg de la SBE β CD.

Modalidad P-7. La forma de dosificación de la modalidad P-1, P-2, P-3, P-4, P-5, o P-6, en donde el triptano es el rizatriptán.

Modalidad P-8. La forma de dosificación de la modalidad P-7, que contiene de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 20 mg de rizatriptán.

Modalidad P-9. La forma de dosificación de la modalidad P-8, que contiene aproximadamente 10 mg de rizatriptán.

Modalidad P-10. La forma de dosificación de la modalidad P-6, que contiene aproximadamente 100 mg de la SBE β CD.

Modalidad P-11. La forma de dosificación de la modalidad P-1, P-2, P-3, P-4, P-5, P-6, P-7, P-8, P-9, o P-10, en donde el bicarbonato comprende el bicarbonato de sodio.

Modalidad P-12. La forma de dosificación de la modalidad P-10, que contiene de aproximadamente 400 mg a aproximadamente 600 mg de bicarbonato.

Modalidad P-13. La forma de dosificación de la modalidad P-12, que contiene aproximadamente 500 mg de bicarbonato de sodio.

Modalidad P-14. La forma de dosificación de la modalidad P-1, P-2, P-3, P-4, P-5, P-6, P-7, P-8, P-9, P-10, P-11, o P-12, en donde se ha demostrado que la forma de dosificación oral tiene un $T_{\text{máx}}$ medio de meloxicam que es menos de aproximadamente 3 horas.

Modalidad P-15. La forma de dosificación de la modalidad P-14, en donde se ha demostrado que la forma de dosificación oral tiene un $T_{\text{máx}}$ medio de meloxicam que es menos de aproximadamente 2 horas.

Modalidad P-16. La forma de dosificación de la modalidad P-14, en donde se ha demostrado que la forma de dosificación oral tiene un $T_{\text{máx}}$ medio de meloxicam que es menos de aproximadamente 1 hora.

Modalidad P-17. La forma de dosificación de la modalidad P-1, P-2, P-3, P-4, P-5, P-6, P-7, P-8, P-9, P-10, P-11, P-12, P-13, P-14, P-15, o P-16, en donde la forma de dosificación oral tiene una biodisponibilidad mejorada del meloxicam en comparación con la forma de dosificación de referencia cuando se administra a un mamífero.

Modalidad P-18. La forma de dosificación de la modalidad P-1, P-2, P-3, P-4, P-5, P-6, P-7, P-8, P-9, P-10, P-11, P-12, P-13, P-14, P-15, P-16, o P-17, en donde la forma de dosificación oral tiene una farmacocinética mejorada del meloxicam en comparación con la forma de dosificación de referencia cuando se administra a un mamífero.

Modalidad P-19. La forma de dosificación de la modalidad P-1, P-2, P-3, P-4, P-5, P-6, P-7, P-8, P-9, P-10, P-11, P-12, P-13, P-14, P-15, P-16, P-17, o P-18, en donde la forma de dosificación oral tiene una biodisponibilidad aumentada del triptano en comparación con la forma de dosificación de referencia cuando se administra a un mamífero.

Modalidad P-20. La forma de dosificación de la modalidad P-1, P-2, P-3, P-4, P-5, P-6, P-7, P-8, P-9, P-10, P-11, P-12, P-13, P-14, P-15, P-16, P-17, P-18, o P-19, en donde la forma de dosificación oral tiene una farmacocinética mejorada del triptano en comparación con la forma de dosificación de referencia cuando se administra a un mamífero.

Modalidad P-21. Un método para mejorar la farmacocinética de un triptano o un AINE, que comprende la administración oral de una forma de dosificación de la modalidad P-1, P-2, P-3, P-4, P-5, P-6, P-7, P-8, P-9, P-10, P-11, P-12, P-13, P-14, P-15, P-16, P-17, P-18, P-19, o P-20 a un mamífero o un ser humano que necesite el tratamiento con el triptano o el AINE.

Modalidad P-22. El método para tratar el dolor, que comprende la administración oral de una forma de dosificación de la modalidad P-1, P-2, P-3, P-4, P-5, P-6, P-7, P-8, P-9, P-10, P-11, P-12,

P-13, P-14, P-15, P-16, P-17, P-18, P-19, o P-20 a un mamífero o ser humano en necesidad del mismo.

Modalidad P-23. El método de la modalidad P-22, en donde el dolor es la migraña.

Modalidad P-24. El método de la modalidad P-22, en donde el dolor es un dolor inflamatorio.

5 Ejemplo 1

Se probó el efecto de cantidades variables de carbonato de potasio (K_2CO_3) y bicarbonato de sodio ($NaHCO_3$) en el pH del medio ácido. El medio ácido se eligió para simular las condiciones gástricas. Se añadió K_2CO_3 o $NaHCO_3$ a 50 mL de una solución de HCl 0.01 N (pH 2). El pH de la solución se midió después de la adición de K_2CO_3 o $NaHCO_3$. Después se añadió agua desionizada (240 mL) a la mezcla y se midió de nuevo el pH. Los resultados se muestran en las Tablas 1-4.

Tabla 1. Resultados con K_2CO_3 (HCl 0.01 N)

K_2CO_3 (mg)	pH
25	2.84
35	6.29
45	8.05
50	8.29
100	9.43
200	10.14
300	10.39
400	10.55
450	10.58

Tabla 2. Resultados con K_2CO_3 (HCl 0.01 N + Agua)

K_2CO_3 (mg)	pH
200	10.27
300	10.46
400	10.57
450	10.63

Tabla 3. Resultados con $NaHCO_3$ (HCl 0.01 N)

$NaHCO_3$ (mg)	pH
200	5.28

300	5.90
400	6.44
450	6.86
500	8.23
750	8.30
1000	8.36

Tabla 4. Resultados con NaHCO₃ (HCl 0.01 N + Agua)

NaHCO ₃ (mg)	pH
200	5.41
300	5.89
400	6.11
450	6.46
500	8.33
750	8.54
1000	8.60

Ejemplo 2

Se fabricaron tabletas que contenían meloxicam y combinaciones de ciclodextrina, K₂CO₃, o NaHCO₃ y se probaron para su disolución. Se compraron tabletas que contenían meloxicam solo (MOBIC®) y también se probaron para su disolución. Las tabletas probadas se enumeran en la Tabla 5. Se usó el meloxicam en forma de complejos de inclusión de meloxicam/ciclodextrina en las tabletas que contienen meloxicam y ciclodextrina. Los complejos de inclusión se formaron al mezclar meloxicam y ciclodextrina en una solución acuosa de pH ajustado. El pH de la solución se ajustó mediante el uso de agentes amortiguadores. Los complejos de inclusión de meloxicam/ciclodextrina solubles resultantes se secaron luego por pulverización. Esta dispersión secada por pulverización se usó en la fabricación de las tabletas que contienen ciclodextrina.

Tabla 5. Tablet

Tableta A	15 mg de meloxicam + 25 mg de K ₂ CO ₃
Tableta B	15 mg de meloxicam + 50 mg de K ₂ CO ₃

Tableta C	15 mg de meloxicam + 100 mg de K ₂ CO ₃
Tableta D	15 mg de meloxicam + 150 mg de K ₂ CO ₃
Tableta E	15 mg de meloxicam + 500 mg de NaHCO ₃
Tableta F	15 mg de meloxicam + 100 mg de SBEβCD
Tableta G	15 mg de meloxicam + 100 mg de SBEβCD + 25 mg de K ₂ CO ₃
Tableta H	15 mg de meloxicam + 100 mg de SBEβCD + 50 mg de K ₂ CO ₃
Tableta I	15 mg de meloxicam + 100 mg de SBEβCD + 100 mg de K ₂ CO ₃
Tableta J	15 mg de meloxicam + 100 mg de SBEβCD + 150 mg de K ₂ CO ₃
Tableta K	15 mg de meloxicam + 100 mg de SBEβCD + 500 mg de NaHCO ₃
Tableta L	15 mg de meloxicam (MOBIC®)

La prueba de disolución en medio ácido (elegido para simular las condiciones gástricas) se realizó colocando las tabletas en una solución de HCl 0.01 N, a una velocidad de agitación de 75 RPM, y una temperatura del recipiente de aproximadamente 37 °C. Los resultados se presentan en la Tabla 5 6 y en las Figuras 1-10. Los resultados en varios puntos de tiempo (0, 15, 30, 45, 60, 90, y 120 minutos) se presentan como el por ciento (%) de meloxicam disuelto.

Tabla 6. Resultados de la disolución

							120
	0 min	15 min	30 min	45 min	60 min	90 min	min
Tableta							
A	0 %	23 %	17 %	15 %	13 %	12 %	11 %

Tableta							
B	0 %	27 %	20 %	17 %	16 %	17 %	15 %
Tableta							
C	0 %	31 %	26 %	25 %	24 %	23 %	21 %
Tableta							
D	0 %	30 %	26 %	25 %	24 %	23 %	22 %
Tableta E	0 %	50 %	66 %	77 %	84 %	92 %	95 %
Tableta F	0 %	26 %	17 %	14 %	12 %	11 %	10 %
Tableta							
G	0 %	48 %	39 %	26 %	20 %	16 %	14 %
Tableta							
H	0 %	44 %	30 %	22 %	17 %	16 %	13 %
Tableta I	0 %	32 %	33 %	27 %	21 %	16 %	15 %
Tableta J	0 %	26 %	27 %	19 %	15 %	12 %	11 %
Tableta							
K	0 %	85 %	86 %	86 %	86 %	86 %	86 %
Tableta L	0 %	2 %	2 %	2 %	2 %	2 %	2 %

La disolución del meloxicam fue mayor con las tabletas que contienen diversas combinaciones de meloxicam y ciclodextrina, K_2CO_3 , o $NaHCO_3$, en comparación con las tabletas que contienen meloxicam solo. Por ejemplo, después de 120 minutos, la disolución de las tabletas de meloxicam que contienen $NaHCO_3$ fue del 95 % en comparación con el 2 % de las tabletas que contienen meloxicam solo.

La disolución del meloxicam aumenta con el aumento de las cantidades de K_2CO_3 en ausencia de ciclodextrina. Sin embargo, en presencia de ciclodextrina, el aumento de las cantidades de K_2CO_3 no pareció aumentar la disolución del meloxicam. A la dosis más alta de carbonato de potasio probada, la disolución de meloxicam en presencia de ciclodextrina se redujo en aproximadamente un 50 % en comparación con la disolución de meloxicam en ausencia de ciclodextrina a los 120 minutos.

La disolución de meloxicam con $NaHCO_3$ fue significativamente mayor que la observada con la dosis más alta de K_2CO_3 a los 15 minutos (50 % frente a 30 %), y a los 120 minutos (92 % frente a 23 %). La disolución de meloxicam en presencia de ciclodextrina también fue significativamente

mayor con NaHCO_3 en comparación con la dosis más alta de K_2CO_3 a los 15 minutos (85 % frente a 26 %), y a los 120 minutos (86 % frente a 12 %). El NaHCO_3 en presencia de ciclodextrina aumentó la disolución de meloxicam a los 15 minutos en comparación con el bicarbonato de potasio, lo que resultó en una reducción de la disolución.

5 Ejemplo 3

Se preparó una tableta bicapa que contiene 1) un complejo de inclusión de SBE β CD con meloxicam preparado como se describió en el Ejemplo 2 más abajo, y 2) bicarbonato de sodio (SBE β CD-Meloxicam/Bicarbonato). La primera capa contenía un complejo de inclusión de 15 mg de meloxicam y 100 mg de SBE β CD, y 100 mg de bicarbonato de sodio. La segunda capa contenía 40 mg de esomeprazol y 400 mg de bicarbonato de sodio.

Un total de 20 sujetos humanos se asignaron aleatoriamente en una relación 1:1 al tratamiento con las tabletas de SBE β CD-Meloxicam/Bicarbonato descritas más arriba o con las tabletas de Mobic® (15 mg de meloxicam), una vez al día durante 6 días en condiciones de ayuno.

El primer día de la dosificación, se colectaron muestras de plasma para el análisis de la concentración de meloxicam en varios puntos de tiempo. Las concentraciones de meloxicam se determinaron mediante el uso de LC-MS/MS. Se calcularon los parámetros farmacocinéticos. Los resultados se representan en la Figura 11.

La mediana de $T_{\text{máx}}$ para el meloxicam, el principal punto final del ensayo, fue 9 veces más rápido para las tabletas de SBE β CD-Meloxicam/Bicarbonato en comparación con las de Mobic® (0.5 horas frente a 4.5 horas respectivamente, $p < 0.0001$).

Las tabletas de SBE β CD-Meloxicam/Bicarbonato también demostraron una media más alta de la concentración plasmática máxima ($C_{\text{máx}}$) ($p = 0.0018$), un tiempo más rápido para la concentración plasmática terapéutica ($p < 0.0001$), y un tiempo más rápido hasta la mitad de la concentración plasmática máxima ($p < 0.0001$) en comparación con Mobic®.

Se usó el meloxicam en forma de complejos de inclusión de meloxicam/ciclodextrina en las tabletas que contienen meloxicam y ciclodextrina. Los complejos de inclusión se formaron al mezclar meloxicam y ciclodextrina en una solución acuosa de pH ajustado. El pH de la solución se ajustó mediante el uso de agentes amortiguadores. Los complejos de inclusión de meloxicam/ciclodextrina solubles resultantes se secaron luego por pulverización. Esta dispersión secada por pulverización se usó en la fabricación de las tabletas que contienen ciclodextrina.

Ejemplo 4

Se preparó una tableta monocapa que contiene 1) el complejo de inclusión de SBE β CD con meloxicam; 2) rizatriptán; y 3) bicarbonato de sodio (SBE β CD-Meloxicam/rizatriptán/Bicarbonato). La tableta monocapa contenía 20 mg de meloxicam, 10 mg de rizatriptán y 500 mg de bicarbonato de sodio. El complejo de inclusión fue el mismo que el complejo de inclusión del Ejemplo 3.

- 5 La prueba de disolución de las tabletas en medio ácido (elegido para simular las condiciones gástricas) se realizó colocando las tabletas en una solución de HCl 0.01 N, a una velocidad de agitación de 75 RPM, y una temperatura del recipiente de aproximadamente 37 °C. Los resultados se presentan en la Tabla 7. Los resultados en varios puntos de tiempo (0, 15, 30, 45, 60, 90 y 120 minutos) se presentan como el por ciento (%) de meloxicam, y el por ciento (%) de rizatriptán
- 10 disuelto.

Tabla 7. Resultados de la disolución

Punto de tiempo (minutos)	0 min	15 min	30 min	45 min	60 min	90 min	120 min
Rizatriptán	0 %	89 %	102 %	103 %	103 %	103 %	103 %
Meloxicam	0 %	79 %	92 %	93 %	93 %	93 %	94 %

Como se muestra en la Tabla 7, los resultados de la disolución de las tabletas en el Ejemplo 4 son muy similares al resultado de la disolución del Ejemplo 2. Por lo tanto, esperamos que las

15 propiedades farmacocinéticas, que incluyen la biodisponibilidad, T_{máx}, etc., de las tabletas en el Ejemplo 4 sean similares a las descritas en el Ejemplo 3 y la Figura 11.

Ejemplo 5

La tableta monocapa del Ejemplo 4 se administró a seis sujetos humanos. El primer día de la dosificación, se colectaron muestras de plasma para el análisis de la concentración de rizatriptán en

20 varios puntos de tiempo. Las concentraciones de rizatriptán y meloxicam se determinaron mediante el uso de LC-MS/MS. Se calcularon los parámetros farmacocinéticos. Los resultados para el meloxicam fueron comparables a los reportados para la forma de dosificación bicapa del Ejemplo 3. La mediana del T_{máx} del rizatriptán fue de 0.75 horas y la media de C_{máx} del rizatriptán fue de 20.710 ng/mL. En comparación, el T_{máx} reportado de la forma de dosificación comercial de rizatriptán,

25 Maxalt®, es de 1.0-1.5 horas.

A menos que se indique de otra forma, todos los números que expresan cantidades de ingredientes, propiedades tales como peso molecular, condiciones de reacción, etcétera, usados en la descripción y en las reivindicaciones deben entenderse en todos los casos como la indicación tanto de los valores

exactos como los modificados por el término “aproximadamente”. En consecuencia, a menos que se indique lo contrario, los parámetros numéricos establecidos en la descripción y las reivindicaciones adjuntas son aproximaciones que pueden variar en dependencia de las propiedades deseadas que se pretenden obtener. Por lo menos, y no como un intento de limitar la aplicación de la doctrina de los equivalentes al alcance de las reivindicaciones, cada parámetro numérico debe al menos interpretarse a la luz del número de dígitos significativos informados y aplicando técnicas de redondeo habituales.

Los términos “un”, “una”, “el/la” y referentes similares usados en el contexto de la descripción de la invención (especialmente en el contexto de las reivindicaciones siguientes) deben ser interpretados para cubrir tanto el singular como el plural, a menos que se indique de otra forma en la presente descripción o que el contexto lo contradiga claramente. Todos los métodos que se describen en la presente descripción pueden realizarse en cualquier orden adecuado a menos que se indique de otra forma en la presente descripción o que el contexto lo contradiga claramente de cualquier otra manera. El uso de todos y cada uno de los ejemplos, o el lenguaje ilustrativo (por ejemplo, “tal como”) que se proporciona en la presente descripción simplemente tiene el propósito de ilustrar mejor la invención y no representa una limitación en el alcance de cualquier reivindicación. El lenguaje en la descripción no deberá interpretarse como indicación de cualquier elemento no reivindicado esencial para la práctica de la invención.

Las agrupaciones de los elementos alternativos o modalidades descritos en la presente descripción no deben interpretarse como limitaciones. Cada miembro del grupo puede referirse a y reivindicar de forma individual o en cualquier combinación con otros miembros del grupo u otros elementos encontrados en la presente descripción. Se prevé que uno o más miembros de un grupo puedan incluirse en, o eliminarse de, un grupo por razones de conveniencia y/o patentabilidad. Cuando ocurre cualquier inclusión o supresión de ese tipo, la descripción considera contener el grupo modificado cumpliendo de este modo con la descripción escrita de todos los grupos de Markush usados en las reivindicaciones adjuntas.

Ciertas modalidades se describen en la presente descripción, que incluyen el mejor modo conocido para los inventores para llevar a cabo la invención. Por supuesto, las variaciones a estas modalidades descritas serán evidentes para los expertos en la técnica tras la lectura de la descripción anterior. Los inventores esperan que los expertos en la técnica empleen tales variaciones según corresponda, y los inventores pretenden que la invención se practique de cualquier otra manera a la que se describe específicamente en la presente descripción. En consecuencia, las reivindicaciones incluyen todas

las modificaciones y equivalentes de la materia citada en las reivindicaciones, como lo permite la ley aplicable. Además, cualquier combinación de los elementos descritos más arriba en todas las posibles variaciones de los mismos se contemplan a menos que se indique de otra forma en la presente descripción o que el contexto lo contradiga claramente de cualquier otra manera.

- 5 En conclusión, debe entenderse que las modalidades descritas en la presente descripción son ilustrativas de los principios de las reivindicaciones. Otras modificaciones que pueden emplearse están dentro del alcance de las reivindicaciones. De este modo, a manera de ejemplo, pero no de limitación, las modalidades alternativas pueden usarse de acuerdo con las enseñanzas en la presente descripción. En consecuencia, las reivindicaciones no se limitan a las modalidades precisamente
- 10 como se muestran y describen.