

COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE COMPRENDEN MELOXICAM

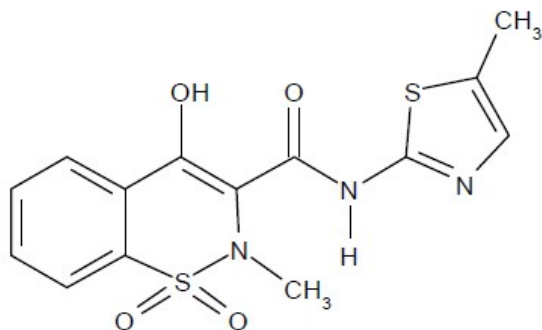
Inventor Herriot Tabuteau

Referencia cruzada a las aplicaciones relacionadas

Esta solicitud reclama el beneficio de la solicitud de Patente Provisional de los Estados Unidos de Norteamérica No. 62/802,198, presentada el 6 de Febrero de 2019; 62/803,756 presentada el 11 de Febrero de 2019; 62/835,613, presentada el 18 de Abril de 2019; 62/846,311, presentada el 10 de Mayo de 2019; 62/860,705 presentada el 12 de junio de 2019; 62/895,933, presentada el 4 de septiembre de 2019; 62/895,956, presentada el 4 de Septiembre de 2019; 62/955,905 y presentada el 31 de diciembre de 2019; todas las cuales se incorporan en la presente para su totalidad.

Antecedentes de la Invención

Meloxicam, que tiene la estructura



Es un fármaco anti-inflamatorio no esteroide (NSAID por sus siglas en inglés) que exhibe actividades anti-inflamatorias, analgésicas, y actividades antipiréticas. El mecanismo del meloxicam de acción puede estar relacionado a la inhibición de la prostaglandina sintetasa (ciclo-oxigenasa, COX) la cual está implicada en las etapas iniciales de la cascada de ácido araquidónico, resultando en la formación reducida de prostaglandinas, tromboxanos y prostaciclina.

Sumario de la Invención

El meloxicam y algunos otros NSAIDs tienen pobre solubilidad lo cual puede reducir la biodisponibilidad y hacer lento el inicio de la alivio de dolor que resulta de su uso. Un medio para incrementar la solubilidad y biodisponibilidad de meloxicam es través del uso de ciclodextrinas. La ciclodextrina (también conocida como cicloamilos) son generalmente polisacáridos cíclicos los cuales forman una conformación similar a corcoveado. Las ciclodextrinas ayudan a incrementar la biodisponibilidad de otras moléculas ya que las ciclodextrinas son hidrofóbicas en el interior e hidrofólicas en el exterior lo cual ayuda a facilitar el transporte de las moléculas. Las ciclodextrinas naturales incluyen seis, siete y ocho unidades de glucosa (α , β , and γ -ciclodextrina respectivamente). Sin embargo, las ciclodextrinas sintéticas que contienen más o menos unidades de glucosa son posibles. En soluciones acuosas, las ciclodextrinas pueden formar complejos (es decir, un complejo de inclusión) con fármacos

por incorporar el fármaco en el centro/porción hidrofóbica del anillo de ciclodextrina; aunque los compuestos de ciclodextrina son también conocidos para agregar alrededor de un fármaco en una estructura del tipo micela. Esta disponibilidad de las ciclodextrinas puede permitirles actuar como portadores para incrementar la biodisponibilidad de menos fármacos solubles.

Algunas modalidades incluyen un método para tratar la migraña que comprende: seleccionar un paciente humano con migraña con una historia de respuesta inadecuada antes de los tratamientos de migraña, y administrar oralmente una forma de dosis para el paciente de migraña, en donde la forma de dosis comprende una combinación de: 1) un complejo de meloxicam con una sulfobutil éter β -ciclodextrina (SBE β CD por sus siglas en inglés), 2) un bicarbonato, y 3) un rizatriptan.

Algunas modalidades incluyen un complejo de inclusión de meloxicam en una ciclodextrina.

Algunas modalidades incluyen una forma de dosis que comprende: 1) un complejo de inclusión de meloxicam y una ciclodextrina, o 2) meloxicam y un carbonato o un bicarbonato.

Algunas modalidades incluyen un método para administrar meloxicam oralmente, que comprende administrar oralmente una forma de dosis descrita en la presente a un paciente en necesidad del tratamiento.

Algunas modalidades incluyen un método para administrar meloxicam intravenosamente, que comprende administrar intravenosamente una forma de dosis descrita en la presente a un paciente en necesidad del tratamiento.

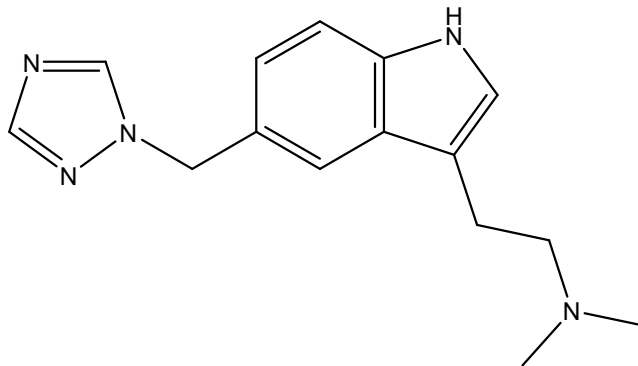
Se describen aquí las formulaciones para un complejo de inclusión de ciclodextrina y meloxicam con bicarbonato y métodos de uso del mismo.

Se describen en la presente las formulaciones y métodos para suministrar meloxicam con ciclodextrina a un sujeto por medios oral, entérico, intravenoso, intramuscular, subcutáneo, intranasal u otros medios parentales.

Se describen también métodos para tratar el dolor y dolor asociado con afecciones por suministrar una forma de dosis con meloxicam, ciclodextrina, y bicarbonato por medios orales, entéricos, intravenosos, intramusculares, subcutáneos, intranasales u otros medios parentales a un sujeto.

Una combinación de rizatriptan y meloxicam (referidos en la presente para conveniencia como una “combinación sujeto”) puede ser usada para tratar una variedad de afecciones de dolor.

Rizatriptan tiene la estructura como se muestra posteriormente.



Rizatriptan

Algunas modalidades incluyen una combinación sujeto que comprende: 1) un complejo de inclusión de meloxicam y una ciclodextrina, 2) rizatriptan y 3) un bicarbonato para tratar la migraña en un ser humano. La migraña puede ser una migraña resistente al tratamiento. El ser humano puede tener una historia de respuesta inadecuada a los tratamientos anteriores.

Algunas modalidades incluyen una combinación sujeto que comprende rizatriptan y meloxicam que tiene eficacia rápida, sostenida, sustancial y estadísticamente significativa como se compara con el placebo, rizatriptan, o meloxicam en el tratamiento agudo de migraña en pacientes con una historia de respuesta inadecuada a los tratamientos agudos anteriores.

Algunas modalidades incluyen una combinación sujeto que comprende rizatriptan y meloxicam que requiere significativamente menos uso de medicamento de rescate como se compara con el rizatriptan, meloxicam o placebo.

Breve Descripción de los Dibujos

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.

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.

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.

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 una gráfica de concentración de plasma de meloxicam en varios puntos de tiempo en las primeras 24 horas para una modalidad de una forma de dosis descrita en la presente y una forma de dosis de meloxicam comercialmente disponible.

La Figura 12 es una gráfica de concentración de plasma de meloxicam en varios puntos de tiempo en las primeras horas para una forma de dosis de meloxicam/rizatriptan descrita en el ejemplo 6 y una forma de dosis de meloxicam comercialmente disponible.

La Figura 13 es una gráfica de concentración de plasma de rizatriptan en varios puntos de tiempo sobre las primeras 12 horas para una forma de dosis de meloxicam/rizatriptan descritos en el Ejemplo 6 y una forma de dosis de meloxicam comercialmente disponible.

La Figura 14 muestra gráficas de los porcentajes de sujetos que reportan alivio de dolor en varios puntos de tiempo sobre las primeras 4 horas post dosis de las formas de dosis de Meloxicam/Rizatriptan, rizatriptan, meloxicam MoSEIC y placebo descritos en el ejemplo 11.

La Figura 15 muestra los porcentajes de sujetos que logran libertad de dolor en 2 horas, 4 horas, 12 horas, y 16 horas post dosis de las formas de dosis de meloxicam/rizatriptan, rizatriptan, meloxicam MoSEIC y placebo descritos en el Ejemplo 11.

La Figura 16A muestra los porcentajes que logran libertad de dolor sostenido de dos horas a 24 horas post dosis de las formas de dosis de meloxicam/rizatriptan, rizatriptan, meloxicam MoSEIC y placebo descritos en el Ejemplo 11.

La Figura 16B muestra los porcentajes de sujetos que logran alivio de dolor sostenido de 2 horas a 24 horas post dosis de las formas de dosis de meloxicam/rizatriptan, rizatriptan, meloxicam MoSEIC, y placebo descritos en el ejemplo 11.

La Figura 17A muestra los porcentajes de sujetos que logran libertad de dolor sostenido de 2 horas a 48 horas post dosis de las formas de dosis de meloxicam/rizatriptan, rizatriptan, meloxicam MoSEIC, y placebo descritos en el ejemplo 11.

La Figura 17B muestra los porcentajes de sujetos que logran alivio de dolor sostenido de 2 horas a 48 horas post dosis de las formas de dosis de meloxicam/rizatriptan, rizatriptan, meloxicam MoSEIC y placebo descritos en el Ejemplo 11.

La Figura 18 muestra los porcentajes de sujetos quienes toman medicamento de rescate a través de 24 horas post dosis de las formas de dosis de meloxicam/rizatriptan, rizatriptan, meloxicam MoSEIC y placebo descritos en el ejemplo 11.

Descripción Detallada

Se proporciona en la presente formas de dosis de NSAIDs (como meloxicam) y ciclodextrina (opcionalmente en un complejo de inclusión), y/o bicarbonato, y métodos para tratamiento usando la forma de dosis.

Una forma de dosis puede ser dada entéricamente incluyendo, pero no limitada a, suministro oral, sublingual, o rectal, o parentalmente que incluye, pero no limitado a suministro intravenoso, intramuscular, intranasal o subcutánea.

Algunos métodos incluyen administración de un producto que combina un NSAID que se formula con: a) una ciclodextrina y/o b) un agente de amortiguamiento. En algunas modalidades, el método implica tratar un paciente con una formulación farmacéutica que comprende meloxicam y una ciclodextrina y/o un carbonato/bicarbonato. Las modalidades del método pueden incluir también tratar un paciente para incrementar la biodisponibilidad de meloxicam en el paciente o incrementar la proporción en la cual el meloxicam llega a estar disponible.

La combinación de meloxicam, una ciclodextrina (como SBE β CD) y un bicarbonato (como bicarbonato de sodio) puede substancialmente incrementar la biodisponibilidad oral de meloxicam en mamíferos, como humanos, después de la administración oral, mientras mantiene su vida media en concentración en plasma extendido en mamíferos, como humanos después de la administración oral.

La combinación de meloxicam, una ciclodextrina (como SBE β CD) y un bicarbonato (como bicarbonato de sodio) puede substancialmente incrementar la biodisponibilidad oral de meloxicam en mamíferos, como humanos, después de la administración oral.

A menos que se indique de otra forma, cualquier referencia a un compuesto en la presente, como meloxicam o rizatriptan, por estructura, nombre u otros medios, incluye sales aceptables farmacéuticamente, formas sólidas alternativas, como polimorfos, solvatos, hidratos, enantiómeros, tautómeros, formas modificadas de deuterio, o cualesquiera otras especies químicas, como precursores, profármacos, o cualquier otra especie química que pueda convertir rápidamente a un compuesto descrito en la presente bajo condiciones en las cuales los compuestos son usados como se describe en la presente.

Una combinación sujeto puede ser dada entéricamente incluyendo, pero no limitada a, suministro sublingual o suministro rectal, o parentalmente incluyendo, pero no limitado a, intravenoso, intramuscular, intranasal, o suministro subcutáneo. En algunas modalidades, tanto meloxicam y rizatriptan son administrados oralmente. En algunas modalidades, el meloxicam es administrado intravenosamente y rizatriptan es administrado oralmente. En algunas modalidades, meloxicam es administrado intramuscularmente y rizatriptan es administrado oralmente. En algunas modalidades, el meloxicam es administrado intramuscularmente y rizatriptan es administrado oralmente.

Normalmente, la combinación de meloxicam y rizatriptan es administrado de tal forma que el ser humano que recibe el meloxicam y rizatriptan dentro de un periodo corto de tiempo con respecto uno al otro. Por ejemplo, el meloxicam y rizatriptan pueden ser administrados 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 uno del otro. En algunas modalidades, el meloxicam y rizatriptan son administrados simultáneamente, lo cual para el propósito de esta descripción incluye la administración dentro de aproximadamente 5 minutos. O dentro de aproximadamente 1 minuto uno del otro. En algunas modalidades, el meloxicam y rizatriptan son administrados simultáneamente, lo cual para el propósito de esta descripción incluye la administración dentro de aproximadamente 5 minutos. En algunas modalidades, el meloxicam y rizatriptan son administrados en una forma de dosis simple.

El término “tratar” o “tratamiento” incluye ampliamente cualquier tipo de actividad de tratamiento, incluyendo el diagnóstico, curación, mitigación o prevención de enfermedad en hombres u otros animales, o cualquier actividad que afecte de otra forma la estructura o cualquier función del cuerpo del hombre u otros animales.

La forma de dosis o la combinación sujeto puede ser usada para tratar, o proporcionar alivio de cualquier tipo de dolor incluyendo, pero no limitado a, migraña y otros tipos de dolor de cabeza, dolor inflamatorio, dolor musculoesquelético, dolor neuropático, dolor crónico, dolor agudo, dolor localizado, dolor sistémico, dolor relacionado a cáncer, dolor agudo, dolor debido a injuria, dolor debido a la enfermedad (por ejemplo, fiebre), dolor post-operativo, etc. En algunos casos, la alivio de dolor puede ser paliativa, o alivio de dolor puede ser proporcionada independiente de la mejora de la enfermedad o afección o la causa subyacente de la enfermedad o afección. Por ejemplo, aunque la enfermedad subyacente puede no mejorar, o puede continuar para progresar, un individuo que sufre de la enfermedad puede experimentar alivio de dolor. En algunas modalidades, el dolor afecta un músculo, nervio, cartílago, hueso, ligamento, tendón, envolturas de tendón, bolsas o articulaciones.

La migraña es un desorden neurológico discapacitante caracterizado por ataques recurrentes de dolor de cabeza pulsátil acompañados por náusea y sensibilidad a luz y sonido. Este dolor puede ser moderado a severo, pero es con frecuencia severo e incapacitante, requiriendo descanso de la cama. Los dolores de cabeza pueden afectar una mitad de la cabeza, puede ser pulsátil en naturaleza, y puede durar de 2 a 72 horas. Los síntomas asociados pueden incluir náusea, vómito, y sensibilidad a luz (fotofobia), sonido (fonofobia) o nariz. El dolor puede hacerse peor por la actividad física. Las migrañas pueden ser asociadas con un aura, lo cual puede ser un corto periodo de perturbación visual la cual señala que el dolor de cabeza ocurrirá pronto. Algunos pacientes de migraña pueden no tener aura.

En algunas modalidades, el ser humano que está siendo tratado para dolor de migraña que sufre de alodinia con sus ataques de migraña. La alodinia, el cual es dolor de estímulos normalmente no dolorosos (como cepillo para cabello, lentes para portar, tomar un baño, etc.). Los pacientes que tienen alodinia son creídos para ser menos probables para responder a medicamentos de triptano.

Los tratamientos actuales son subóptimos, con más de 70% de personas que sufren que reportan insatisfacción con tratamientos agudos existentes. Las razones reportadas más comúnmente para insatisfacción del paciente son inicio lento de alivio de dolor, alivio de dolor inconsistente, y recurrencia de dolor durante el mismo día. El tratamiento agudo subóptimo está asociado con un riesgo incrementado

significativamente de nueva migraña crónica de inicio, lo cual puede ser evitado por mejorar salidas de tratamiento agudo.

Administrar una combinación sujeto a un humano que sufre de migraña, como un ataque agudo de dolor o aura de migraña, puede resultar rápidamente en una reducción en un síntoma de migraña, como dolor, náusea, vómito, fotofobia o fonofobia, como en o dentro de aproximadamente 5 minutos (propuesto como una banda corta para “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 alivio completa de, dolor, como dolor de cabeza, o dolor de migraña, náusea, vómito, 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, la alivio experimentada, es mayor a lo que puede ser experimentado por recibir la misma cantidad de rizatriptan sin meloxicam. En algunas modalidades, la alivio experimentada, es mayor que lo que puede ser experimentado por recibir la misma cantidad de meloxicam sin rizatriptan.

La combinación de meloxicam y rizatriptan puede tener mecanismos duales distintos de acción para el tratamiento agudo de la migraña. El meloxicam es un NSAID preferencial, COX-2, potente el cual está limitado por absorción lenta. El rizatriptan es un agonista potente de 5-HT_{1B/D} creído para tener eficacia en migraña,

La observación de alivio o reducción en un síntoma en un periodo específico de tiempo, como “en 2 horas” es útil ya que permite la efectividad del tratamiento a ser evaluado en un punto de tiempo específico o consistente, lo cual facilita la comparación entre pacientes. La observación de alivio o reducción en un síntoma dentro de un periodo de tiempo específico, como “dentro de aproximadamente 2 horas”, es útil ya que es deseable para alivio o reducción de un síntoma para que ocurra tan temprano como sea posible, y especificar que ocurre la alivio dentro de un tiempo específico fija una pauta en la cual es deseable que ocurra la liberación.

Para algunos métodos, la administración de la combinación de sujetos puede lograr una reducción en dolor de migraña, náusea, vómito, fotofobia, o fonofobia que dura por lo menos aproximadamente 1 hora, por lo menos aproximadamente 2 horas, por lo menos aproximadamente 3 horas, por lo menos aproximadamente cuatro horas, por lo menos aproximadamente seis horas, por lo menos aproximadamente ocho horas, aproximadamente 8-24 horas, aproximadamente 24 horas, o más de 24 horas.

En algunas modalidades, el meloxicam y el rizatriptan son administrados simultáneamente (por ejemplo, en una forma de dosis simple, como una forma de dosis oral simple) y dos horas después de que el meloxicam y el rizatriptan son administrados, el ser humano experimenta alivio de dolor mayor que

el ser humano puede haber experimentado dos horas después de recibir la misma cantidad de meloxicam sin el rizatriptan.

En algunas modalidades, el meloxicam y el rizatriptan son administrados simultáneamente (por ejemplo, en una forma de dosis simple, como una forma de dosis oral simple), y veinticuatro horas después de que el meloxicam y el rizatriptan son administrados, el ser humano experimenta mayor alivio de dolor que el ser humano puede haber experimentado veinticuatro horas después de recibir la misma cantidad de meloxicam sin el rizatriptan.

En algunas modalidades, el meloxicam y el rizatriptan son administrados simultáneamente (por ejemplo, en una forma de dosis simple, como una forma de dosis oral simple), y dos horas después de que se administra el meloxicam y el rizatriptan, el ser humano experimenta mayor alivio de dolor que el ser humano pueda haber experimentado dos horas después de recibir la misma cantidad de rizatriptan sin el meloxicam.

En algunas modalidades, el meloxicam y el rizatriptan son administrados simultáneamente (por ejemplo, en una forma de dosis simple, como una forma de dosis oral simple), y veinticuatro horas después de que se administran el meloxicam y el rizatriptan, el ser humano experimenta mayor alivio de dolor que el ser humano puede haber experimentado veinticuatro horas después de recibir la misma cantidad de rizatriptan sin el meloxicam.

En algunas modalidades, el meloxicam y el rizatriptan son administrados simultáneamente (por ejemplo, en una forma de dosis simple, como una forma de dosis oral), y dos horas después de que el meloxicam y el rizatriptan son administrados, el ser humano experimenta mayor alivio de náusea que el ser humano pueda haber experimentado dos horas después de recibir la misma cantidad de meloxicam sin el rizatriptan.

En algunas modalidades, el meloxicam y el rizatriptan son administrados simultáneamente (por ejemplo, en una forma de dosis simple, como una forma de dosis oral simple), y veinticuatro horas después se administran el meloxicam y el rizatriptan, el ser humano experimenta mayor alivio de náusea que el ser humano pueda haber experimentado veinticuatro horas después de recibir la misma cantidad de meloxicam sin el rizatriptan.

En algunas modalidades, el meloxicam y el rizatriptan son administrados simultáneamente (por ejemplo, en una forma de dosis simple, como una forma de dosis oral simple), y dos horas después de que el meloxicam y el rizatriptan son administrados, el ser humano experimenta mayor alivio de náusea que el ser humano puede haber experimentado dos horas después de recibir la misma cantidad de rizatriptan sin el meloxicam.

En algunas modalidades, el meloxicam y el rizatriptan son administrados simultáneamente (por ejemplo, en una forma de dosis simple, como una forma de dosis oral simple), y veinticuatro horas después de que el meloxicam y el rizatriptan son administrados, el ser humano experimenta mayor alivio a partir de la náusea que el ser humano pueda haber experimentado veinticuatro horas después de recibir la misma cantidad de rizatriptan sin el meloxicam.

En algunas modalidades, el meloxicam y el rizatriptan son administrados simultáneamente (por ejemplo, en una forma de dosis simple, como una forma de dosis oral simple), y dos horas después de que el meloxicam y el rizatriptan son administrados, el ser humano experimenta mayor alivio después de vomitar que el ser humano pueda haber experimentado dos horas después de recibir la misma cantidad de meloxicam sin el rizatriptan.

5 En algunas modalidades, el meloxicam y el rizatriptan son administrados simultáneamente (por ejemplo, en una forma de dosis simple, como una forma de dosis oral simple), y veinticuatro horas después de que el meloxicam y el rizatriptan son administrados, el ser humano experimenta mayor alivio a partir de vomitar que si el ser humano pudiera haber experimentado veinticuatro horas después de recibir la misma cantidad de meloxicam sin el rizatriptan.

10 En algunas modalidades, el meloxicam y el rizatriptan son administrados simultáneamente (por ejemplo, en una forma de dosis simple, como una forma de dosis oral simple), y dos horas después de que el meloxicam y el rizatriptan son administrados, el ser humano experimenta mayor alivio después de vomitar que el ser humano pueda haber experimentado dos horas después de recibir la misma cantidad de rizatriptan sin el meloxicam.

15 En algunas modalidades, el meloxicam y el rizatriptan son administrados simultáneamente (por ejemplo, en una forma de dosis simple, como una forma de dosis oral simple), y veinticuatro horas después de que el meloxicam y el rizatriptan son administrados, el ser humano experimenta mayor alivio a partir de vomitar que si el ser humano puede haber experimentado veinticuatro horas después de recibir la misma cantidad de rizatriptan sin el meloxicam. En algunas modalidades, el meloxicam y el
20 rizatriptan son administrados simultáneamente (por ejemplo, en una forma de dosis simple, como una forma de dosis oral simple), y dos horas después de que el meloxicam y el rizatriptan son administrados, el ser humano experimenta mayor alivio a partir de la fotofobia que el ser humano puede haber experimentado dos horas después de recibir la misma cantidad de meloxicam sin el rizatriptan.

25 En algunas modalidades, el meloxicam y el rizatriptan son administrados simultáneamente (por ejemplo, en una forma de dosis simple, como una forma de dosis oral simple), y veinticuatro horas después de que el meloxicam y el rizatriptan son administrados, el ser humano experimenta mayor alivio a partir de la fotofobia que el ser humano pueda haber experimentado veinticuatro horas después de recibir la misma cantidad de meloxicam sin el rizatriptan.

30 En algunas modalidades, el meloxicam y el rizatriptan son administrados simultáneamente (por ejemplo, en una forma de dosis simple, como una forma de dosis oral simple), y dos horas después de que el meloxicam y el rizatriptan son administrados, el ser humano experimenta mayor alivio a partir de la fotofobia que el ser humano pueda haber experimentado dos horas después de recibir la misma cantidad de rizatriptan sin el meloxicam.

35 En algunas modalidades, el meloxicam y el rizatriptan son administrados simultáneamente (por ejemplo, en una forma de dosis simple, como una forma de dosis oral simple), y veinticuatro horas después de que el meloxicam y el rizatriptan son administrados, el ser humano experimenta mayor alivio

a partir de la fotofobia que el ser humano pudiera haber experimentado veinticuatro horas después de recibir la misma cantidad de rizatriptan sin el meloxicam.

En algunas modalidades, el meloxicam y el rizatriptan son administrados simultáneamente (por ejemplo, en una forma de dosis simple, como una forma de dosis oral simple), y dos horas después de que el meloxicam y el rizatriptan son administrados, el ser humano experimenta mayor alivio a partir de la fonofobia que el ser humano pudiera haber experimentado dos horas después de recibir la misma cantidad de meloxicam sin el rizatriptan.

En algunas modalidades, el meloxicam y el rizatriptan son administrados simultáneamente (por ejemplo, en una forma de dosis simple, como una forma de dosis oral simple), y veinticuatro horas después de que el meloxicam y el rizatriptan son administrados, el ser humano experimenta mayor alivio a partir de la fonofobia que el ser humano pudiera haber experimentado veinticuatro horas después de recibir la misma cantidad de meloxicam sin el rizatriptan.

En algunas modalidades, el meloxicam y el rizatriptan son administrados simultáneamente (por ejemplo, en una forma de dosis simple, como una forma de dosis oral simple), y dos horas después el meloxicam y el rizatriptan son administrados, el ser humano experimenta mayor alivio a partir de la fonofobia que el ser humano pudiera haber experimentado dos horas después de recibir la misma cantidad de rizatriptan sin el meloxicam.

En algunas modalidades, el meloxicam y el rizatriptan son administrados simultáneamente (por ejemplo, en una forma de dosis simple, como una forma de dosis oral simple), y veinticuatro horas después de que el meloxicam y el rizatriptan son administrados, el ser humano experimenta mayor alivio a partir de la fonofobia que el ser humano pudiera haber experimentado veinticuatro horas después de recibir la misma cantidad de rizatriptan sin el meloxicam.

En algunas modalidades, el ser humano que recibe la combinación sujeto tiene una historia de respuesta inadecuada a los tratamientos de migraña anterior. Por ejemplo, si el ser humano es preguntado si o ella está libre de dolor dentro de dos horas de tratamiento para la mayoría de los ataques, y dada la opción de contestar “nunca”, “raramente”, “menos de la mitad del tiempo”, o “medio tiempo o más” y el ser humano contesta “nunca”, “raramente” o “menos que la mitad del tiempo” entonces el ser humano ha tenido una respuesta inadecuada para el tratamiento. Similarmente, si el ser humano está siendo preguntado si una dosis de medicamento usualmente libera el dolor de cabeza del ser humano y lo mantiene lejos por al menos 24 horas, y dada la opción de contestar “nunca”, “raramente”, “menos de la mitad del tiempo”, o “mitad del tiempo o más” y que el ser humano conteste “nunca”, “raramente” o “menos de la mitad del tiempo” es que el ser humano ha tenido una respuesta inadecuada al tratamiento.

En algunas modalidades, el ser humano que está recibiendo la combinación sujeto ha indicado que él o ella “nunca” está libre de dolor dentro de dos horas del tratamiento para la mayoría de los ataques. En algunas modalidades, el ser humano que recibe la combinación sujeto ha indicado que él o ella está “raramente” libre de dolor dentro de dos horas de tratamiento para la mayoría de los ataques. En algunas modalidades, el ser humano que recibe la combinación sujeto ha indicado que él o ella está libre

de dolor dentro de dos horas de tratamiento para la mayoría de los ataques “menos de la mitad del tiempo”.

En algunas modalidades, el ser humano que está recibiendo la combinación sujeto ha indicado que una dosis de medicación “nunca” recupera el dolor de cabeza del que responde y mantiene así por al menos 24 horas. En algunas modalidades, el ser humano que recibe la combinación sujeto ha indicado que una dosis de medicamento “raramente” libera del dolor dentro de dos horas de tratamiento para la mayoría de los ataques. En algunas modalidades, el ser humano que recibe la combinación sujeto ha indicado que él o ella está libre de dolor dentro de dos horas de tratamiento para la mayoría de los ataques “menos de la mitad del tiempo”.

En algunas modalidades, el ser humano que está recibiendo la combinación del sujeto tiene una historia de respuesta inadecuada antes a los tratamientos de la migraña como se evalúa por una clasificación media total de menos de 7, menos de 6, menos de 5, menos de 4, menos de 3, menos de 2, 1-2, 2-3, 3-4, 4-5, 5- 6 o 6-7 en el cuestionario de optimización del tratamiento de migraña (mTOQ-4). En algunas modalidades, el ser humano que ha tenido antes uso de triptano anterior recibe la combinación del sujeto, como una combinación que comprende meloxicam y rizatriptan.

En algunas modalidades, el ser humano que recibe la combinación del sujeto, como una combinación que comprende meloxicam y rizatriptan, tiene migraña y puede tener una historia de respuesta inadecuada antes a los tratamientos de migraña. En algunas modalidades, el ser humano que tiene migraña no tiene dolores de cabeza de glomérulo u otros tipos de migrañas. En algunas modalidades, el ser humano que tiene migraña no tiene dolor de cabeza diario crónico. En algunas modalidades, el ser humano que tiene migraña no tiene más de 15, 15-20, 20-25, 25-28, 28-30, o 30-31 ni días de dolor de cabeza de migraña por mes. En algunas modalidades, el ser humano que tiene migraña no tiene una historia de enfermedad cardiovascular significativo. En algunas modalidades, el ser humano que tiene migraña no tiene hipertensión no controlada.

En algunas modalidades, la forma de dosis puede ser también administrada para liberar dolor de artritis. En algunas modalidades la forma de dosis puede ser administrada para liberar otros signos y/o síntomas de artritis. Ejemplos de artritis incluyen, pero no se limitan a, artritis reumatoide, artritis reumatoide juvenil (particular y curso poliarticular), osteoartritis, osteoartritis erosivo, cero negativo (no reumatoide), artropatías, reumatismo no articular, desórdenes periarticulares, espondiloartritis axial, osteoartritis temporal de la cadera, fracturas de aplastamiento vertebral, osteoporosis y artropatías neuropáticas que incluyen pie de Charcot, espondiloartritis axial que incluye espondilitis anquilosante, y síndrome de SAHO. En otras modalidades, el dolor de artritis puede ser crónico o agudo. En algunas modalidades, la forma de dosis puede ser administrada para liberar los signos y/o síntomas de una artritis que incluye, pero no limitada a osteoartritis.

Para algunos métodos, la administración de la forma de dosis puede lograr una reducción en dolor que dura por lo menos aproximadamente 1 hora, dos horas, tres horas, cuatro horas, seis horas, por lo menos aproximadamente ocho horas, aproximadamente 24 horas, o aproximadamente 24 horas. En otras modalidades, la administración de la forma de dosis puede lograr una reducción en dolor que es

observada 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 menos de 15 minutos, en menos de 20 minutos, 30 minutos, en menos de una hora, en menos de dos horas, en menos de tres horas, en aproximadamente 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50 o 60 minutos, u otro periodo de tiempo enlazado por estos intervalos después de la administración de la forma de dosis.

En algunas modalidades, la forma de dosis puede también ser administrada para liberar dolor neuropático, que incluye neuropatía periférica diabética, neuralgia post-herpético, neuralgia trigeminal, monoradiculopatías, dolor de extremidades fantasma, ciática, neuralgia pudendal y dolor central. Otras causas de dolor neuropático pueden incluir, pero no se limita a, dolor relacionado a cáncer, compresión de raíz nerviosa lumbar, daño de la médula espinal, dolor post choque, dolor de esclerosis múltiple central, neuropatía asociada a VIH, y radioterapia o quimioterapia asociada a neuropatía. El dolor neuropático tratado puede ser crónico o agudo.

En algunos métodos, la forma de dosis puede ser administrada para liberar el dolor inflamatorio que incluye dolor musculoesquelético inflamatorio, dolor debido a daño, dolor de artritis y síndrome de dolor regional complejo. En otras modalidades, el dolor inflamatorio puede ser crónico o agudo.

La artritis se refiere a enfermedades inflamatorias de las articulaciones que pueden ser asociadas con dolor. Ejemplos de dolor de artritis incluyen, pero no se limitan a dolor asociado con osteoartritis, osteoartritis erosiva, artritis reumatoide, artritis reumatoide juvenil, artropatías seronegativas (no reumatoides), reumatismo no articular, trastornos periarticulares, artropatías neuropáticas que incluyen pie de Charcot, espondiloartritis axial que incluye espondilitis anquilosante y síndrome de SAPHO. La enfermedad de articulaciones inflamatoria tratada puede ser crónica o aguda.

Para algunos métodos, el meloxicam puede ser administrado para liberar dolor musculoesquelético. Ejemplos de dolor musculoesquelético pueden incluir, pero no se limitan a, dolor de espalda, dolor bajo de la espalda (por ejemplo dolor lumbosacral), dolor de cuello, infecciones, calambres de estómago, tendinitis, epidondilitis, síndrome de túnel carpiano, dolor de articulaciones, fibromialgia, dolor debido a daño, síndrome de Tunnel, dolor asociado con fracturas óseas, esguince, displasia fibrosa, osteogénesis imperfecta, enfermedad ósea de Paget, osteoporosis temporal, y osteoporosis temporal de la cintura. En otras modalidades, el dolor musculoesquelético puede ser crónico o agudo.

Para algunos métodos, la administración de la forma de dosis o la combinación del sujeto puede lograr una reducción en dolor que dura por lo menos aproximadamente una hora, por lo menos aproximadamente dos horas, por lo menos aproximadamente tres horas, por lo menos aproximadamente cuatro horas, por lo menos aproximadamente cinco horas, por lo menos aproximadamente seis horas, por lo menos aproximadamente ocho horas, aproximadamente 8 a aproximadamente 24 horas. En otras modalidades, la administración de la combinación del sujeto puede lograr una reducción en dolor que se observa en 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, en o dentro de aproximadamente 60 minutos, en dos horas o menos, en tres horas o menos, un periodo de tiempo enlazado por estos intervalos, después de la administración de la combinación sujeto.

Un ser humano que es tratado por una enfermedad o afección con las formas de dosis descritas en la presente puede ser de cualquier edad. Por ejemplo la persona puede tener una edad de aproximadamente 10 años a aproximadamente 90 años, aproximadamente 20 años a aproximadamente 80 años, aproximadamente 30 años a aproximadamente 75 años, aproximadamente 40 años a aproximadamente 70 años, aproximadamente 1 año a aproximadamente 16 años, aproximadamente 80 años a aproximadamente 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 enlazado por o entre, estos valores.

En algunas modalidades, un ser humano que es tratado para migraña con las formas de dosis, descritas en la presente, por ejemplo que comprende meloxicam, rizatriptan, SBE β CD, y bicarbonato como bicarbonato sodio, puede ser de 18 años a 65 años de edad, aproximadamente 18-20 años de edad, aproximadamente 20-25 años de edad, aproximadamente 25-30 años de edad, aproximadamente 30-40 años de edad, aproximadamente 40-45 años de edad, aproximadamente 40-50 años de edad, aproximadamente 50-60 años de edad, aproximadamente 60-65 años de edad, o cualquier otra edad en un intervalo enlazado por, o entre, estos valores.

En algunas modalidades, un ser humano que es tratado para migraña con formas de dosis descritas en la presente, como una forma de dosis que comprende meloxicam, rizatriptan, SBE β CD, y un bicarbonato como bicarbonato de sodio, puede ser blanco, negro o americano negro o asiático.

En algunas modalidades, un ser humano que es tratado para una enfermedad o afección con una forma de dosis que comprende meloxicam u otro NSAID que sufre del dolor o afección asociado con el dolor por al menos 1 día, por lo menos una semana, por lo menos 2 semanas, por lo menos 1 mes, por lo menos 6 semanas, por lo menos 2 meses, por lo menos 3 meses, por lo menos 6 meses, o por lo menos 1 año, o cualquier duración en un intervalo enlazado por o entre, estos valores.

En algunas modalidades, un ser humano que es tratado para migraña con una forma de dosis que comprende meloxicam y rizatriptan ha sido diagnosticado de migraña con o sin aura como se define por los criterios ICHD-3 por al menos 3 meses, por al menos 6 meses, por al menos 1 año, por al menos 2 años, aproximadamente 1-2 años, 2-3 años, o más, o por al menos 1 año, o cualquier duración en un intervalo enlazado por o entre, estos valores.

En algunas modalidades, un ser humano tiene un promedio de 2 a 8, 2-3, 3-4, 4-5, 5-6, 6-7 o 7-8 migrañas moderadas a severas por mes.

Una ciclodextrina usada en una forma de dosis con meloxicam puede incluir una ciclodextrina, un derivado de ciclodextrina, y/o una sal del mismo. Un complejo de incluso de meloxicam y ciclodextrina

puede ser más solubles en agua con relación al meloxicam no en complejo. La ciclodextrina puede ser más soluble en agua con relación al meloxicam no en complejo. La ciclodextrina puede ser una ciclodextrina que ocurre en forma natural (por ejemplo, α , β o γ -ciclodextrinas) o una ciclodextrina sintética. En algunas modalidades, alfa-ciclodextrinas, derivados, o sales de los mismos pueden ser usados. Alfa-ciclodextrinas pueden incluir, pero no están limitadas a (2,3,6-tri-O-acetil)-alfa ciclodextrina, (2,3,6-tri-O-metil)-alfa-ciclodextrina, (2,3,6-tri-Octil)-alfa-ciclodextrina, 6-bromo-6-deoxi-alfa-ciclodextrina, 6-yodo-6-deoxi-alfa-ciclodextrina, (6-O-tertbutil-dimetilsilil)-alfa-ciclodextrina, butil-alfa-ciclodextrina, succinil-alfa-ciclodextrina, (2-hidroxipropil)-alfa-ciclodextrina, o combinaciones de los mismos.

En algunas modalidades, las beta-ciclodextrinas, derivados o sales de los mismos pueden ser usados. Beta-ciclodextrinas pueden incluir, pero no están limitadas a, hidroxipropil-beta-ciclodextrina, 6-monodeoxi-6-monoamino-beta-ciclodextrina, glucosil-beta-ciclodextrina, maltosil-beta-ciclodextrina, 6-O-alfa-D-glucosil-beta-ciclodextrina, 6-O-alfa-maltosil-beta-ciclodextrina, 6-azido-6-deoxi-beta-ciclodextrina, (2,3-di-O-acetil-6-O-sulfo)-beta-ciclodextrina, metil-beta-ciclodextrina, dimetil-beta-ciclodextrina (DB β CD), trimetil-beta-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)-beta- ciclodextrina, (2,3,6-tri-O-metil)-beta-ciclodextrina, (2,3,6-tri-acetil)-beta-ciclodextrina, (2,3,6-tri-O-benzoil)- β -ciclodextrina, (2,3,6-tri-O-etil)- β -ciclodextrina, 6-yodo-6-deoxi- β -ciclodextrina, 6-(dimetil-tert-butilsilil)-6-deoxi- β -ciclodextrina, 6-bromo-6-deoxi- 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 -(6-O-t-butildimetilsilil-2,3-di-O-acetil)- β -ciclodextrina, succinil-(2-hidroxipropil)- β -ciclodextrina, (2,6-di-O-etil)- β -ciclodextrina, (2-carboxietil)-beta-ciclodextrina (CME β CD), hidroxietil- β -ciclodextrina (HE β CD), (2-hidroxipropil)-beta-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-tert-butildimetil)-2,3-di-O-acetil)- β -ciclodextrina, succinil- β -ciclodextrina, (2-hidroxisobutil)- β -ciclodextrina, β ciclodextrina aleatoriamente metilada, β -ciclodextrina ramificada, o combinaciones de los mismos.

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

En algunas modalidades los derivados de gamma-ciclodextrinas, o sales de los mismos pueden ser usados. Las gamma-ciclodextrinas incluyen carboximetil-gamma-ciclodextrina, (2,3,6-tri-O-acetil)-gamma-ciclodextrina, (2,3,6-tri-O-metil)-gamma-ciclodextrina, (2,6-di-O-pentil)-gamma-ciclodextrina, 6-(dimetil tert-butilsilil)-6-deoxi-gamma-ciclodextrina, 6-bromo-6-deoxi-gamma-ciclodextrina, 6-yodo-6-deoxi-gamma-dextrina, (6-O-t-butildimetilsilil)-gamma-ciclodextrina, succinil-gamma-ciclodextrina, hidroxipropil-gamma-ciclodextrina (2-hidroxipropil)-gamma-ciclodextrina, acetil-gamma-ciclodextrina, butil-gamma-ciclodextrina, o combinaciones de los mismos.

En algunas modalidades, la forma de dosis puede incluir un bicarbonato, como bicarbonato de sodio, bicarbonato de potasio, bicarbonato de magnesio, bicarbonato de calcio, bicarbonato de amonio, o una combinación de los mismos. Un bicarbonato puede ayudar a incrementar la biodisponibilidad del meloxicam.

En otras modalidades, la forma de dosis puede incluir un carbonato, derivados, o sales de los mismos. Ejemplos de carbonatos pueden incluir carbonato de aluminio, carbonato de amonio, carbonato de bario, carbonato de calcio, carbonato de cobalto (II), carbonato de lantano, carbonato de litio, carbonato de magnesio, carbonato de manganeso (II), carbonato de potasio. Carbonato de sodio, o combinaciones de los mismos.

En algunas modalidades, la biodisponibilidad incrementada de la forma de dosis puede ser lograda al tratar una de estas afecciones por administrar una forma de dosis que comprende una forma de sal del meloxicam, por crear un complejo de inclusión con meloxicam y ciclodextrina, y/o por incluir un bicarbonato. Esto puede permitir que una cantidad molar reducida del meloxicam sea usado como se compara con otras formas de dosis de meloxicam

A menos que se indique de otra forma, cualquier referencia a un compuesto en la presente, como meloxicam o una ciclodextrina, por estructura, nombre o por otros medios, incluye sales aceptables farmacéuticamente, formas sólidas alternadas, como polimorfos, solvatos, hidratos, enantiómeros, tautómeros, formas modificadas de deuterio, o cualquier otras especies químicas que pueden convertir rápidamente a un compuesto descrito en la presente bajo las condiciones en las cuales los compuestos son usados como se describe en la presente.

En algunas modalidades, el uso de una ciclodextrina, un carbonato, o un bicarbonato, pueden mejorar la biodisponibilidad oral de meloxicam por al menos aproximadamente 10%, por al menos aproximadamente 20%, por lo menos aproximadamente 30%, por lo menos aproximadamente 40%, por lo menos aproximadamente 50%, por lo menos aproximadamente 60%, por lo menos aproximadamente 70%, por lo menos aproximadamente 80%, por lo menos aproximadamente 90% hasta aproximadamente 100%, hasta aproximadamente 200%, o cualquier cantidad en un intervalo enlazado por, o entre, estos valores como se compara con la administración de meloxicam solo.

Debido a la biodisponibilidad mejorada, la forma de dosis puede contener, o un sujeto puede recibir, en una base molar, menos del meloxicam que puede de otra forma ser administrado. Por ejemplo, una forma de dosis puede contener, o un mamífero puede recibir, por lo menos aproximadamente 10% mol, por lo menos aproximadamente menos 20% mol, por lo menos aproximadamente menos 30 % mol, por lo menos aproximadamente menos 40 % mol, por lo menos aproximadamente menos 50% mol, por lo menos aproximadamente menos 60% mol, por lo menos aproximadamente menos 70% mol, por lo menos aproximadamente menos 95% mol, o cualquier cantidad en un intervalo enlazado por, o entre, estos valores como puede de otra forma ser administrado de meloxicam.

En otras modalidades, el uso de otros NSAID, opioides, u otros medicamentos de dolor pueden ser reducidos por al menos aproximadamente 5%, por al menos aproximadamente 10%, al menos aproximadamente 15%, al menos aproximadamente 20%, al menos aproximadamente 25%, al menos

aproximadamente 30%, al menos aproximadamente 35%, al menos aproximadamente 40%, al menos aproximadamente 45%, al menos aproximadamente 50%, al menos aproximadamente 60%, al menos aproximadamente 70%, al menos aproximadamente 80% o al menos aproximadamente 90%, hasta aproximadamente 100%, como se compara con el uso de otros NSAIDs, opioides u otros medicamentos de dolor sin administración de meloxicam con ciclodextrina, carbonato, y/o bicarbonato.

En algunas modalidades, una forma de dosis puede contener meloxicam en una cantidad de aproximadamente 1-50 mg; aproximadamente 1-10 mg; aproximadamente 1-5 mg; aproximadamente 10-49 mg; aproximadamente 1-35 mg; aproximadamente 1-25 mg; aproximadamente 1-15 mg; aproximadamente 5-20 mg; aproximadamente 5-10 mg; aproximadamente 5-15 mg; aproximadamente 10-20 mg; aproximadamente 20-30 mg; aproximadamente 30-40 mg; aproximadamente 40-50 mg; aproximadamente 5 mg; aproximadamente 7.5 mg; aproximadamente 10 mg; aproximadamente 15 mg; aproximadamente 30 mg; o cualquier cantidad en un intervalo enlazado por, o entre, cualquiera de estos valores. Estas dosis pueden ser seguras a dosis para administración repetida, como una dosificación en hora una vez a una dosificación diaria única, dosificación diaria dos veces, dosificación una a 12 veces diariamente, hacer 3, 4, 5, o 6 veces diario, etc. En algunas modalidades, el meloxicam puede ser administrado en forma segura 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 o 15 veces, o aproximadamente 3 a aproximadamente 10 veces al día, una vez al día, o menos frecuentemente, como una vez a la semana una cada una vez a la semana, una vez cada dos semanas, una vez al mes, etc.

Para algunas formas de dosis, el meloxicam forma un complejo con la β -ciclodextrina sustituida u otra ciclodextrina la cual puede ser formulada en una forma de dosis sólida. La forma de dosis puede ser adecuada para administración oral. Para algunos complejos de inclusión el meloxicam y ciclodextrina puede también ser disuelta en agua u otro solvente para formar una formulación parental. Sin embargo, las mezclas físicas de meloxicam y la β -ciclodextrina sustituida u otras ciclodextrinas pueden también ser usadas en formas de dosis orales o parentales.

La formación de un complejo de inclusión de meloxicam y una ciclodextrina puede ayudar a mejorar las propiedades de una forma de dosis. Para algunos complejos la inclusión, el meloxicam y la ciclodextrina (por ejemplo, SBE β CD) puede tener una proporción molar de aproximadamente 0.5-2 (una proporción molar de 0.5 es 0.5 moles de meloxicam a 1 mol de ciclodextrina), aproximadamente 0.5-0.7, aproximadamente 0.6-0.8, aproximadamente 0.7-0.9, aproximadamente 0.9-1.1, aproximadamente 1-1.2, aproximadamente 1.1-1.3, aproximadamente 1.2-1.4, aproximadamente 1.3-1.5, 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 0.8-1.2, aproximadamente 1, o cualquier proporción en un intervalo enlazado por cualquiera de estos valores.

Para algunas formas de dosis, una ciclodextrina [por ejemplo, SBE β CD] puede ser empleado en una proporción en peso al meloxicam dentro del intervalo de aproximadamente 1-1000 (por ejemplo 1 gramo de ciclodextrina por 1 gramo de meloxicam es una proporción en peso de 1); aproximadamente 1-20; aproximadamente 1-10; aproximadamente 1-15; aproximadamente 2-4, aproximadamente 3-5, aproximadamente 4-6, aproximadamente 5-7, aproximadamente 6-8, aproximadamente 7-9,

aproximadamente 8-10, o cualquier proporción en peso en el intervalo enlazado por, o entre, cualquiera de estos valores. Para algunas formas de dosis, una ciclodextrina (por ejemplo SBE β CD) pueden ser empleados en una proporción en peso al meloxicam dentro del intervalo de aproximadamente 0.001-1 (por ejemplo 0.1 g de ciclodextrina per 1 g de meloxicam es una proporción en peso de 0.1); aproximadamente 0.01-1; 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 proporción en peso en un intervalo enlazado por, o entre, cualquiera de estos valores. Cada tipo de ciclodextrina empleado puede tener una proporción diferente.

Para algunas formas de dosis, la ciclodextrina puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 1-200 mg; 25-175 mg; aproximadamente 50-150 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 80-120 mg; aproximadamente 100-120 mg; aproximadamente 100-140 mg; aproximadamente 120-160 mg; aproximadamente 140-180 mg; aproximadamente 30-90 mg; aproximadamente 40-80 mg; aproximadamente 50-70 mg; aproximadamente 55-65 mg, aproximadamente 60-62 mg o cualquier cuenta en un intervalo enlazado por, o entre, cualquiera de estos valores.

Para algunos métodos, el complejo de inclusión de meloxicam y ciclodextrina como una beta-ciclodextrina sustituida es suministrada oralmente (por ejemplo, por tableta, cápsula, elixir, o similares). Otras rutas potenciales de administración incluyen un medio intravenoso, intramuscular, intranasal, parental liofilizado, subcutáneo, transdérmico, transmucosal o a través del medio parental. El meloxicam puede también ser suministrado solo o no en complejo con ciclodextrina.

Algunas formas de dosis 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 200-750 mg; aproximadamente 100-200 mg; 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; aproximadamente 800-900 mg; aproximadamente 150-650 mg; aproximadamente 350-850 mg; o cualquier cantidad en un intervalo enlazado por, o entre cualquiera de estos valores.

Algunas formas de dosis contienen un carbonato en cantidad de aproximadamente 1-1000 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 200-800 mg; aproximadamente 500-1000 mg; aproximadamente 300-700 mg; aproximadamente 400-600 mg; aproximadamente 50-250 mg; aproximadamente 250-750 mg; aproximadamente 100-200 mg; aproximadamente 200-300 mg; aproximadamente 300-400 mg; aproximadamente 400-500 mg; aproximadamente 500-600 mg; aproximadamente 600-700 mg; aproximadamente 700-800 mg; aproximadamente 800-900 mg; aproximadamente 150-650 mg; aproximadamente 350-850 mg; o cualquier cantidad en un intervalo enlazado por, o entre, cualquiera de estos valores.

En algunas modalidades, la dosis diaria de meloxicam (por ejemplo, una dosis oral, una dosis parental, etc.) es aproximadamente 2-5 mg; aproximadamente 2-6 mg; aproximadamente 2-7mg; 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 5-10 mg, aproximadamente 10-15 mg, aproximadamente 15-20 mg, aproximadamente 20-25 mg, aproximadamente 25-30 mg, aproximadamente 30-35, o cualquier cantidad en un intervalo enlazado por cualquiera de estos valores.

En algunas modalidades, la dosis semanal de meloxicam (por ejemplo, una dosis oral) es 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; 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; o cualquier cantidad en un intervalo enlazado por, o entre, cualquiera de estos valores. La dosis semanal puede ser dada como una dosis sencilla, dada una vez durante la semana, o puede ser dada en 2, 3, 4, 5, 6, o 7 dosis individuales durante la semana.

En algunas modalidades, la dosis mensual de meloxicam (por ejemplo, una dosis oral), o una dosis administrada sobre un periodo de un mes, es 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 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; aproximadamente 280-320 mg; aproximadamente 320-360 mg; aproximadamente 360-400 mg; a 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; o cualquier dosis mensual en un intervalo enlazado por o entre, cualquiera de estos valores. Una dosis mensual puede ser dada como una dosis simple, o como dos o más dosis individuales administradas durante el mes. En algunas modalidades, la dosis mensual es administrada en 2 o 3 dosis bisemanales. En algunas modalidades, la dosis mensual es administrada en 4 o 5 dosis semanales. En algunas modalidades, la dosis mensual es administrada en 28 a 31 dosis diarias, o en 56 a 62 dosis diaria o más. En algunas modalidades, la dosis mensual es administrada en 5 a 15 dosis individuales durante el mes. La dosis mensual puede ser administrada por solamente un mes, o puede ser administrada repetidamente por dos o más meses.

En otras modalidades, la forma de dosis puede ser administrada semanalmente por aproximadamente uno, dos, tres, cuatro o más semanas consecutivas, cada otra semana o bisemanalmente, o una vez cada tres semanas. Este régimen puede ser repetido una vez semanalmente, dos veces al mes, tres veces al mes, una vez mensualmente, una vez cada dos meses, una vez cada tres meses, o como se dirige por un profesional médico.

En ciertas modalidades, la composición farmacéutica resulta en biodisponibilidad incrementada (por ejemplo, T_{max} reducida, C_{max} incrementada, AUC incrementada, etc.) del meloxicam a partir de la forma de dosis como se compara con una forma de dosis que contiene meloxicam pero no que contiene una ciclodextrina, un inhibidor de ácido, o un agente amortiguante (como un bicarbonato). En algunas modalidades, la biodisponibilidad del meloxicam incrementará con dosificación múltiple. Por ejemplo, la biodisponibilidad de meloxicam en la forma de dosis puede incrementar después de aproximadamente 1-10 días de dosificación; aproximadamente 2-6 días de dosificación; aproximadamente 3-5 días de dosificación; aproximadamente 4-6 días de dosificación; aproximadamente 5-8 días de dosificación; aproximadamente 5 días de dosificación; aproximadamente 6 días de dosificación; aproximadamente 7 días de dosificación; aproximadamente 8 días de dosificación; aproximadamente 10 días de dosificación; aproximadamente 15 días de dosificación; o tiempo en cualquier intervalo por, o entre, cualquiera de estos valores; como se compara con la biodisponibilidad de meloxicam en una forma de dosis que no contiene una ciclodextrina, un inhibidor de ácido, o un agente amortiguador (como un bicarbonato).

Algunas de las formas de dosis pueden resultar en un intervalo deseado para un área bajo la curva de concentración de plasma (AUC) de meloxicam. Por ejemplo, la dosis con meloxicam puede resultar en un AUC de meloxicam de aproximadamente 1-150 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$; aproximadamente 10-30 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$; aproximadamente 20-40 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$; aproximadamente 30-50 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$; aproximadamente 40-60 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$; aproximadamente 50-70 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$; aproximadamente 60-80 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$; aproximadamente 70-90 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$; aproximadamente 80-100 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$; aproximadamente 10-100 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$; aproximadamente 50-150 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$; aproximadamente 25-125 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$; aproximadamente 75-150 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$; aproximadamente

20-50 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$; aproximadamente 40-70 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$; aproximadamente 60-90 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$; aproximadamente 80-110 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$; aproximadamente 100-130 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$; aproximadamente 120-150 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$; o cualquier AUC en un intervalo enlazado por, o entre, cualquiera de estos valores.

A menos que se indique de otra forma, la AUC se refiere a la AUC calculada para la última concentración medida (AUC_{0-t}), como, sobre un periodo de 6 horas (AUC_{0-6}) sobre un periodo de 12 horas (AUC_{0-12}), sobre un periodo de 24 horas (AUC_{0-24}), o extrapolado para infinidad ($\text{AUC}_{0-\text{inf}}$).

En el ejemplo 3 posterior, la AUC_{0-24} de meloxicam en seres humanos para una forma de dosis oral que contiene bicarbonato de sodio y sulfobutiléter β -ciclodextrina (SBE β CD) es aproximadamente 27 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$. Esta forma de dosis contiene 15 mg de meloxicam.

Las dosis intramusculares e IV de 15 mg proporcionan también una AUC_{0-24} de meloxicam en seres humanos que es aproximadamente 27 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$. La AUC de meloxicam es creída para ser aproximadamente una dosis proporcional. Como para esta forma de dosis oral, o de una forma de dosis IV o intramuscular, una dosis de meloxicam de, por ejemplo, aproximadamente 17 mg a aproximadamente 30 mg puede ser esperado para resultar en una AUC_{0-24} de meloxicam de aproximadamente 30-50 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$.

Para algunas afecciones de dolor agudo, como la migraña y otros tipos de dolor de cabeza, la AUC para un periodo corto después de la administración oral, como una AUC medida sobre 6 horas (o AUC_{0-6}) puede ser de interés particular. Por ejemplo, algunas formas de dosis pueden resultar en una AUC_{0-6} de por lo menos aproximadamente 6 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$; por lo menos aproximadamente 7 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$; por lo menos aproximadamente 8 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$; por lo menos aproximadamente 9 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$; aproximadamente 6-10 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$; aproximadamente 7-11 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$; aproximadamente 8-12 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$; aproximadamente 9-13 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$; o cualquier AUC en un intervalo enlazado por o entre, cualquiera de estos valores.

En algunas modalidades, la forma de dosis puede resultar en una C_{max} de meloxicam 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 1800-2000 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 ng/mL-2500 ng/mL: aproximadamente 2500-3000 ng/mL; o cualquiera de C_{max} en un intervalo enlazado por, o entre, cualquiera de esos evento.

Por ejemplo, un método descrito en la presente puede reducir la T_{max} de meloxicam. En algunas modalidades, el método puede incluir tratar un paciente para lograr la T_{max} de meloxicam 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 1-10 horas; aproximadamente 2-9 horas; aproximadamente 3-7 horas, aproximadamente 4-6 horas; aproximadamente 1-5 horas; aproximadamente 2-7 horas; aproximadamente 3-8 horas; aproximadamente 4-9 horas; aproximadamente 1-4 horas; aproximadamente 2-5 horas; aproximadamente 3-6 horas; aproximadamente 4-7 horas; aproximadamente 5-8 horas; aproximadamente 6-9 horas; aproximadamente 7-10 horas; después de la administración o cualquiera T_{max} en un intervalo enlazado por, o entre, cualquiera de estos valores.

En algunas modalidades, una forma de dosis oral puede tener una T_{max} de meloxicam que es más corta que lo que puede ser logrado por administrar meloxicam por inyección intramuscular. En algunas modalidades, una forma de dosis oral puede tener una T_{max} de meloxicam que es más corta o puede incrementar los niveles en plasma de meloxicam en una proporción más rápida, por un factor de por lo 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 1.5-1000, 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, aproximadamente 20-100, o por un factor en un intervalo enlazado por cualquiera de estos valores.

En algunas modalidades, una forma de dosis que comprende meloxicam puede resultar en una concentración en plasma de meloxicam en 12 horas que es 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 2.5-2.7 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 en plasma en un intervalo enlazado por, o entre, cualquiera de estos valores.

En algunas modalidades, el meloxicam es administrado en una dosis que resulta en un nivel en plasma de meloxicam (como una C_{avg} o nivel en plasma 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 $\mu\text{g/mL}$; 2aproximadamente 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 de nivel en plasma de meloxicam en un intervalo enlazado por, o entre, cualquiera de estos valores.

La administración de una forma de dosis descrita en la presente puede resultar en un tiempo disminuido para la concentración en plasma terapéutico de meloxicam. La concentración en plasma terapéutica es la C_{avg} para una dosis de 15 mg de meloxicam Mobic®. En algunas modalidades, el tiempo para la concentración terapéutica en plasma de meloxicam (T_{thera}) es aproximadamente 10-30 minutos, aproximadamente 10-15 minutos, aproximadamente 15-20 minutos, aproximadamente 20-25 minutos, aproximadamente 25-30 minutos, aproximadamente 10-20 minutos, aproximadamente 20-30 minutos, aproximadamente 16-18 minutos, o aproximadamente 17 minutos.

Un método descrito en la presente puede reducir la T_{max} de rizatriptan. Por ejemplo, el método puede lograr una T_{max} de rizatriptan en el paciente dentro de aproximadamente 50 minutos; dentro de aproximadamente 60 minutos; dentro de aproximadamente 70 minutos; dentro de aproximadamente 80 minutos; o dentro de aproximadamente 90 minutos; en aproximadamente 40-60 minutos, en aproximadamente 40-45 minutos, en aproximadamente 45-50 minutos, en aproximadamente 50-55 minutos, o aproximadamente 55-60 minutos después de la administración, o cualquier T_{max} en un intervalo enlazado por cualquiera de estos valores.

En algunas modalidades, el meloxicam y el rizatriptan son administrados simultáneamente (por ejemplo, en una forma de dosis simple, como una forma de dosis oral simple), y dos horas después de

que el meloxicam y el rizatriptan son administrados, el ser humano experimenta mayor alivio de alodinia que si el ser humano pudiera haber experimentado dos horas después de recibir la misma cantidad de meloxicam sin el rizatriptan.

En algunas modalidades, el meloxicam y el rizatriptan son administrados simultáneamente (por ejemplo, en una forma de dosis simple, como una forma de dosis oral simple), y veinticuatro horas después de que el meloxicam y el rizatriptan son administrados, el ser humano experimenta mayor alivio a partir de la alodinia que el ser humano pudiera haber experimentado veinticuatro horas después de recibir la misma cantidad de rizatriptan sin el meloxicam.

En algunas modalidades, el meloxicam y el rizatriptan son administrados simultáneamente (por ejemplo, en una forma de dosis simple, como una forma de dosis oral simple), y dos horas después de que el meloxicam y el rizatriptan son administrados, el ser humano experimenta mayor alivio a partir de la alodinia que si el ser humano pudiera haber experimentado dos horas después de recibir la misma cantidad de rizatriptan sin el meloxicam.

En algunas modalidades, el meloxicam y el rizatriptan son administrados simultáneamente (por ejemplo en una forma de dosis simple, como una forma de dosis oral simple) y veinticuatro horas después de que el meloxicam y el rizatriptan son administrados, el ser humano experimenta mayor alivio a partir de la alodinia que si el ser humano pudiera haber experimentado veinticuatro horas después de recibir la misma cantidad de rizatriptan sin el meloxicam.

Una modalidad es un método para reducir el riesgo de efectos laterales gastrointestinales en gente tomando los NSAID para la alivio de dolor y para otras afecciones, particularmente durante el tratamiento crónico, y mejorar la biodisponibilidad del NSAID. En una modalidad, el método implica la administración de un producto que combina; a) un agente que incrementa activamente el pH intragástrico; y b) un NSAID que se formula con una ciclodextrina. En otra modalidad, el método implica la administración de un producto que combina: a) un agente que incrementa activamente el pH intragástrico; b) un NSAID que se formula con una ciclodextrina; y c) un agente amortiguante. Cada acción corta o larga de inhibidores de ácido puede ser usada efectivamente en las formas de dosis. Este método tiene el beneficio agregado de ser capaz de proteger a los pacientes a partir de otros ulcerógenos gastrointestinales cuyo efecto puede de otra forma ser incrementado por la alteración de prostaglandinas gastroprotectoras, debido a la terapia de NSAID.

La formulación de meloxicam en una forma parental acuosa puede incluir un amortiguador para ajustar el pH de una formulación acuosa, dentro de un intervalo de aproximadamente 2 a aproximadamente 5; aproximadamente 3.5 a aproximadamente 5; aproximadamente 5 a aproximadamente 11; aproximadamente 6 a aproximadamente 9; aproximadamente 6 a aproximadamente 8; aproximadamente 6 a aproximadamente 7; o cualquier otro pH en un intervalo enlazado por, o entre, cualquiera de estos valores. La formulación de meloxicam en una forma oral puede incluir un amortiguador para ajustar el pH del fluido estomacal dentro de un intervalo de aproximadamente 2 a aproximadamente 5; aproximadamente 3.5 a aproximadamente 5; aproximadamente 5 a aproximadamente 11; aproximadamente 6 a aproximadamente 9;

aproximadamente 6 a aproximadamente 8; aproximadamente 6 a aproximadamente 7; o cualquier otro pH en un intervalo enlazado por, o entre cualquiera de estos números. Ejemplos de amortiguadores adecuados para uso en la presente incluyen amortiguadores de sulfato, amortiguadores de fosfato, amortiguadores de borato, amortiguadores de carbonato, amortiguadores de citrato, etc.

En algunas modalidades, la forma de dosis puede ser formulada para administración oral, por ejemplo, con un diluyente inerte o con un portador comestible, o puede ser encerrado en cápsulas de gelatina de cubierta dura o suave, comprimidos en tabletas, o incorporados directamente con el alimento de la dieta. Para la administración terapéutica oral, el activo puede ser incorporado con un excipiente y usado en la forma de tabletas ingeribles, tabletas bucales, tabletas recubiertas, troches, cápsulas, elixires, dispersiones, suspensiones, soluciones, jarabes, waffles, parches y similares.

Las tabletas, troches, píldoras, cápsulas y similares pueden también contener uno o más de los siguientes: un aglutinante como tragacanto de goma, acacia, almidón de maíz o gelatina; un excipiente, como un fosfato dicálcico; un agente desintegrante como almidón de maíz, almidón de papa, ácido algínico y similares; un lubricante como estearato de magnesio; un agente edulcorante como sacarosa, lactosa o sacarina; o un agente saborizante como menta, aceite de gaulteria o saborizante de cereza. Cuando la forma de dosis de unidad es una cápsula, puede contener, además de los materiales del tipo anterior, un portador líquido. Varios otros materiales pueden estar presentes como recubrimiento, por ejemplo, las tabletas, píldoras, o cápsulas pueden ser recubiertas con shellac, azúcar o ambos. Un jarabe o elixir puede contener el compuesto activo, sacarosa como un agente edulcorante, metilo y propilparabenos como conservadores, un tinte y saborizante, como sabor a cereza o naranja. Puede ser deseable que el material esté en una forma de dosis o composición farmacéutica para ser farmacéuticamente puro y sustancialmente no tóxico en las cantidades empleadas.

Algunas composiciones o formas de dosis pueden ser un líquido, o pueden comprender una fase sólida dispersada en un líquido.

La forma de dosis puede además comprender un segundo agente activo terapéuticamente, como un inhibidor de ácido o un analgésico.

En algunas modalidades, la forma de dosis puede además comprender un inhibidor de ácido presente en una cantidad efectiva para incrementar el pH gástrico de un paciente a por lo menos 2, a por lo menos 2.5, a por lo menos 3, a por lo menos 3.5, a por lo menos 4, y más a por lo menos 5, cuando una o más formas de dosis de unidad son administradas. El término "inhibidor ácido" se refiere a agentes que inhiben la secreción del ácido gástrico e incrementan el pH gástrico. Los bloqueadores de H₂ específicos, también se refieren a antagonistas de H₂ o bloqueadores o antagonistas de H₂ de histamina, los que pueden ser usados incluyen pero no se limitan a cimetidina, ranitidina, ebrotidina, pabutidina, ebrotidina pabutidina, lafutidina, loxtidina, famotidina, o combinaciones de los mismos.

Otros agentes que pueden ser usados efectivamente como inhibidores de ácido son los inhibidores de bomba de protones como omeprazol, esomeprazol, pantoprazol, lansoprazol, dexlansoprazol, rabeprazol, pariprazol, leminoprazol y tenatoprazol. En algunas modalidades la dosis diaria del inhibidor ácido es aproximadamente 1-200 mg, aproximadamente 1-100 mg, aproximadamente

1-50, aproximadamente 40-80 mg, aproximadamente 5-50 mg, aproximadamente 20-40 mg, aproximadamente 10-50, 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 enlazado por, o entre, cualquiera de estos valores.

5 Ejemplos de inhibidores de bomba de protones particulares incluyen esomeprazol, presentes en formas de dosis de unidad en una cantidad de entre 5 mg y 50 mg; omeprazol, presentes en formas de dosis de unidad en una cantidad de entre 5 mg y 50 mg; lansoprazol, presentes en formas de una dosis de unidad en una cantidad de entre 5 mg y 150 mg (y preferentemente entre 5 mg y 30 mg); y pantoprazol, presentes en formas de dosis de unidad en una cantidad de entre 10 mg y 200 mg. En
10 algunas modalidades, el inhibidor de bomba de protones está presente en la forma de dosis en una cantidad de aproximadamente 10-30 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 una clase más nueva de inhibidor de ácido ha sido desarrollado lo cual compete con potasio en la bomba de ácidos. Los
15 compuestos en esta clase han sido referidos como "inhibidores de bomba de protones reversibles" o "antagonistas de bomba de ácidos" y pueden también ser usados. Los ejemplos incluyen AZD-0865, AR-H047108, CS-526, pumaprazol, revaprazan y soraprazan (ver WO9605177 y WO9605199). Otros compuestos en este grupo son H-335/25 (AstraZeneca, archivo de diálogo 128, número de acceso 020806); Sch-28080 (Schering Plough, Archivo de diálogo 128, número de acceso 009663); Sch-32651
20 (Schering Plough, archivo de Dialog 128, número de acceso 006883) y SK&F-96067 (CAS número de registro 115607-61-9).

El segundo agente activo terapéuticamente puede incluir un analgésico como un segundo fármaco antiinflamatorio no esterooidal, un opioide, un esteroide, un triptano, etc. En algunas modalidades, la forma de dosis o tratamiento también comprende además administrar un segundo fármaco anti-
25 inflamatorio no esterooidal en una cantidad efectiva para reducir o eliminar dolor o inflamación. El NSAID puede incluir, pero no se limita a, celecoxib, rofecoxib, lumiracoxib, valdecoxib, parecoxib, etoricoxib, CS-502, JTE-522, L-745,337, NS398, aspirina, acetaminofen (considerado para ser un NSAID para los propósitos de la presente descripción), ibuprofen, flurbiprofen, cetoprofen, naproxen, oxaproxin, etodolac, indometacina, ketorolac, lornoxicam, meloxicam, piroxicam, droxicam, tenoxicam, nabumetona,
30 diclofenac, meclofenamato, ácido mefenámico, diflunisal, sulindac, tolmetin, fenoprofen, suprofen, benoxaprofen, aceclofenac, ácido tolfenámico, oxifenbutazona, azapropazona, fenilbutazona, o combinaciones de los mismos. Será entendido que, para los propósitos de la presente descripción, la referencia a un inhibidor ácido, NSAID, o agente analgésico incluirá todas las formas comunes de este compuesto y en particular, sus sales aceptables farmacéuticamente. Las cantidades de NSAIDs las
35 cuales son terapéuticamente efectivas pueden ser menores en las modalidades actuales que de otra forma puedan ser encontradas en la práctica debido a la interacción cinética positiva potencial y la

absorción de NSAID en la presencia de un inhibidor de ácido, o en la presencia de un agente amortiguante.

En otras modalidades, la forma de dosis o tratamiento puede además comprender administrar un opioide en una cantidad efectiva para reducir o eliminar dolor o 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, lefetaina, levacetilmetadol, levometorfano, levorfanol, loperamida, meperidina, meptazinol, metadona, metilmorfina, morfina, nalbupina, nalmeveno, naloxona, naltrexona, nicomorfina, ohmefentanilo, oripavina, oxicodona, oxímorfona, PEPAP, paramorfina, pentazocina, fenazocina, piritramida, prodina, remifentanilo, sufentanilo, tapentadol, tilidina, tramadol o combinaciones de los mismos.

Los triptanos útiles pueden incluir sumatriptano, rizatriptan, naratriptano, electriptan, donitriptan, almotriptan, frovatriptan, alvitriptan, zolmatriptan, etc. En algunas modalidades, el triptano comprende rizatriptán. En algunas modalidades, la forma de dosis puede contener 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 9-14 mg, aproximadamente 10-15 mg, aproximadamente 15-20 mg, o aproximadamente 20-30 mg, del triptano, como rizatriptán, o cualquier cantidad en un intervalo enlazado por cualquiera de estos valores.

En algunas modalidades, una forma de dosis que comprende la combinación sujeto puede contener rizatriptán en una cantidad de aproximadamente 1-50 mg; aproximadamente 1-10 mg; aproximadamente 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; aproximadamente 3-7 mg; aproximadamente 4-8 mg; aproximadamente 5-10 mg; aproximadamente 6-11 mg; aproximadamente 7-12 mg; aproximadamente 8-13; 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; 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 enlazado por, o entre, cualquiera de estos valores.

Para migrañas agudas, la cantidad del meloxicam y/o rizatriptan en una dosis simple, o el AUC del meloxicam y/o rizatriptán asociado con una dosis simple, es de interés particular. Por ejemplo, después de una dosis simple, los síntomas pueden ser liberados por un periodo de tiempo extendido, de

tal forma que, en el término corto, las dosis repetidas no pueden ser necesarias. Para las afecciones continuas, que incluyen síntomas de migraña más crónicos, continuos, o frecuente, diario, semanalmente, o dosis semanales puede ser de interés particular.

Para cualesquiera cantidades de rizatriptán descrito en la presente, las formas de sales de rizatriptán pueden estar presentes en las cantidades descritas anteriormente, o cantidades que son equivalentes molares a estas cantidades para la base libre de rizatriptán. Por ejemplo, asumiendo que el peso molecular de la base libre de rizatriptán es 269.3 g/moles, 10 mg de rizatriptán es 37.1 mmoles de rizatriptán. De esta forma, un equivalente molar de 10 mg de base libre de rizatriptán puede ser la masa de 37.1 mmoles de esa forma de sal. Por ejemplo, la sal de benzoato (peso molecular=391.2 g/moles), el equivalente molar de 10 mg de la base libre (o 37.1 mmoles), puede ser 14.5 mg. Estas dosis pueden ser seguras para la administración repetida, como 1, 2, 3, o 4 veces al día, o repetidos 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, 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.

Una composición farmacéutica puede estar en la forma de una tableta o cápsula que tiene: (a) el inhibidor ácido; y/o (b) un agente amortiguante; y (c) el fármaco anti-inflamatorio no esteroide (NSAI) presente en una cantidad efectiva; y (c) el fármaco anti-inflamatorio no esteroide (NSAID) presente en una cantidad efectiva para reducir o eliminar el dolor o inflamación en un paciente ante administración de una o más de las formas de dosis de unidad. Los componentes de la composición farmacéutica pueden estar en una forma de alivio inmediata o extendida individualmente o en total.

El término “forma de dosis de unidad” como se usa en la presente se refiere a una entidad simple para administración de fármacos. Por ejemplo, una tableta o cápsula simple que combina tanto un inhibidor ácido y el NSAID puede ser una forma de dosis de unidad. Una “forma de dosis de unidad” (o “forma de dosis de unidad”) puede también ser referida como “forma de dosis fija” (o “forma de dosis fija”), o “combinación de dosis fija” (o “combinación de dosis fija”) y son de otra forma intercambiables. En una modalidad, la forma de dosis de unidad es una tableta multiestratificada.

En otra modalidad, la forma de dosis unitaria es adecuada para administración oral a un paciente. En aún otra modalidad, la forma de dosis de unidad es una tableta. En todavía otra modalidad, la forma de dosis de unidad es una tableta multiestratificada que comprende un núcleo simple y una o más capas fuera del núcleo.

Algunas formas de dosis pueden comprender una primera capa que comprende meloxicam, un SBE β CD, y un bicarbonato; y una segunda capa que comprende un segundo agente activo terapéuticamente y un bicarbonato.

La primera capa puede contener, por ejemplo, cualquier cantidad de meloxicam en uno de los intervalos citados anteriormente. Por ejemplo, todos los meloxicam en la forma de dosis pueden estar presente en la primera capa. La segunda capa puede contener todo el segundo agente activo terapéuticamente, de tal forma que cualquier cantidad en los intervalos descritos anteriormente con respecto al segundo agente activo terapéuticamente pueda aplicar a la segunda capa.

5 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, como bicarbonato de sodio, o cualquier cantidad del bicarbonato en un intervalo enlazado por cualquiera de estos valores.

10 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, como bicarbonato de sodio, o cualquier cantidad del bicarbonato en un intervalo enlazado por cualquiera de estos valores.

15 En algunas modalidades, la composición farmacéutica puede tener una cantidad efectiva de meloxicam, una ciclodextrina, y un carbonato o bicarbonato para incrementar la biodisponibilidad de meloxicam. En otras modalidades, la composición farmacéutica puede tener una cantidad efectiva de meloxicam, sulfobutiléter- β -ciclodextrina (SBE β CD), y bicarbonato de sodio para incrementar la biodisponibilidad de meloxicam o reducir la T_{max} de meloxicam.

20 Algunas formas de dosis orales pueden tener recubrimientos entéricos o recubrimientos de película. En algunas modalidades, una forma de dosis puede comprender una tableta o una capsula que tiene un recubrimiento entérico. En algunas modalidades, una forma de dosis puede comprender una tableta o una cápsula que tiene un recubrimiento entérico.

Una modalidad de la presente descripción es dirigida a una composición farmacéutica en forma de dosis de unidad adecuada para administración a un paciente, que comprende:

- (a) esomeprazol, lo cual puede o no puede estar rodeado por un recubrimiento entérico;
- 25 (b) bicarbonato de sodio o potasio y/o carbonato de sodio o potasio; y
- (c) meloxicam, lo cual puede o no puede ser formulado con una ciclodextrina, y lo cual puede o no puede estar rodeado por un recubrimiento entérico.

30 Una modalidad de la presente descripción es dirigida a una composición farmacéutica en una forma de dosis de unidad adecuada para administración a un paciente para tratar una enfermedad, una afección, o trastorno, como migraña, que comprende:

- (1) un complejo de inclusión de un meloxicam y una sulfobutil éter β -ciclodextrina (SBE β CD);
- (2) Un bicarbonato, como bicarbonato sódico o bicarbonato potásico; y
- (3) Un triptano, como rizatriptan.

35 En ciertas modalidades, la composición farmacéutica resulta en alivio más rápida o disolución del meloxicam a partir de la forma de dosis como se compara con una forma de dosis que contiene meloxicam pero que no contiene el inhibidor de ácido, o que no contiene el agente amortiguador.

Una forma de dosis que comprende una combinación de rizatriptan y meloxicam (una “combinación sujeto”) puede ser usada para tratar la migraña. La combinación sujeto puede ser usada para el tratamiento agudo de migraña. La combinación sujeto puede proporcionar sustancialmente mayor y más alivio de dolor de migraña sostenida comparada con el rizatriptan, meloxicam o placebo. La combinación sujeto puede proporcionar alivio rápido de dolor de migraña. La combinación sujeto puede reducir significativamente el uso de medicamento de rescate comparada con el rizatriptan, meloxicam y placebo. Los pacientes con migraña que son tratados con una combinación de rizatriptan y meloxicam descritos en la presente pueden tener una historia de respuesta inadecuada a los tratamientos agudos anteriores. Los pacientes con migraña que son tratados con una combinación de rizatriptan y meloxicam descritos en la presente pueden tener alodinia. Los pacientes con migraña que son tratados con una combinación de rizatriptan y meloxicam descritos en la presente pueden tener intensidad de dolor severo. Los pacientes con migraña que son tratados con una combinación de rizatriptan y meloxicam descritos en la presente pueden tener obesidad. Los pacientes con migraña que son tratados con una combinación de rizatriptan y meloxicam descritos en la presente pueden tener migraña por la mañana. Los pacientes con migraña que son tratados con una combinación de rizatriptan y meloxicam descritos en la presente pueden tener una clasificación media del cuestionario de optimización de tratamiento de migraña (mTOQ-4) de menos de 7, como 1-2, 2-3 3-4, 4-5, 5-6 o 6-7. Los pacientes con migraña que son tratados con una combinación de rizatriptan y meloxicam descritos en la presente pueden tener alodinia, dolor de intensidad severa, obesidad, migraña por la mañana, una clasificación media total de mTOQ-4 de menos de 7 y una historia de respuesta inadecuada a antes a los tratamientos agudos. Una forma de dosis que comprende una combinación de rizatriptan y meloxicam descrito en la presente es seguro y bien tolerado en los pacientes con migraña que son tratados.

Una forma de dosis que comprende una combinación de rizatriptan y meloxicam descrita en la presente puede proporcionar alivio rápido de dolor de migraña en menos de 15 minutos, aproximadamente 15 minutos, menos de 30 minutos, 15-30 minutos, menos de 1 hora, 0.5-0.75 horas, o 0.75-1 hora post dosis. La combinación de rizatriptan y meloxicam descritos en la presente pueden proporcionar alivio de dolor de migraña que es numéricamente mayor que el rizatriptan en menos de 15 minutos, aproximadamente 5 minutos, aproximadamente 5-10 minutos, aproximadamente 10-15 minutos, aproximadamente 10-15 minutos aproximadamente 15 minutos, aproximadamente 15-30 minutos, aproximadamente 30-45 minutos, aproximadamente 45-60 minutos, aproximadamente 1-1.5 horas, aproximadamente 1.5-2 horas, aproximadamente 2- 2.5 horas, aproximadamente 2.5-3 horas, aproximadamente 3-3.5 horas, aproximadamente 3.5-4 horas, aproximadamente 4-5 horas, aproximadamente 5-6 horas, aproximadamente 6-8 horas, aproximadamente 8-10 horas, aproximadamente 10-12 horas, aproximadamente 12-24 horas, aproximadamente 24-48 horas, o más post dosis. El porcentaje de pacientes de migraña que reportan alivio de dolor con el tratamiento de una combinación de rizatriptan y meloxicam descritos en la presente puede ser 1-100%, 3-100%, 4-100%, 5-100%, 3-5%, 5-10%, 10-20%, 20-30%, 30-40%, 40-50%, 50-60%, 60-70%, 70-80%, 80-90%, 90-95% o 95-100%.

Los pacientes con migraña que reciben una forma de dosis que comprende una combinación de rizatriptan y meloxicam descritos en la presente ("combinación sujeto") puede lograr libertad de dolor en menos de 2 horas, aproximadamente 2 horas, aproximadamente 2-3 horas, aproximadamente 3-4 horas, aproximadamente 4-6 horas, aproximadamente 6-8 horas, aproximadamente 8-10 horas, aproximadamente 10-12 horas, aproximadamente 12-16 horas, aproximadamente 16-20 horas, aproximadamente 20-24 horas, aproximadamente 24-30 horas, aproximadamente 30-36 horas, aproximadamente 36-40 horas, aproximadamente 40-44 horas, aproximadamente 44-48 horas, o post-dosis más larga.

El porcentaje de pacientes con migraña que logran libertad de dolor se incrementa sobre el tiempo después de recibir una dosis de una combinación de rizatriptan y meloxicam descritos en la presente. Por ejemplo, en 2 horas post dosis, el porcentaje de pacientes con migraña que logra libertad de dolor puede ser aproximadamente 15-25%, aproximadamente 15-20%, aproximadamente 20%, aproximadamente 20-25%. En una post dosis de 4 horas, el porcentaje de pacientes con migraña que logran libertad de dolor puede ser aproximadamente 30-50%, aproximadamente 30-40%, aproximadamente 40%, aproximadamente 40-45%, aproximadamente 45-47%, aproximadamente 47-50%. En post dosis de 12 horas, el porcentaje de pacientes con migraña que logran libertad de dolor puede ser aproximadamente 45-70%, aproximadamente 45-50%, aproximadamente 50-55%, aproximadamente 55-50%, aproximadamente 56-57%, aproximadamente 60-65%, aproximadamente 65-70%. En post dosis de 16 horas, el porcentaje de pacientes con migraña que logran libertad de dolor puede ser aproximadamente 45-70%, aproximadamente 45-50%, aproximadamente 50-55%, aproximadamente 55-50%, aproximadamente 58-59%, aproximadamente 60-65%, aproximadamente 65-70%. La combinación de rizatriptan y meloxicam descritos en la presente pueden proporcionar mejora significativa sobre el rizatriptan en libertad de dolor en los pacientes con migraña. Debe haber aproximadamente 2-10%, 2-3%, 3-5%, 5-7%, 6-7%, 7-8%, 8-9%, o 9-10% más pacientes con migraña que reciben la combinación de rizatriptan y meloxicam descritos en la presente que logran libertad de dolor que los pacientes con migraña que reciben rizatriptan en 2-16 horas post dosis con una mejora de aproximadamente 10-25%, 10-15%, 14-15, 15-16%, 16-17%, 17-18%, 18-19%, 19-20%, 20-21%, o 21-25%. Por ejemplo, en 4 horas post dosis, si aproximadamente 40% de pacientes con migraña que reciben la combinación sujeto logran libertad de dolor, mientras que 33% de pacientes con migraña reciben rizatriptan logran libertad de dolor, entonces la mejora de la combinación sujeto es aproximadamente 21% $\left[\frac{(40-33)}{33} \times 100\%\right]$. La mejora con la combinación sujeto sobre el meloxicam puede ser más grande que sobre el rizatriptan en pacientes con migraña que logran libertad de dolor. Por ejemplo, la mejora con la combinación sujeto sobre meloxicam en pacientes con migraña que logran libertad de dolor puede ser aproximadamente 25-75%, 25-30%, 27-28%, 28-29%, 40-50%, 50-60%, 55-50%, 60-70%, 65-75%, o 70-75% en post dosis 2-16 horas.

Pudiera haber por lo menos 50%, por lo menos 60%, por lo menos 70%, por lo menos 80%, aproximadamente 70-80%, aproximadamente 80-90%, aproximadamente 90-95%, aproximadamente 80% de pacientes con migraña que reciben la combinación de rizatriptan y meloxicam descritos en la

presente (“combinación sujeto”) que logran libertad de dolor en 2 horas puede mantenerlo a través de 24 horas post dosis. El incremento del número de pacientes con migraña (o mejora) que logra libertad de dolor sostenido de 2-24 horas post dosis de la combinación sujeto puede ser aproximadamente 35-55%, aproximadamente 35-55%, aproximadamente 35-40%, aproximadamente 40-45%, aproximadamente 45-50%, o aproximadamente 50-55% como se compara con administrar rizatriptan. El incremento del número de pacientes con migraña (o mejora) que logran libertad de dolor sostenido de 2-24 horas post dosis de la combinación sujeto puede ser aproximadamente 100-165%, aproximadamente 100-110%, aproximadamente 110-120%, aproximadamente 120-130%, aproximadamente 130-140%, aproximadamente 140-150%, aproximadamente 150-160%, o aproximadamente 160-165% como se compara con administrar meloxicam.

El incremento del número de pacientes con migraña (o mejora) que logran alivio de dolor sostenido de 2-24 horas post dosis de la combinación sujeto puede ser aproximadamente 15-30%, aproximadamente 15-20%, aproximadamente 20-25%, aproximadamente 25-30%, aproximadamente 20-22%, o aproximadamente 21% como se compara con administrar rizatriptan. El incremento del número de pacientes con migraña (o mejora) logra alivio de dolor sostenido de 2-24 horas post dosis de la combinación sujeto puede ser aproximadamente 20-35%, aproximadamente 20-25%, aproximadamente 30-35%, aproximadamente 25-26%, aproximadamente 26-27%, aproximadamente 27-28%, aproximadamente 28-30%, o aproximadamente 27% como se compara con administrar meloxicam.

Debe haber por lo menos 50%, por lo menos 60%, por lo menos 70% por lo menos 80%, aproximadamente 70-80%, aproximadamente 80-90%, aproximadamente 90-95%, o aproximadamente 77% de los pacientes con migraña que reciben la combinación de rizatriptan y meloxicam descritos en la presente (“combinación sujeto”) que logran libertad de dolor en 2 horas puede mantenerlo a través de 48 horas post dosis. El incremento del número de pacientes con migraña (o mejora) que logra libertad de dolor sostenido de 2-48 horas post dosis de la combinación sujeto puede ser aproximadamente 60-90%, aproximadamente 60-70%, aproximadamente 70-75%, aproximadamente 75-80%, aproximadamente 80-90% o aproximadamente 75% como se compara con administrar rizatriptan. El incremento del número de pacientes con migraña (o mejora) que logran libertad de dolor sostenido de 2-48 horas post dosis de la combinación de sujeto puede ser aproximadamente 70-110%, aproximadamente 70-80%, aproximadamente 80-90%, aproximadamente 90-100%, aproximadamente 100-110%, o aproximadamente 90%, como se compara con administrar meloxicam.

El incremento del número de pacientes con migraña (o mejora) que logran alivio de dolor sostenido de 2-48 horas post dosis de la combinación sujeto puede ser aproximadamente 20-35%, aproximadamente 20-25%, aproximadamente 25-30%, aproximadamente 30-35%, aproximadamente 25-26%, aproximadamente 26-27%, aproximadamente 27-28%, aproximadamente 28-20%, o aproximadamente 27% como se compara con administrar rizatriptan. El incremento del número de pacientes con migraña (o mejora) que logran alivio de dolor sostenido de 2-48 horas post dosis de la combinación del sujeto puede ser aproximadamente 15-30%, aproximadamente 15-20%, aproximadamente 20-25%, aproximadamente 25-30%, aproximadamente 20-21%, aproximadamente 21-

22%, aproximadamente 22-23%, aproximadamente 23-24%, aproximadamente 24-25%, o aproximadamente 23% como se compara con administrar meloxicam.

Puede haber por lo menos 50%, por lo menos 60%, por lo menos 70%, aproximadamente 60-65%, aproximadamente 65-70%, aproximadamente 70-75%, aproximadamente 75-80%, aproximadamente 80-85%, aproximadamente 85-90%, aproximadamente 90-95%, o aproximadamente 77% de pacientes con migraña que reciben la combinación de rizatriptan y meloxicam descritos en la presente ("combinación sujeto") puede no requerir medicamento de rescate. La disminución del número de pacientes con migraña quienes toman medicamento de rescate a través de 24 horas post dosis de la combinación sujeto puede ser aproximadamente 35-60%, aproximadamente 35-40%, aproximadamente 40-45%, aproximadamente 45-50%, aproximadamente 50-55%, aproximadamente 55-60%, aproximadamente 47-48%, o aproximadamente 47% como se compara con administrar placebo. La disminución del número de pacientes con migraña quienes toman medicamento de rescate a través de 24 horas post dosis de la combinación del sujeto puede ser aproximadamente 25-45%, aproximadamente 25-30%, aproximadamente 30-35%, aproximadamente 35-40%, aproximadamente 40-45%, aproximadamente 34-36%, o aproximadamente 35% como se compara a administrar meloxicam. La disminución del número de pacientes con migraña quienes toman medicamento de rescate a través de 24 horas post dosis de la combinación del sujeto puede ser aproximadamente 25-40%, aproximadamente 25-30%, aproximadamente 30-35%, aproximadamente 35-40%, aproximadamente 33-35%, o aproximadamente 34% como se compara con administrar rizatriptan.

Las siguientes modalidades son contempladas:

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

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

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

Modalidad 4. La forma de dosis de la modalidad 3, en donde la β -ciclodextrina sustituida es una sulfobutil éter beta-ciclodextrina (SBE β CD), o hidroxipropil β -ciclodextrina (HPBC por sus siglas en inglés).

Modalidad 5. La forma de dosis de la modalidad 4, en donde la ciclodextrina es la SBE β CD.

Modalidad 6. La forma de dosis de la modalidad 5, en donde la SBE β CD tiene aproximadamente 6 a aproximadamente 7 grupos de éter sulfobutilo para cada molécula de beta-ciclodextrina.

Modalidad 7. La forma de dosis de la modalidad 6, en donde el meloxicam y el SBE β CD tiene una proporción molar de aproximadamente 0.8 a aproximadamente 1.2.

Modalidad 8. La forma de dosis de la modalidad 6, en donde el meloxicam y el SBE β CD tiene una proporción molar de aproximadamente 1.

Modalidad 9. La forma de dosis de la modalidad 2, 3, 4, 5, 6, 7, u 8, que comprende un bicarbonato.

Modalidad 10. La forma de dosis de la modalidad 9, en donde el bicarbonato comprende bicarbonato de sodio.

Modalidad 11. La forma de dosis de la modalidad 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, o 10 lo cual es una forma de dosis oral.

5 **Modalidad 12.** La forma de dosis de la modalidad 2, 3, 4, 5, 6, 9, 10 o 11, en donde aproximadamente 50 mg a aproximadamente 200 mg de SBE β CD está presente en la forma de dosis.

Modalidad 13. La forma de dosis de la modalidad 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, o 12, en donde el carbonato o bicarbonato está presente en una cantidad en un intervalo de aproximadamente 400 mg a aproximadamente 600 mg.

10 **Modalidad 14:** La forma de dosis de la modalidad 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, o 13 en donde la $T_{\max}$ del meloxicam es disminuida como se compara con una forma de dosis que no tiene un carbonato, un bicarbonato o una ciclodextrina.

Modalidad 15. El método de la modalidad 14, en donde la $T_{\max}$ de meloxicam es lograda en el paciente en un tiempo en un intervalo de aproximadamente 10 minutos a aproximadamente 180 minutos después de la administración.

15 **Modalidad 16.** La forma de dosis 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 superior a una forma de dosis que no tiene un carbonato, un bicarbonato, o una ciclodextrina.

Modalidad 17. La forma de dosis de la modalidad 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 o 20 además que comprende un inhibidor de ácido.

20 **Modalidad 18.** La forma de dosis de la modalidad 17, en donde el inhibidor ácido es un inhibidor de bomba de protones.

Modalidad 19. La forma de dosis de la modalidad 18, en donde el inhibidor de bomba de protones es esomeprazol.

25 **Modalidad 20.** La forma de dosis de la modalidad 19, en donde aproximadamente 30 mg a aproximadamente 50 mg de esomeprazol está presente en la forma de dosis.

Modalidad 21. Un método para administrar meloxicam oralmente que comprende administrar oralmente una forma de dosis 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 en necesidad del tratamiento.

30 **Modalidad 22.** El método de la modalidad 21, en donde la forma de dosis es administrada para tratar el dolor.

Modalidad 23. El método de la modalidad 21, en donde la forma de dosis es administrada para tratar el dolor inflamatorio.

Modalidad 24. El método de la modalidad 21, en donde la forma de dosis es administrada para tratar osteoartritis, artritis reumatoide, o artritis reumatoide juvenil.

35 **Modalidad 25.** Un método para administrar meloxicam intravenosamente, que comprende administrar intravenosamente una forma de dosis de la modalidad 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 13, 14, o 15 a un paciente en necesidad del tratamiento.

Modalidad 26. El método de la modalidad 21, en donde la forma de dosis es administrada para tratar una migraña.

Modalidad 27. Una forma de dosis que comprende: 1) el complejo de inclusión de meloxicam en una ciclodextrina, 2) un bicarbonato, y 3) un triptano.

Modalidad 28. La forma de dosis de la modalidad 27, en donde el triptano es rizatriptán.

5 **Modalidad 29.** La forma de dosis de la modalidad 27, en donde el bicarbonato comprende bicarbonato de sodio.

Modalidad 30. La forma de dosis de la modalidad 27, en donde la ciclodextrina es un sulfobutil éter β -ciclodextrina (SBE β CD).

10 **Modalidad 31.** La forma de dosis de la modalidad 30, en donde la SBE β CD tiene aproximadamente 6 a aproximadamente 7 grupos de sulfobutil éter para cada molécula de beta-ciclodextrina.

Modalidad 32. La forma de dosis de la modalidad 30, en donde el meloxicam y la SBE β CD tiene una proporción molar de aproximadamente 0.8 a aproximadamente 1.2.

15 **Modalidad 33.** La forma de dosis de la modalidad 32, en donde el meloxicam y la SBE β CD tiene una proporción molar de aproximadamente 1.

Modalidad 34. La forma de dosis de la modalidad 27, 28, 29, 30, 31, 32, o 33 la cual es una forma de dosis oral.

Modalidad 35. La forma de dosis de la modalidad 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33 o 34 en donde aproximadamente 50 mg a aproximadamente 200 mg de SBE β CD está presente en la forma de dosis.

20 **Modalidad 36.** La forma de dosis de la modalidad 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34 o 35, en donde el bicarbonato está presente en una cantidad de aproximadamente 400 mg a aproximadamente 1000 mg.

25 **Modalidad 37.** Un método para tratar migraña, que comprende administrar una forma de dosis que comprende meloxicam, por lo menos 400 mg de un bicarbonato, y un rizatriptan a un ser humano que sufre de migraña: en donde la $T_{\max}$ de rizatriptan en la forma de dosis es más corta que aquella en una forma de dosis de referencia que comprende a) misma cantidad de rizatriptan; 2) sin meloxicam y c) sin bicarbonato.

30 **Modalidad 38.** Un método para tratar migraña, que comprende administrar meloxicam y aproximadamente 8 mg a aproximadamente 13 mg de rizatriptan, en base al peso del rizatriptan en la forma de base libre, a un ser humano quién está sufriendo de un ataque agudo de dolor de migraña o aura de migraña, en donde el meloxicam y el rizatriptan son administrados dentro de aproximadamente 30 minutos uno del otro, en donde administrar el meloxicam al ser humano resulta en una $T_{\max}$ de meloxicam de 110 minutos o menos, y una AUC_{0-24} de meloxicam de aproximadamente 30 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ a aproximadamente 50 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$.

35 **Modalidad 39.** Una forma de dosis farmacéutica que comprende: 1) aproximadamente 0.028 mmoles a aproximadamente 0.085 mmoles de meloxicam en un ácido libre o una forma de sal, 2) aproximadamente 0.019 mmoles a aproximadamente 0.056 mmoles de rizatriptan en una base libre o una forma de sal, 3) aproximadamente 100 mg a aproximadamente 175 mg de una sulfobutiléter- β -

ciclodextrina (SBE β CD), y 4) aproximadamente 400 mg a aproximadamente 600 mg de bicarbonato de sodio.

Modalidad 40. Un método para tratar migraña que comprende: seleccionar un paciente humano con migraña con una historia de respuesta inadecuada a tratamientos de migraña anteriores, y oralmente administrar una forma de dosis al paciente con migraña, en donde la forma de dosis comprende una combinación de: 1) meloxicam (opcionalmente en un complejo con una sulfobutil éter β -ciclodextrina (SBE β CD)), 2) un bicarbonato, y 3) un rizatriptan.

Modalidad 41. El método de la modalidad 40, en donde el paciente humano con migraña experimenta alivio del dolor de migraña como un resultado de administrar oralmente la forma de dosis al paciente de migraña.

Modalidad 42. El método de la modalidad 40 o 41, en donde el paciente humano con migraña está libre de dolor de migraña dos horas después de que la forma de dosis es oralmente administrada al paciente humano con migraña.

Modalidad 43. El método de la modalidad 40, 41 o 42, en donde el paciente con migraña experimenta una reducción en náusea como un resultado de administrar oralmente la forma de dosis al paciente con migraña.

Modalidad 44. El método de la modalidad 40, 41, 42, o 43, en donde el paciente humano con migraña está libre de náusea dos horas después de que la forma de dosis es administrada oralmente al paciente humano con migraña.

Modalidad 45. El método de la modalidad 40, 41, 42, 43 o 44, en donde el paciente con migraña experimenta una reducción en fotofobia como un resultado de administrar oralmente la forma de dosis al paciente con migraña.

Modalidad 46. El método de la modalidad 40, 41, 42, 43, 44 o 45 en donde el paciente humano con migraña está libre de fotofobia dos horas después de que la forma de dosis es administrada oralmente al paciente humano con migraña.

Modalidad 47. El método de la modalidad 40, 41, 42, 43, 44, 45 o 46, en donde el paciente con migraña experimenta una reducción en fonofobia como un resultado de administrar oralmente la forma de dosis al paciente humano con migraña.

Modalidad 48. El método de la modalidad 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46 o 47, en donde el paciente humano con migraña está libre de fonofobia dos horas después de que la forma de dosis es administrada oralmente al paciente humano con migraña.

Modalidad 49. El método de la modalidad 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47 o 48, en donde la forma de dosis contiene 400 mg a 600 mg del bicarbonato.

Modalidad 50. El método de la modalidad 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47 48 o 49 en donde la forma de dosis contiene aproximadamente 5 mg a aproximadamente 50 mg de meloxicam.

Modalidad 51. El método de la modalidad 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49 o 50, en donde la forma de dosis contiene aproximadamente 50 mg a aproximadamente 200 mg de SBE β CD.

Modalidad 52. El método de la modalidad 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50 o 51, en donde la forma de dosis es una forma de dosis oral sólida que tiene $T_{\max}$ más corta de meloxicam en el ser humano que una forma de dosis de referencia que: 1) contiene la misma cantidad de meloxicam, 2) no contiene una SBE β CD, y 3) no contiene un bicarbonato.

Modalidad 53. El método de la modalidad 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51 o 52, en donde aproximadamente 1 mg a aproximadamente 50 mg de rizatriptan está presente en la forma de dosis oral en base al peso del rizatriptan en la forma de base libre.

Modalidad 54. El método de la modalidad 53, en donde el rizatriptan está presente en una forma de sal en una cantidad que es un equivalente molar de aproximadamente 10 mg del rizatriptan en la forma de base libre.

Modalidad 55. El método de la modalidad 53 o 54, en donde el rizatriptan está presente como benzoato de rizatriptan.

Modalidad 56. El método de la modalidad 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54 o 55, en donde la forma de dosis oral contiene aproximadamente 10 mg a aproximadamente 30 mg de meloxicam.

Modalidad 57. El método de la modalidad 56, en donde la forma de dosis oral contiene aproximadamente 20 mg de meloxicam.

Modalidad 58. El método de la modalidad 56, en donde la forma de dosis oral contiene aproximadamente 15 mg de meloxicam.

Modalidad 59. El método de la modalidad 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, o 58 en donde la SBE β CD tiene aproximadamente 6 a aproximadamente 7 grupos de sulfobutil éter para cada molécula de β -ciclodextrina.

Modalidad 60. El método de la modalidad 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58 o 59, en donde la forma de dosis oral contiene aproximadamente 50 mg a aproximadamente 150 mg del SBE β CD.

Modalidad 61. El método de la modalidad 60, en donde la forma de dosis oral contiene aproximadamente 100 mg del SBE β CD.

Modalidad 62. El método de la modalidad 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60 o 61, en donde la proporción molar de SBE β CD a meloxicam es aproximadamente 0.5 a aproximadamente 2.

Modalidad 63. El método de la modalidad 62, en donde la proporción molar de SBE β CD a meloxicam es aproximadamente 0.8 a aproximadamente 1.2.

Modalidad 64. El método de la modalidad 62, en donde la proporción molar de SBE β CD a meloxicam es aproximadamente 1.

Modalidad 65. El método de la modalidad 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63 o 64, en donde la forma de dosis oral contiene aproximadamente 10 mg a aproximadamente 40 mg de meloxicam y aproximadamente 5 mg a aproximadamente 50 mg de rizatriptan

Modalidad 66. El método de la modalidad 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, o 65, en donde la forma de dosis oral contiene SBE β CD que está en una proporción en peso a rizatriptan que está dentro de un intervalo de aproximadamente 1 a aproximadamente 100.

Modalidad 67. El método de la modalidad 66, en donde la forma de dosis oral contiene SBE β CD que está en una proporción en peso a rizatriptan que es aproximadamente 10.

Modalidad 68. El método de la modalidad 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63 64, 65, 66 o 67, en donde el bicarbonato comprende bicarbonato de sodio.

Modalidad 69. El método de la modalidad 68, en donde la forma de dosis oral contiene 500 mg de bicarbonato de sodio.

Modalidad 70. El método de la modalidad 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68 o 69, en donde la forma de dosis oral ha sido mostrada para tener una $T_{\max}$ media de meloxicam que es menor a aproximadamente 90 minutos en sujetos humanos con ayuno.

Modalidad 71. El método de la modalidad 70, en donde la forma de dosis oral ha sido mostrada para tener una $T_{\max}$ mediana de meloxicam que es menor a aproximadamente 2 horas en sujetos humanos rápidos.

Modalidad 72. El método de la modalidad 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70 o 71, en donde la forma de dosis oral ha sido mostrada para tener un tiempo más rápido a la concentración en plasma terapéutica en el ser humano como se compara con la forma de dosis de referencia.

Modalidad 73. Un método para tratar la migraña que comprende seleccionar un paciente con migraña humana con una historia de respuesta inadecuada antes a los tratamientos con migraña, y oralmente administrar una forma de dosis al paciente de migraña, en donde la forma de dosis comprende una combinación de 1) meloxicam (opcionalmente en un complejo con una sulfobutil éter β ciclodextrina (SB β CD)), 2) un bicarbonato, y 3) un rizatriptan, en donde el paciente humano con migraña experimenta alivio del dolor de migraña como un resultado de administrar oralmente la forma de dosis al paciente de migraña.

Modalidad 74. Un método para tratar migraña que comprende: seleccionar un paciente humano con migraña con una historia de respuesta no adecuada a tratamientos de migraña anteriores, y administrar oralmente una forma de dosis al paciente de migraña, en donde la forma de dosis comprende una combinación de: 1) meloxicam (opcionalmente en un complejo con sulfobutil éter β -ciclodextrina (SBE β CD)), 2) un bicarbonato, y 3) un rizatriptán, en donde el paciente de migraña humano está libre de dolor de migraña dos horas después de que la forma de dosis es administrada oralmente al paciente humano de migraña.

Modalidad 75. Un método para tratar migraña que comprende: seleccionar un paciente humano con migraña con una historia de respuesta inadecuada a los tratamientos anteriores de migraña, y

administrar oralmente una forma de dosis al paciente con migraña, en donde la forma de dosis comprende una combinación de: 1) meloxicam (opcionalmente en un complejo con una sulfobutil éter β -ciclodextrina (SBE β CD)), 2) un bicarbonato, 3) un rizatriptán, en donde el paciente con migraña experimenta una reducción en náusea como un resultado de administrar oralmente la forma de dosis al paciente de migraña.

5 **Modalidad 76.** Un método para tratar la migraña que comprende: seleccionar un paciente humano con migraña con una historia de respuesta inadecuada los tratamientos anteriores de migraña, y administrar oralmente una forma de dosis al paciente con migraña, en donde la forma de dosis comprende administrar una combinación de: 1) meloxicam (opcionalmente en un complejo con una sulfobutil éter β -ciclodextrina de (SBE β CD)), 2), un bicarbonato, y 3) un rizatriptán, en donde el paciente
10 humano con migraña está libre de náusea dos horas después de que la forma de dosis sea administrada oralmente al paciente humano con migraña.

Modalidad 77. Un método para tratar migraña que comprende: seleccionar un paciente humano con migraña con una historia de respuesta inadecuada antes a los tratamientos de migraña, y oralmente administrar una forma de dosis al paciente con migraña, en donde la forma de dosis comprende una
15 combinación de: 1) meloxicam (opcionalmente en un complejo con una sulfobutil éter beta-ciclodextrina (SBE β CD)), 2) un bicarbonato, y 3) un rizatriptan, en donde el paciente experimenta una reducción en fotofobia como un resultado de administrar oralmente la forma de dosis al paciente con migraña.

Modalidad 78. Un método para tratar migraña que comprende: seleccionar un paciente humano con migraña con una historia de respuesta inadecuada a tratamientos de migraña anteriores, y administrar oralmente una forma de dosis al paciente con migraña, en donde la forma de dosis comprende una
20 combinación de: 1) meloxicam (opcionalmente en un complejo con una sulfobutil éter beta-ciclodextrina(SBE β CD)), 2) un bicarbonato, y 3) un rizatriptán, en donde el paciente humano con migraña está libre de fotofobia dos horas después de que la forma de dosis es oralmente administrada al paciente humano con migraña.

25 **Modalidad 79.** Un método para tratar migraña que comprende: seleccionar un paciente humano con migraña con una historia de respuesta inadecuada a los tratamientos de migraña anteriores, y administrar oralmente una forma de dosis al paciente con migraña, en donde la forma de dosis comprende una combinación de: 1) meloxicam (opcionalmente en un complejo con una sulfobutil éter beta-ciclodextrina(SBE β CD)), 2) un bicarbonato, y 3) un rizatriptán, en donde el paciente con migraña
30 experimenta una reducción en fonofobia como un resultado de administrar oralmente la forma de dosis al paciente con migraña.

Modalidad 80. Un método para tratar migraña que comprende: seleccionar un paciente humano con migraña con una historia de respuesta inadecuada antes a los tratamientos con migraña, y administrar oralmente una forma de dosis al paciente con migraña, en donde la forma de dosis
35 comprende una combinación de: 1) meloxicam (opcionalmente en un complejo con una sulfobutil éter sulfobutil éter beta-ciclodextrina (SBE β CD)), 2), un bicarbonato, y 3) un rizatriptán, en donde el paciente

humano con migraña está libre de fonofobia dos horas después de que la forma de dosis es administrada oralmente al paciente humano con migraña.

Ejemplo 1

Se prueba el efecto de varias cantidades de carbonato de potasio (K_2CO_3) y bicarbonato de sodio ($NaHCO_3$) en el pH de medio ácido. El medio ácido es elegido para simular afecciones gástricas. Se agrega 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 mide después de la adición de K_2CO_3 o $NaHCO_3$. Se agrega entonces agua deionizada (240 mL) a la mezcla y se mide otra vez el pH. Los resultados son mostrados 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_2O_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

Las tabletas que contienen meloxicam y combinaciones de una sulfobutiléter beta-ciclodextrina (SBEβCD) (una ciclodextrina, que contiene aproximadamente 6 a aproximadamente 7 grupos sulfobutil éter para cada molécula de β-ciclodextrina), K₂CO₃ o NaHCO₃ son fabricados y probados para disolución. Se compran las tabletas que contienen solo meloxicam (MOBIC®) y también probadas para disolución. Las tabletas probadas son enlistadas en la Tabla 5. Se usa el meloxicam en la forma de meloxicam/complejos de inclusión de SBEβCD en las tabletas que contienen meloxicam y SBEβCD. Los complejos de inclusión son formados por mezclar meloxicam y SBEβCD en una solución ajustada en pH acuosa. El pH de la solución es ajustado usando agentes de amortiguamiento. El meloxicam soluble resultante/complejos de inclusión SBEβCD son entonces secados por aspersion. Esta dispersión secada por se usa en la fabricación de las tabletas que contienen SBEβCDD.

Tabla 5. Tablet

Tableta A	15 mg de meloxicam + 25 mg K ₂ CO ₃
Tableta B	15 mg de meloxicam + 50 mg K ₂ CO ₃
Tableta C	15 mg de meloxicam + 100 mg K ₂ CO ₃
Tableta D	15 mg de meloxicam + 150 mg K ₂ CO ₃
Tableta E	15 mg de meloxicam + 500 mg 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 SBE β CD + 500 mg de NaHCO ₃
Tableta L	15 mg de meloxicam (MOBIC®)

La prueba de disolución en medio ácido (elegido para simular condiciones gástricas) es realizado por colocar las tabletas en una solución de HCl 0.01 N, en una proporción de agitación de 75 RPM, y temperatura de vaso de aproximadamente 37°C. Los resultados son presentados en las Tablas 6 y en las Figuras 1-10. Los resultados en varios puntos de tiempo (0, 15, 30, 45, 60, 90 y 120 minutos) son presentados como porcentaje (%) de meloxicam disueltos.

Tabla 6. Resultados de Disolución

	0 minutos	15 minutos	30 minutos	45 minutos	60 minutos	90 minutos	120 minutos
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 de meloxicam es mayor con las tabletas que contienen varias combinaciones de meloxicam y SBE β CD, K₂CO₃, o NaHCO₃, como se compara a tabletas que contienen meloxicam solo. Por ejemplo, después de 120 minutos, tabletas de disolución de meloxicam solo.

La disolución de meloxicam se incrementa con cantidades incrementadas de K₂CO₃, no parece incrementar la disolución de meloxicam. En la dosis más alta de carbonato de potasio probado, la solución de meloxicam en la presencia de SBE β CD es reducida por aproximadamente 50% como se compara con la disolución de meloxicam en la ausencia de SBE β CD en 120 minutos.

La disolución de meloxicam con NaHCO₃ es significativamente mayor que aquella observada con la dosis más alta de K₂CO₃ en 15 minutos (50% contra 30%), y en 120 minutos (92% contra 23%). La disolución de meloxicam en la presencia de SBE β CD es también significativamente mayor con NaHCO₃ como se compara con la dosis más alta de K₂CO₃ en 15 minutos (85% contra 26%), y en 120 minutos

(86% contra 12%). NaHCO₃ en la presencia de SBE β CD incrementa la disolución de meloxicam más en 15 minutos como se compara con carbonato de potasio, lo cual resulta en una reducción en disolución.

Ejemplo 3

Una tableta bicapa que contiene 1) un complejo de inclusión de SBE β CD con meloxicam, preparado como se describe posteriormente, y 2) bicarbonato de sodio es preparado (SBE β CD-Meloxicam/bicarbonato). La primera capa contiene 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 contiene 40 mg de esomeprazol y 400 mg de bicarbonato de sodio.

Un total de 20 sujetos humanos son asignados aleatoriamente en una proporción 1:1 a tratamiento con las tabletas de SBE β CD-meloxicam/bicarbonato descritos anteriormente o tabletas Mobic® (15 mg de meloxicam) una vez diariamente por 6 días bajo condiciones de ayuno.

En el primer día de la dosificación, se recolectan las muestras de plasma para análisis de concentración de meloxicam en varios puntos de tiempo. Las concentraciones de meloxicam son determinadas usando LC-MS/MS. Se calculan los parámetros de farmacocinética. Se representan los resultados en la Figura 11.

La T_{max} mediana para meloxicam, el punto final primario de la prueba, es 9 veces más rápido para las tabletas SBE β CD-Meloxicam/bicarbonato como se compara con Mobic® (0.5 horas contra 4.5 horas respectivamente, p<0.0001).

Las tabletas SBE β CD-Meloxicam/bicarbonato también demuestran concentración de plasma máxima media superior (C_{max})(p=0.0018), tiempo más rápido a concentración en plasma terapéutico (p<0.0001), y tiempo más rápido a la concentración en plasma media máxima (p<0.0001) como se compara con Mobic®.

El meloxicam en la forma de meloxicam/complejos de inclusión SBE β CD es usado en las tabletas que contienen meloxicam y SBE β CD. Los complejos de inclusión son formados por mezclar meloxicam y SBE β CD en solución ajustada de pH acuoso. El pH de la solución es ajustada usando agentes de amortiguamiento. El meloxicam soluble resultante/complejos de inclusión SBE β CD son entonces secados por aspersión. Esta dispersión secada por aspersión es usada en la fabricación de las tabletas que contienen SBE β CD.

Ejemplo 4

Se prepara 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 de monocapa contiene 20 mg de meloxicam, 10 mg de rizatriptán, y 500 mg de bicarbonato de sodio. El complejo de inclusión es lo mismo el complejo de inclusión del ejemplo 3.

La prueba de disolución de las tabletas en medio ácido (elegido para simular condiciones gástricas) es realizado por colocar las tabletas en una solución de HCl 0.01 N, en una proporción de agitación de 75 RPM, y temperatura de vaso de aproximadamente 37°C. Los resultados son presentados

en Tabla 7. Los resultados en varios puntos de tiempo (0, 15, 30, 45, 60, 90 y 120 minutos) son presentados como porcentaje (%) de meloxicam, y porcentaje (%) de rizatriptán disuelto.

Tabla 7. Resultados de disolución

Tiempo-punto (minutos)	0 minutos	15 minutos	30 minutos	45 minutos	60 minutos	90 minutos	120 minutos
Rizatriptan	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 disolución de las tabletas en el ejemplo 4 son muy similares al resultado de disolución del Ejemplo 3. Por lo tanto, se espera que las propiedades farmacocinéticas que incluyen biodisponibilidad, T_{max} de meloxicam, etc. De las tabletas en el Ejemplo 4 para ser similar a aquellos descritos en el Ejemplo 3 y la Figura 11. Esta expectación cambió para ser correcta como se muestra en los ejemplos posteriores.

Ejemplo 5

La tableta de monocapa del ejemplo 4 es administrada a seis sujetos humanos. En el primer día de dosificación, se recolectan las muestras de plasma para análisis de concentración de rizatriptan en varios puntos de tiempo. Concentraciones de rizatriptán y meloxicam son determinados usando LC-MS/MS. Se calculan los parámetros farmacocinéticos. Los resultados para meloxicam son comparables a aquellos reportados para la forma de dosis de bicapa del ejemplo 3. La T_{max} mediana de rizatriptán es 0.75 horas y la C_{max} promedio de rizatriptán es 20.710 ng/ml. Por comparación, la T_{max} reportada de la forma de dosis de rizatriptán comercial, Maxalt®, es 1.0-1.5 horas.

Ejemplo 6

Un estudio clínico de grupo paralelo, de dosis simple, aleatorio fase 1 es realizado para evaluar el PK, seguridad y tolerabilidad de 1) una combinación de meloxicam (20 mg), rizatriptán (10 mg), SBE β CD, y bicarbonato de sodio (meloxicam/rizatriptán), como se compara con 2) y Maxalt® (10 mg de rizatriptán), en voluntarios humanos saludables después de la administración oral bajo condiciones en ayuno. Un total de 20 voluntarios saludables, machos adultos o hembras son en forma aleatoria una proporción 1:1 para recibir una dosis simple de meloxicam/rizatriptan, o Maxalt® (10 mg de rizatriptán).

Muestras sanguíneas para análisis de PK se recolectan antes a la dosis y en puntos de tiempo múltiple post dosis. El punto final primario preespecífico es T_{thera} , el tiempo para alcanzar una concentración de plasma terapéutica de meloxicam, definida como la C_{avg} de meloxicam después de la administración de la dosis aprobada más alta (15 mg) de meloxicam estándar, lo cual es aproximadamente 1000 ng/ml. Resultados de PK para el componente de rizatriptán de meloxicam/rizatriptán son comparados con aquellos para Maxalt® (rizatriptán).

Resultados de PK para el componente de meloxicam (20 mg) de meloxicam/rizatriptán de esta prueba son comparadas con resultados de PK para Mobic® (15 mg de meloxicam) a partir del ejemplo 3.

Resultados de la Fase 1

El meloxicam es rápidamente absorbido después de la administración oral de meloxicam/rizatriptán (20 mg de meloxicam/10 mg de rizatriptano), con un tiempo medio para concentración en plasma terapéutico (T_{thera}) de 17 minutos, el punto final primario (Figura 12 y Tabla 8). T_{max} mediano es una hora comparado con 4.5 horas para 15 mg de meloxicam estándar (Mobic®). El T_{max} muy corto sugiere el potencial para meloxicam/rizatriptán para tener inicio rápido de acción para tratar la migraña. La vida media de eliminación en plasma medio ($T_{1/2}$) para meloxicam es 18.2 horas después de la administración de meloxicam/rizatriptán, lo cual compara a 21.5 horas para meloxicam estándar. La vida media de eliminación larga sugiere el potencial para meloxicam/rizatriptán para eficacia incrementada y sostenida, y para reducir la recurrencia del dolor migraña.

Tabla 8 Parámetros farmacocinéticos de meloxicam para meloxicam/rizatriptán

Estadística	AUC _{0-inf} (ng·horas/mL)	$T_{1/2}$ el (horas)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (horas) ^a	T_{thera} (horas) ^a
N	10	10o	10	10	10
Medio geométrico	46,865	17.5	2,532	1.0	0.29
SD	11,965	5.25	607	0.5-2.5	0.20-0.61

^a T_{max} y T_{thera} presenta el valor como una mediana o un intervalo.

El rizatriptán es absorbido rápidamente después de la administración oral de meloxicam/rizatriptán, con un T_{max} de 0.64 (38 min), lo cual compara a 0.88 horas para la misma dosis de rizatriptán estándar (Maxalt® (figura 13 y Tabla 9). La exposición sistémica medida usando C_{max} y AUC son también numéricamente mayor para rizatriptan después de la administración de meloxicam/rizatriptan contra rizatriptán estándar.

Tabla 9. Parámetros farmacocinéticos de rizatriptán para meloxicam/rizatriptán y rizatriptán estándar

	Estadística	AUC _{0-inf} (pg-horas/mL)	T _{1/2} el (horas)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (horas) ^a
5	Meloxicam/Rizatriptán (20 mg meloxicam/10 mg de rizatriptán)	N	10	10	10
	Media geométrica	83,800	1.98	29,991	0.64
	SD	22,787	0.28	11,041	0.5-2.5
10	Standard Rizatriptan (Maxalt®) (10 mg de rizatriptan)	N	10	10	10
	Media geométrica	71,811	1.81	23,236	0.88
	SD	24,287	0.11	9,476	0.5-2

^aT_{max} presenta el valor como una mediana o un intervalo.

Está bien tolerado con meloxicam/rizatriptan sin diferencias relevantes, en perfil de seguridad entre los dos extremos de tratamiento. No hay eventos adversos serios en el estudio.

Ejemplo 7

Se realiza una prueba controlada por placebo activa y multicentro, doble ciego, aleatorio para evaluar la eficacia y seguridad de meloxicam/rizatriptán en el tratamiento agudo de migraña moderada y severa, en pacientes con una historia de respuesta inadecuada a tratamientos de migraña aguda anteriores. Los pacientes elegibles son aleatorios en una proporción de 2:2:2:1 para tratamiento con meloxicam/rizatriptán (20 mg de meloxicam/10 mg de rizatriptán, con SBEβCD y bicarbonato de sodio como se describe en el Ejemplo 4 anterior), rizatriptán (10 mg) (extremidad de rizatriptán), meloxicam (20 mg) con SBEβCD y bicarbonato de sodio (extremo de meloxicam), o placebo. Puntos de extremo coprimarios son libres de dolor de cabeza, y libertad de síntomas problemáticos asociados a migraña (náusea, fotofobia, o fonofobia), dos horas después de la dosificación, para meloxicam/rizatriptán como se compara con el placebo.

Superioridad de meloxicam/rizatriptán al rizatriptán y las extremidades de meloxicam (contribución de componente) será establecido en base a la libertad sostenida a partir del dolor de cabeza 2 horas a 24 horas después de la dosificación (punto final secundario extremo).

Pacientes elegibles deben tener una historia de respuesta inadecuada para tratamientos de migraña agudos anteriores, evaluados usando el cuestionario de optimización de tratamiento de migraña (mToQ-4). El mToQ-4 es el cuestionario validado que evalúa la respuesta de eficacia a tratamientos

agudos en base a cuatro aspectos (libertad de dolor de dos horas, eficacia por al menos 24 horas con una dosis, capacidad para planificar actividades diarias, y alteración de actividades diarias).

Se espera que el meloxicam/rizatriptán mostrará mejora significativa sobre el placebo y superioridad sobre el rizatriptán y las extremidades de meloxicam debido a la absorción rápida y mecanismos duales distintivos de acción de meloxicam/rizatriptán descritos en la presente.

5

Ejemplo 8

Una persona que sufre de migraña de hembra visita su médico en la esperanza de tener alivio de su dolor de migraña. Su doctor da 10 mg de rizatriptán (Maxalt®), lo cual toma durante su siguiente migraña. Esto proporciona alguna alivio de dolor, náusea, alodinia, fotofobia y fonofobia, pero no completo alivio a partir de estos síntomas. En su siguiente visita, su doctor da sus 20 mg de meloxicam en una tableta también que contiene SBEβCD y 500 mg de bicarbonato de sodio, lo cual toma durante su siguiente migraña aguda. Esto proporciona alguna alivio de dolor, náusea, alodinia, fotofobia, y fonofobia, pero no alivio completa de estos síntomas. En su siguiente visita, su doctor da su tableta descrita en el ejemplo 4 anterior. Ella reporta que en 2 horas y 24 horas después de tomar la tableta, ella tiene aproximadamente 10-30% de mejora en dolor, náusea, alodinia, fotofobia y/o fonofobia sobre lo que ella experimenta después de tomar meloxicam o rizatriptán solo.

Ejemplo 9

Un paciente que sufre de migraña visita su médico en la esperanza de tener alivio a partir de su dolor de migraña. Su doctor le da 10 mg de rizatriptán (Maxalt®), lo cual el toma durante su siguiente migraña aguda. Esto proporciona alguna alivio de dolor, náusea, alodinia, fotofobia y fonofobia, pero no completa alivio a partir de estos síntomas. En su siguiente visita, su doctor da sus 20 mg de meloxicam en una tableta también que contiene SBEβCD y 500 mg de bicarbonato de sodio, lo cual él toma durante su siguiente migraña aguda. Esto proporciona alguna alivio de dolor, náusea, alodinia, fotofobia, y fonofobia, pero no completa alivio a partir de estos síntomas. En su siguiente visita, el doctor da sus 20 mg de meloxicam en una tableta que también contiene SBEβCD y 500 mg de bicarbonato de sodio, lo cual toma durante su siguiente migraña aguda. Esto proporciona alguna alivio de dolor, náusea, alodinia, fotofobia, y fonofobia, pero no alivio completa de estos síntomas. En su siguiente visita, su doctor le da una tableta descrita en el ejemplo 4 anterior. El reporta que en 2 horas y 24 horas después de tomar la tableta, él tiene aproximadamente 30-60% de mejora en el dolor, náusea, alodinia, fotofobia, y/o fonofobia sobre lo que experimenta después de tomar meloxicam o rizatriptán solo.

Ejemplo 10

Un paciente que sufre de migraña femenino visita su médico con la esperanza de tener alivio a partir de su dolor de migraña. Su doctor da sus 10 mg de rizatriptán (Maxalt®, lo cual toma durante su siguiente migraña aguda. Esto proporciona alguna alivio de dolor, náusea, alodinia, fotofobia y fonofobia, pero no completa alivio a partir de estos síntomas. En su siguiente visita, su doctor da 20 mg de

meloxicam en una tableta que también contiene SBE β CD y 500 mg de bicarbonato de sodio, lo cual toma durante su siguiente migraña aguda. Esto proporciona alguna alivio de dolor, náusea, alodinia, fotofobia y fonofobia, pero no completa alivio a partir de estos síntomas. En su siguiente visita, su doctor le da una tableta descrita en el ejemplo 4 anterior. Ella reporta que en 2 horas y 24 horas después de tomar la tableta, ella tiene aproximadamente 60-100% mejora en dolor, náusea, alodinia, fotofobia y /o fonofobia sobre lo que ella experimenta después de tomar meloxicam o rizatriptán solo.

Ejemplo 11

Más de 37 millones de americanos que sufren de migraña de acuerdo con los centros para el control de la enfermedad, y es la causa principal de discapacidad entre los desórdenes neurológicos en los Estados Unidos de Norteamérica de acuerdo a la fundación de migraña americana. La migraña se caracteriza por ataques recurrentes de dolor de cabeza pulsátil, severo y discapacitante asociado con náusea, y sensibilidad a la luz y o sonido. Se estima que la cuenta de migraña para \$78 billones en costos directos (por ejemplo, visitas al doctor, medicamentos) e indirectos (por ejemplo, trabajo perdido, productividad perdida) cada año en los Estados Unidos de Norteamérica [Gooch CL, Pracht E, Borenstein AR, The burden of neurological disease in the United States: A summary report and call to action. Ann Neurol. 2017 Apr; 81(4):479-484]. Estadísticas publicadas de personas que sufren de migraña indican que más del 70% no están totalmente satisfechas con su tratamiento actual, que casi 80% puede tratar una nueva terapia, y que esos tratamientos deseados que trabajan más rápido, más consistentemente, y resultan en menos recurrencia de síntomas [(1) Smelt AF, Louter MA, Kies DA, Blom JW, Terwindt GM, van der Heijden GJ, De Gucht V, Ferrari Md, Assendelft WJ, What do patients consider to be the most important outcomes for effectiveness studies on migraine treatment? Results of a Delphi Study. PLoS one. 2014 Junio 16; 9(6): e98933, 6; y (2) Lipton RB, Steart WF, Acute migraine Therapy: do doctors understand what patients with migraine want from therapy? Headache. 1999-39(suppl.2):S20-S26].

The World Health Organization classifies severe migraine attacks as among the most disabling illnesses, comparable to dementia, quadriplegia and active psychosis [(1)] Menken et al., Arch. Neurol. 2000; 57:418-420; and (2) Shapiro and Goadsby. Cephalalgia. 2007; 27:991-4]. Dolor debilitante, y el miedo con frecuencia constante del siguiente ataque de migraña, vida familiar dañada, vida social, y empleo [Global burden of Disease Study. Lancet. 2017;390:1211-1259]. La depresión y ansiedad son dos veces tan comunes en gente con migraña que en individuos saludables [Antonaci et al. J. Headache Pain. 2011;12:115-125]. La falta de percepción ampliada de la seriedad de la migraña contribuye a su reconocimiento subyacente y subtratamiento [Global Burden of Disease Study. Lancet. 2017;390:1211-1259]. La mayoría de los pacientes no están totalmente satisfechos con su tratamiento actual. De esta forma, hay una necesidad urgente para nuevos tratamientos que proporcionen eficacia mejorada para esta enfermedad neurológica.

Se realiza una prueba 3, controlada en placebo y activa, multicentro, doble ciego, aleatoria para evaluar la eficacia y seguridad de la combinación del meloxicam y rizatriptán (meloxicam/rizatriptan) en el tratamiento agudo de migraña moderada a severa. Pacientes elegibles deben tener una edad de 18 a 65

años, un diagnóstico establecido (por lo menos 1 año) de migraña con o sin aura como se define por los criterios de ICHD-3, un promedio de 2 a 8 migrañas moderadas a severas por mes, tiene una historia de respuesta inadecuada anterior a los tratamientos de migraña agudo, evaluados por una clasificación de 7 usando el cuestionario de optimización de tratamiento de migraña (mTOQ-4)(la clasificación promedio es 3.6), que corresponde a una respuesta deficiente a los tratamientos agudos anteriores. Los criterios de exclusión incluyen dolores de cabeza u otros tipos de migrañas, dolor de cabeza diario crónico (≥ 15 días de dolor de cabeza sin migraña por mes), historia de enfermedad cardiovascular significativa, e hipertensión no controlada. Además de una historia de respuesta inadecuada, los pacientes enrolados exhiben una proporción alta de características que son asociadas fuertemente con resultados pobres de tratamiento incluyendo alodinia cutánea (75.4%), intensidad de dolor de migraña (41.2%), obesidad (43.7%), y migraña de la mañana (36.6%). Un total de 1,594 pacientes son tomados al azar en una proporción de 2:2:2:1 a la tableta de monocalca del Ejemplo 4 (20 mg de meloxicam/10 mg de rizatriptan, con SBE β CD y bicarbonato de sodio), rizatriptan (10 mg), meloxicam (20 mg) con SBE β CD (Meloxicam MoSEIC), o placebo, para tratar un ataque de migraña único de intensidad moderada o severa. Los dos puntos coprimarios de la prueba son la proporción de pacientes quienes están libres de dolor de cabeza dos horas después de la dosificación, y la proporción de pacientes quienes no sufren más de su gran problema de migraña (náusea, fotofobia, o fonofobia) dos horas después de la dosificación, para meloxicam/rizatriptan como se compara con placebo. Se establece la superioridad de meloxicam/rizatriptan al rizatriptan y extremidades de meloxicam (contribución de componente) en base a la libertad sostenida de dolor de cabeza a partir de dos a 24 horas después de la dosificación (punto final secundario llave). El estudio es realizado con respecto a evaluación de protocolo especial de FDA (SPA). El Rizatriptan, un comparador activo en la prueba, es considerado para ser el triptano oral que actúa más rápido y uno de los medicamentos más efectivos actualmente disponible para el tratamiento agudo de la migraña. (Ferrari MD, Roon Ki, Lipton RB, Goadsby PJ. Triptanos orales (serotonina 5-HT (1B/1D) agonistas) en tratamiento de la migraña aguda; un meta análisis de 53 pruebas. Lancet. 2001 Nov 17; 358 (9294):1668-75).

El alivio rápido proporcionado de meloxicam/rizatriptan del dolor de migraña con el porcentaje de pacientes que logran alivio de dolor con meloxicam/rizatriptan que es numéricamente mayor que con rizatriptan en cada punto de tiempo medido iniciando en 15 minutos y estadísticamente significativo por 60 minutos ($p=0.04$)(Figura 14). Las proporciones de pacientes que experimentan alivio de dolor 1.5 horas después de la dosificación son 60.5% para meloxicam/rizatriptan comparado con 52.5% para rizatriptan y 48.3% para placebo ($p=0.019$, $p=0.04$, respectivamente contra meloxicam/rizatriptan) (Figura 14)

Meloxicam/rizatriptan cumple con los puntos finales coprimarios regulatorios por demostrar, con alto significado estadístico, un mayor porcentaje de pacientes como se compara con placebo que logra libertad de dolor (19.9% contra 6.7%, $p<0.001$, figura 15), y ausencia de la mayoría de los síntomas problemáticos (36.9% contra 24.4%, $p=0.002$), 2 horas después de la dosificación.

La superioridad de meloxicam/rizatriptan a rizatriptan (comparador activo y meloxicam MoSEIC™ (contribución componente) es establecida como especificado en el SPA, por la demostración de un porcentaje mayor de pacientes que reciben meloxicam/rizatriptan logrando libertad de dolor sostenida a partir de 2 horas a 24 horas después de la dosificación, comparado con rizatriptan, meloxicam MoSEIC™ y placebo (16.1%, 11.2%, 6.8% y 5.3%, respectivamente; $p=0.038$, $p=0.001$ y $p<0.001$, respectivamente contra meloxicam/rizatriptan, (Figura 16A), el punto final secundario clave pre-específico para demostrar la contribución componente. Aproximadamente 80% de los pacientes tratados con meloxicam/rizatriptan quienes logran libertad de dolor en 2 horas mantiene libertad de dolor a través de 24 horas. Estos resultados demuestran la mejora significativa en libertad de dolor y superioridad de meloxicam/rizatriptan a rizatriptan al tratar la migraña.

El meloxicam/rizatriptan proporciona alivio de dolor de migraña substancialmente mayor y más sostenido comparado con el placebo y rizatriptan, lo cual traduce a una reducción significativa en uso de medicamento de rescate para meloxicam/rizatriptan comparado con placebo y rizatriptan. El porcentaje de pacientes que experimentan alivio de dolor sostenido a partir de 2 horas a 24 horas después de la dosificación es 53.3% para meloxicam/rizatriptan, comparado con 33.5% para placebo y 43.9% para rizatriptan ($p<0.001$, $p=0.006$, respectivamente contra meloxicam/trizatriptan)(figura 16B).

Alivio de dolor sostenido a partir de 2 horas a 48 horas es también experimentado estadísticamente por una proporción significativamente mayor de pacientes con meloxicam/rizatriptan (46.5%), comparado con placebo (31.1%) y rizatriptan (36.5%) ($p<0.001$, $p=0.003$, respectivamente contra meloxicam/rizatriptan)(figura 17B). La libertad de dolor sostenida a partir de 2 horas a 48 horas es también experimentado por una proporción significativamente mayor estadísticamente de pacientes con meloxicam/rizatriptan (15.4%), comparado con pacientes con placebo (5.3%) y rizatriptan (8.8%), y meloxicam MoSEIC™ (8.1%) $p<0.001$, $p=0.003$, $p=<0.001$, respectivamente contra meloxicam/rizatriptan)(Figura 17A). Aproximadamente 77% de pacientes tratados con meloxicam/rizatriptan quienes logran libertad de dolor en 2 horas mantiene la libertad de dolor a través de 48 horas.

Se usa la medicación para 23.0% de pacientes quienes reciben meloxicam/rizatriptan, comparado con 43.5% de pacientes que reciben placebo y 34.7% de pacientes quienes reciben rizatriptan ($p0.001$ para cada grupo contra meloxicam/rizatriptan) (figura 18). Aproximadamente 77% de pacientes que reciben meloxicam/rizatriptan)(Figura 18). Aproximadamente 77% de pacientes quienes reciben meloxicam/rizatriptan no requieren medicación de rescate. Estos resultados demuestran la superioridad de meloxicam/rizatriptan a rizatriptan, un comparador activo para tratar la migraña.

El meloxicam/rizatriptan es estadística y significativamente superior a rizatriptan en varios otros puntos finales secundarios, que incluyen impresión global del paciente de cambio (PGI-C) ($p=0.022$) y regresan a funcionamiento normal en 24 horas ($p=0.027$).

Algunos de los valores p para meloxicam/rizatriptan contra rizatriptan para varios puntos finales son enlistados en la tabla 10 posterior, demostrando la superioridad estadísticamente significativa de meloxicam/rizatriptan sobre rizatriptan para tratar la migraña.

Tabla 10. Valores de P para meloxicam/rizatriptan contra rizatriptan para varios puntos finales

	Punto final	Valor P
		Meloxicam/Rizatriptan vs Rizatriptan
5	1 hora de Alivio del dolor	0.04
	2-24 horas de alivio sostenido del dolor	0.006
	2-48 horas de alivio sostenido del dolor	0.003
10	2-24 horas liberadas sostenidas de dolor	0.038
	2-48 horas liberadas sostenidas de dolor	0.003
	PGI-C	0.022
	Mejora funcional a las 24 horas	0.027
15	Uso de medicamentos de rescate	<0.001

Dado que el rizatriptan, un comparador activo en la prueba es considerado para ser el triptano oral que actúa más rápido y uno de los medicamentos más efectivos actualmente disponibles para el tratamiento agudo de migraña, y que esta prueba enrola pacientes con migraña con dificultad para tratar, los efectos de tratamiento observados con meloxicam/rizatriptan que proporciona mayor alivio de dolor de migraña y de más duración que el rizatriptan, es altamente significativo. Muchos pacientes experimentan una respuesta subóptima a sus tratamientos de migraña agudos actuales, colocándolos en riesgo incrementado de discapacidad relacionada a dolor de cabeza. Los resultados de este estudio sugieren que el meloxicam/rizatriptan puede proporcionar una opción de tratamiento importante para gente con dificultad para tratar la migraña.

El meloxicam/rizatriptan es seguro y bien tolerado en los pacientes estudiados en la prueba. Los eventos adversos más comúnmente reportados con meloxicam/rizatriptan son náusea, mareos y somnolencia, ninguno de los cuales ocurre en una proporción mayor que el placebo o mayor a 3%. Hay un evento adverso serio en la extremidad del meloxicam/rizatriptan el cual es supuesto por el investigador para no estar relacionado al fármaco de estudio.

Los resultados de esta prueba demuestran la capacidad de meloxicam/rizatriptan para proporcionar beneficios únicos para los pacientes con migraña, con alivio rápida, fuerte y durable de dolor de migraña como se compara con un comparador activo potente, rizatriptan, una prueba diseñada astringentemente enriquecido con pacientes con dificultad para tratar la migraña. Estos resultados tienen implicaciones potencialmente importantes para cuidado del paciente en base a la proporción alta de respuesta inadecuada a e insatisfacción del paciente con tratamientos actuales.

El meloxicam/rizatriptan incorpora mecanismos múltiples de acción para dirigir varios procesos de migraña con la meta de proporcionar efectividad incrementada. El meloxicam/rizatriptan es pensando para actuar por inhibir alivio de CGRP, vasodilatación inversa mediada por CGRP e inhibir neuroinflamación, transmisión de señal de dolor, y sensibilización central. Los resultados de esta prueba validan este procedimiento, demostrando que el meloxicam/rizatriptan pueden proporcionar beneficio significativo que es mayor que aquel de los tratamientos actualmente disponibles, incluso en pacientes con dificultad para tratar la migraña. El meloxicam/rizatriptan puede ser usado para el tratamiento agudo de migraña en adultos con o sin aura efectivamente

Ejemplo 12

Meloxicam/rizatriptan está siendo también evaluado en otra prueba de fase 3 la cual es un estudio controlado por placebo doble ciego, aleatorio que evalúa el tratamiento temprano de migraña con meloxicam/rizatriptan. En contraste a esta prueba inicial en la cual pacientes con una historia de ataques de migraña tratados con respuesta inadecuada una vez que han desarrollado intensidad moderada o severa de migraña, en la otra prueba, los pacientes son para administrar meloxicam/rizatriptan en el signo más temprano de dolor de migraña.

Pacientes elegibles son tomados aleatoriamente en una proporción 1:1 para tratamiento con meloxicam/rizatriptan (20 mg de meloxicam/10 mg de rizatriptan, con SBE β CD y bicarbonato de sodio como se describe en el ejemplo 4 anterior) o placebo. Los sujetos adultos con un diagnóstico establecido de migraña con o sin aura. El tratamiento con meloxicam/rizatriptan es iniciado en el primer signo de inicio de dolor de migraña.

Los puntos finales primarios son libres de dolor de cabeza, y libertad de los síntomas asociados a migraña problemáticos (náusea, fotofobia o fonofobia), dos horas después de la dosificación, para meloxicam/rizatriptan como se compara con el placebo.

A menos que se indique de otra forma, todos los números que expresan cantidades de ingredientes, propiedades como cantidades, porcentaje, y así sucesivamente usados en la especificación y reivindicaciones son para ser entendidos en todas las instancias como que indican tanto los valores exactos como se muestra y como que son modificados por el término “aproximadamente”. Por consiguiente, a menos que se indique lo contrario, los parámetros numéricos indicados en la especificación y reivindicaciones anexas son aproximaciones que pueden variar dependiendo de las propiedades deseadas buscadas para ser obtenidas. Por lo menos, y no como un intento para limitar la aplicación de la doctrina de equivalentes al alcance de las reivindicaciones, cada parámetro numérico debe por lo menos ser construido a la luz del número de dígitos significativos y por aplicar técnicas de redondeo ordinario.

Los términos “un, uno, una” “la, el” y referentes similares usados en el contexto de describir las modalidades (especialmente en el contexto de las siguientes reivindicaciones) son para ser construidas para cubrir tanto el singular y el plural, a menos que se indique de otra forma en la presente o contradiga claramente por contexto. Todos los métodos descritos en la presente pueden ser realizados en cualquier

orden adecuado a menos que se indique de otra forma claramente en la presente. El uso de cualquiera y todos los ejemplos, o lenguaje de ejemplo (por ejemplo, "como") proporcionado en la presente es propuesto simplemente para iluminar mejor las modalidades y no posee una limitación en el alcance de cualquier reivindicación. No debe ser construido ningún lenguaje en la especificación como que indica cualquier elemento no reclamado esencial a la práctica de las reivindicaciones.

5 Los grupos de elementos o modalidades alternativos descritos en la presente no son para ser contruidos como limitaciones. Cada miembro de grupo puede ser referido y reclamado individualmente o en cualquier combinación con otros miembros del grupo u otros elementos encontrados en la presente. Se anticipa que uno o más miembros de un grupo puede ser incluido en, o eliminado de, un grupo por razones de conveniencia y/o para prosecución expedita. Cuando cualquier inclusión o deleción ocurre, la
10 especificación es propuesta para contener el grupo como modificado de esta forma completando la descripción escrita de todos grupos Markush si se usa en las reivindicaciones anexadas.

Ciertas modalidades son descritas en la presente, incluyendo el mejor modo conocido para la presente invención para realizar las modalidades reclamadas. Por supuesto, las variaciones en estas modalidades descritas llegaran a ser aparentes para aquellos de experiencia ordinaria en la técnica ante
15 lectura de la descripción mencionada anteriormente. El inventor espera a los técnicos expertos emplear las variaciones como sea apropiado, y los inventores proponen para las modalidades reclamadas ser practicados de otra forma diferente a lo descrito específicamente en la presente. Por consiguiente, las reivindicaciones incluyen todas las modificaciones y equivalentes de la materia objeto descrita en las reivindicaciones como se permite por la ley aplicable. Por otra parte, cualquier combinación de los
20 elementos descritos anteriormente en todas las variaciones posibles de los mismos es contemplado a menos que se indique de otra forma en la presente u de otra forma claramente contradicho por contexto.

Para cerrar, se entiende que las modalidades descritas en la presente son ilustrativas de los principios de las reivindicaciones. Otras modificaciones que pueden ser empleadas están dentro del alcance de las reivindicaciones. De esta forma, por la forma de ejemplo, pero sin limitación, modalidades
25 alternativas pueden ser utilizadas de acuerdo con las enseñanzas en la presente. Por consiguiente, las reivindicaciones no son limitadas a modalidades precisamente como se muestra y describe.

30

35