

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA EN VIRTUD DEL TRATADO DE COOPERACIÓN
EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de la Propiedad
Intelectual
Oficina internacional



(43) Fecha de publicación internacional
5 de Abril de 2007 (05.04.2007)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 2007/037666 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes:

A61K 31/27 (2006.01) A61K 31/573 (2006.01)
A61K 31/541 (2006.01) A61P 19/02 (2006.01)

Aracely [MX/MX]; Bahía de la Concepción No. 868,
Col. Parque Santa María, C.P. 45235 Tlaquepaque, Jalisco
(MX).

(21) Número de la solicitud internacional:

PCT/MX2006/000048

(74) Mandatario: **OCHOA CORTÉS, Oscar Javier**; Iglesia
No. 2, Torre "E", piso 4, Colonia Tizapán San Ángel, C.P.
01090, México D.F. (MX).

(22) Fecha de presentación internacional:

6 de Junio de 2006 (06.06.2006)

(81) Estados designados (*a menos que se indique otra cosa,
para toda clase de protección nacional admisible*): AE,
AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY,
BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ,
EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID,
IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR,
LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,
MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS,
RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR,
TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(25) Idioma de presentación:

español

(26) Idioma de publicación:

español

(30) Datos relativos a la prioridad:

PA/a/2005/010505

29 de Septiembre de 2005 (29.09.2005) MX

(84) Estados designados (*a menos que se indique otra cosa,
para toda clase de protección regional admisible*): ARIPO
(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ,
UG, ZM, ZW), euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD,
RU, TJ, TM), europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,
EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC,
NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG,
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Solicitante: **ESPINOSA ABDALA, Leopoldo de Jesús**
[MX/MX]; Circuito Madrigal No. 1640, Col. Colinas de
San Javier, C.P. 45110 Zapopan, Jalisco (MX).

(72) Inventores; e

(75) Inventores/Solicitantes (*para US solamente*): **GAR-
CÍA ARMENTA, María Elena** [MX/MX]; Del Greco
No. 5259, Col. La Estancia, C.P. 45020 Guadalajara,
Jalisco (MX). **ÁLVAREZ OCHOA, Víctor Guillermo**
[MX/MX]; Paseo del Tabachin No. 131, Col. La Her-
radura, C.P. 45222 Zapopan, Jalisco (MX). **SANTOS
MURILLO, Josefina** [MX/MX]; Arco Iris No. 916, Col.
Arcos de Zapopan, C.P. 44600 Zapopan, Jalisco (MX).
FLORES BARBA, Sandra Cecilia [MX/MX]; Circuito
Misión del Bosque No. 563, Col. Misión del Bosque, C.P.
45170 Zapopan, Jalisco (MX). **ÁLVAREZ ÁLVAREZ,**

Publicada:

— con informe de búsqueda internacional

Para códigos de dos letras y otras abreviaturas, véase la sección
"Guidance Notes on Codes and Abbreviations" que aparece al
principio de cada número regular de la Gaceta del PCT.

(54) Title: PHARMACEUTICAL FORM CONTAINING METHOCARBAMOL, MELOXICAM AND BETAMETHASONE

(54) Título: FORMA FARMACÉUTICA QUE CONTIENE METOCARBAMOL, MELOXICAM Y BETAMETASONA

(57) Abstract: The invention relates to pharmaceutical industry in general and to the pharmaceutical industry involved in the preparation of medicaments for the treatment of patients with acute cases and exacerbations of rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, osteoarthritis, pain relief and inflammation of acute gouty arthritis, acute and subacute bursitis, tendinitis, synovitis. The inventive pharmaceutical composition is characterised by methocarbamol, meloxicam and betamethasone; one or more anti-adherent agents, one or more disintegrating agents; one or more agglutinating agents, one or more lubricants, one or more diluents, one or more flavouring agents, one or more surfactants, one or more wetting agents, one or more suspension agents, one or more sweetening agents, one or more flocculating agents, one or more preservatives; one or more antimicrobial agents; one or more pH-buffering systems, and one or more solvents and/or excipients; one or more toning agents; one or more antioxidants; one or more chelating agents and any other additive necessary for the formulation.

(57) Resumen: La presente invención esta relacionada con la Industria farmacéutica en general y con la Industria farmacéutica preparadora de medicamentos para el tratamiento de casos agudos y exacerbaciones de pacientes con artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, osteoartritis, alivio del dolor y la inflamación de artritis gotosa aguda, bursitis aguda y subaguda, tendinitis, sinovitis. La composición farmacéutica, objeto de esta solicitud esta caracterizada por metocarbamol, meloxicam y betametasona; uno o más agentes antiadherentes, uno o más agentes desintegrantes; uno o más agentes aglutinantes, uno o más agentes lubricantes, uno o más agentes diluentes, uno o más agentes saborizantes, uno o más agentes surfactantes, uno o más agentes humectantes, uno o más agentes agentes suspensores, uno o más agentes edulcorantes, uno o más agentes floculantes, uno o más agentes conservadores; uno o más agentes antimicrobianos; uno o más sistemas amortiguadores de pH, y uno o más solventes y/o vehículos; uno o más agentes tonificantes; uno o más agentes antioxidantes; uno o más agentes quelantes y cualquier otro aditivo necesario para la formulación.

WO 2007/037666 A1

**FORMA FARMACÉUTICA QUE CONTIENE METOCARBAMOL,
MELOXICAM Y BETAMETASONA**

5 CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención esta relacionada con la industria farmacéutica en general y con la industria farmacéutica preparadora de medicamentos para el tratamiento de casos agudos y exacerbaciones de
10 pacientes con artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, osteoartritis, alivio del dolor y la inflamación de artritis gotosa aguda, bursitis aguda y subaguda, tendinitis, sinovitis.

15 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Las formas farmacéuticas sólidas son preparados que contienen el o los principios activos y aditivos generalmente en forma discoide, ranurados o no ranurados y de tamaño variado obtenido por compresión de polvos
20 o gránulos, en cápsulas, parches, óvulos, perlas, supositorios, trociscos o pastillas.

Una suspensión es un sistema bifásico que consiste en un sólido finamente dividido disperso en un sólido, un líquido o un gas.

25

Una emulsión es un sistema heterogéneo constituido de dos líquidos no

miscibles entre si, en el que la fase dispersa está compuesta de pequeños glóbulos distribuidos en el vehículo en el cual son inmiscibles. El o los principios activos pueden estar en la fase externa o interna.

- 5 Una solución es un preparado líquido, transparente y homogéneo, obtenido por disolución de él o los principios activos y aditivos en agua, y que se utiliza para el uso externo o interno. En el caso de soluciones inyectables, oftálmicas y óticas deben ser soluciones estériles.
- 10 Un semi-sólido es un preparado que hasta cierto punto es un sólido; teniendo una rigidez y una viscosidad intermedia entre un sólido y un líquido.

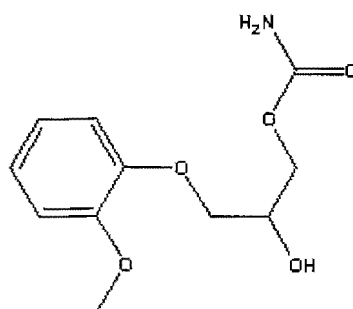
Un jarabe es una solución acuosa con alta concentración de carbohidra-
15 tos tales como: sacarosa, sorbitol, dextrosa, etc. de consistencia viscosa en la que se encuentra disuelto el o los principios activos y aditivos.

El Metocarbamol es el 3-(2-methoxyphenoxy)-1,2-propanediol 1-
20 carbamate y se puede representar por la fórmula (I).

El compuesto de la fórmula (I) es conocido por su actividad farmacológica como un relajante de músculo esquelético de acción central el cual aunque su acción no ha sido bien definida en los huma-
25 nos se cree puede deberse a sus propiedades sedantes sobre el sistema nervioso central.

3

5

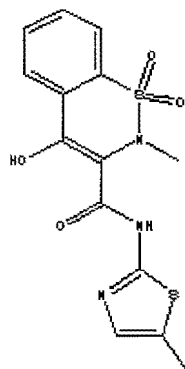


(I)

10

El Meloxicam es el 4-Hidroxi-2-metil-N-(5-metil-2-tiazolil)-2H-1,2-Benzotiazina-3-carboxamida-1,1-Dioxido y se puede representar por la fórmula (II).

15



(II)

20

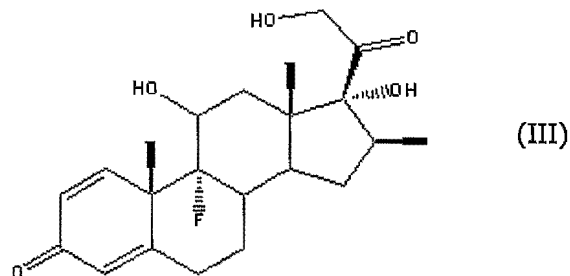
25

El compuesto de la fórmula (II) es conocido por su actividad antiinflamatoria, analgésica y antipirética que actúa inhibiendo la síntesis de prostaglandinas con mayor potencia en el lugar de la inflamación que sobre riñón y mucosa gástrica. Actualmente está indicado en el tratamiento de artritis reumatoide, osteoartritis, periartritis en las articulaciones escapulohumeral y coxofemoral, distensiones musculares y dolor e inflamación en tejidos blandos y vías respiratorias con procesos inflamatorios.

4

La Betametasona es la (11 β ,16 β)-9-Fluoro-11,17,21-trihydroxy-16-methylpregna-1,4-diene-3,20-dione y se puede representar por la fórmula (III).

5



10 El compuesto de la formula (III) es conocido por su actividad como glucocorticoide antiinflamatorio, antialérgico y antirreumático. El mecanismo de acción exacto de los corticosteroides es incierto. En dosis Farmacológicas, los glucocorticoides naturales (cortisona e hidrocortisona) y sus análogos sintéticos, como la betametasona,

15 tras su administración se une a la globulina fijadora de corticosteroides y en menor proporción a la albumina. La avidez de fijación ayuda a determinar la vida media biológica de los glucocorticoides que para el caso de la Betametasona es de aproximadamente 72 horas.

20

BREVE DESCRIPCION DEL INVENTO

25

La presente invención proporciona nuevas formulaciones en diferentes formas farmacéuticas que comprenden: (a) Metocarbamol, (b)

Meloxicam, (c) Betametasona, (d) uno o más agentes antiadherentes, (e) uno o más agentes desintegrantes, (f) uno o más agentes aglutinantes, (g) uno o más agentes lubricantes, (h) uno o más agentes diluentes, (i) uno o más agentes saborizantes y/o esencias,
5 (j) uno o más agentes surfactantes, (k) uno o más agentes humectantes, (l) uno o más agentes suspensores, (m) uno o más agentes edulcorantes, (n) uno o más agentes floculantes, (ñ) uno o más agentes conservadores (o) uno o más agentes antimicrobianos, (p) uno o más sistemas amortiguadores de pH, (q) uno o más solventes
10 y/o vehículos, (r) uno o más agentes tonificantes, (s) uno o más agentes antioxidantes (t) uno o más quelantes y/o complejantes (u) y cualquier otro aditivo necesario para la formulación.

La presente invención proporciona además un método para el tratamiento de casos agudos y exacerbaciones de pacientes con artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, osteoartritis, alivio del dolor y la inflamación de artritis gotosa aguda, bursitis aguda y subaguda, tendinitis, sinovitis.

20 Las concentraciones de los fármacos en la formulación se encuentran en una proporción del 0.001% al 100.0%.

La presente invención se caracteriza porque los fármacos combinados en la misma pueden encontrarse como su base anhidra, mono-
25 hidratada o dihidratada o como una sal fisiológicamente aceptable.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DEL INVENTO

La presente invención proporciona nuevas formulaciones en diferentes formas farmacéuticas que comprenden: (a) Metocarbamol, (b) Meloxicam, (c) Betametasona.

Para darle cuerpo a la forma farmacéutica pueden emplearse una serie de ingredientes como lo son: antiadherentes, tales como: talco, dióxido de silicio coloidal, sulfato de calcio, cloruro de calcio, entre otros, prefiriéndose el dióxido de silicio coloidal. El agente antiadherente debe estar contenido en una proporción que va desde un 0.01% a un 10.0% con respecto al peso total de la formulación.

Desintegrantes tales como almidón de maíz, almidones modificados, derivados de la celulosa solubles en agua, croscarmelosa de sodio, almidón glicolato de sodio, aglutinantes tales como gelatina, gomas naturales, derivados de la celulosa, almidón de maíz, almidón de arroz, polivinilpirrolidona, povidone, alginato de calcio, polientilenglicoles, jarabe de maíz, sucrosa, entre otros, prefiriéndose la croscarmelosa de sodio. El agente desintegrante debe estar contenido en una proporción que va desde un 0.25% a un 20.0% con respecto al peso total de la formulación.

Lubricantes tales como ácido estearico, estearato de magnesio, talco, entre otros, prefiriéndose el estearato de magnesio. El agente

lubricante debe estar contenido en una proporción que va desde un 0.01% a un 10.0% con respecto al peso total de la formulación.

Diluentes tales como celulosa microcristalina, lactosas, dextrosa, sacarosa, fructosa, fosfatos, entre otros, prefiriéndose la Sacarosa. El agente diluyente debe estar contenido en una proporción que va desde un 0.01% a un 90.0% con respecto al peso total de la formulación.

Surfactantes tales como poloxameros, lauril sulfato de sodio, docusato sódico, lecitina, polioxietileno (20) sorbitan monooleato, entre otros, prefiriéndose los poloxameros. El agente surfactante debe estar contenido en una proporción que va desde un 0.01% a un 20.0% con respecto al peso total de la formulación.

15

Humectantes pueden ser polares y no polares, tales como alcohol etílico, agua, propilenglicol, polietilenglicol, glicerol, dimetilacetamida, lecitina, PEG-40 aceite de castor, butilenglicol, entre otros, preferentemente son empleados los alcoholes de 2 carbonos como lo es el alcohol etílico contenido en una proporción que va desde un 1.0% a un 50.0% con respecto al peso total de la formulación excluyéndolo éste, y prefiriéndose como disolvente polar el agua, contenido en una proporción que va desde un 0.01% a un 90.0% con respecto al peso total de la formulación.

25

Saborizantes y/o esencias en polvo o líquidos, tales como vainilla,

cereza, manzana, uva, plátano, fresa, menta, piña, frambuesa, chocolate, coco, durazno, limón, grosella, lima, naranja, mandarina, entre otros, sintéticos o de origen natural, prefiriéndose los sabores cereza, y uva. El o los agentes saborizantes deben estar contenidos en una proporción de 0.10 % a un 15 % respecto al peso total de la formulación.

Edulcorante (s) tales como Aspartamo, Acesulfame K, glutamato monosódico, sacarina, sacarina sódica, entre otros, prefiriéndose acesulfame K y aspartamo. El agente edulcorante debe estar contenido en una proporción que va desde un 0.00001 % a un 5.0 % respecto al peso total de la formulación.

Agente de viscosidad tales como goma guar, goma acacia, carboximetilcelulosa sódica, carboximetilcelulosa cálcica, bentonita, carbomeros, carragenina, celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa sódica dextrinas, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropil celulosa, goma de tragacanto, goma xantan, povidona, pectina, metilcelulosa, entre otros, prefiriéndose la carboximetilcelulosa sódica. El agente de viscosidad debe estar en una proporción que va desde un 0.01 % hasta un 20.0 % con respecto al peso total de la formulación.

Sistema amortiguador de pH tales como fosfatos, citratos, carbonatos, bicarbonatos, acetatos, lactatos, entre otros, prefiriéndose los fosfatos. El sistema amortiguador de pH debe estar contenido en

una proporción que va desde un 0.01 % hasta un 10 % del peso total de la formulación.

Agente floculante tales como cloruro de sodio, cloruro de potasio, citrato trisódico, entre otros, prefiriéndose el Cloruro de sodio. El agente floculante debe estar en una proporción de 0.0001 % hasta un 10 % del peso total de la formulación.

Antimicrobianos tales como parabenos, timerosal, benzoato de sodio, ácido sorbico, sorbato de potasio, alcohol bencilico y todos los antimicrobianos que pudieran ser empleados para estas formas farmacéuticas. El antimicrobiano debe estar en una proporción que va desde un 0.0001 % hasta un 5.0 % del peso total de la formulación.

Solventes y/o vehículos tales como Alcohol etílico, aceites de maíz, sésamo, mineral, algodón, almendras, cacahuete y soya, glicerina, alcohol isopropilico, polietilenglicol, propilenglicol, agua, sorbitol, etil oleato y todos los solventes y/o vehículos que pudieran ser empleados para estas formas farmacéuticas. El solvente y/o vehículo debe estar en una proporción que va desde un 0.001 % hasta un 99 % del peso total de la formulación.

Agentes tonificantes tales como dextrosa, glicerina, manitol, cloruro de sodio y potasio y todos los agentes tonificantes que pudieran ser empleados para estas formas farmacéuticas. El agente tonificante debe estar en una proporción de 0.0001 % hasta un 50.0 %

del peso total de la formulación.

Agentes antioxidantes tales como ácido ascorbico, ascorbil palmitato, butil hidroxitolueno, butil hidroxianisol, metabisulfito de sodio, tocoferoles, tiosulfato de sodio y todos los agentes antioxidantes que pudieran ser empleados para estas formas farmacéuticas. El agente antioxidante debe estar en una proporción de 0.001 % hasta un 5.0 % del peso total de la formulación.

10 Agentes quelantes y/o complejantes tales como Edetato disódico, ácido edético, ciclodextrinas y todos los agentes quelantes y/o complejantes que pudieran ser empleados para estas formas farmacéuticas. El agente quelante y/o complejante debe estar en una proporción de 0.001 % hasta un 10.0 % del peso total de la formulación.

15 Agentes secuestrantes tales como ciclodextrinas y todos los agentes secuestrantes que pudieran ser empleados para estas formas farmacéuticas. El agente secuestrante debe estar en una proporción de 0.001 % hasta un 20.0 % del peso total de la formulación.

La formulación opcionalmente puede ir recubierta utilizándose como material de recubrimiento los metacrilatos, derivados de la celulosa, combinación de polímeros y polisacaridos para el recubrimiento pelculado con solventes acuosos u orgánicos, con colorantes, sa-
25 borizantes, azúcares y cualquier otro ingrediente que sea utilizado

para aplicaciones de películas, recubrimiento y grageado, prefiriéndose la cantidad suficiente hasta obtener la protección deseada de la forma farmacéutica. La formulación opcionalmente también puede ir o no ranurada. La formulación opcionalmente puede ir en-
5 capsulada en cápsulas de gelatina dura o de gelatina blanda.

La formulación opcionalmente puede contener además otros componentes como agentes estabilizantes como la creatinina o dextrinas, adsorbentes tales como bentonita, carbonato de magnesio, celulosa
10 en polvo, colorantes y/o pigmentos tales como caramelo, Óxido férrico, rojo, amarillo, negro, mezcla de ellos, y todos los colorantes y/o pigmentos que pudieran ser empleados para estas formas farmacéuticas.

15 Las formulaciones son contenidas en envases de capacidad adecuada que puede incluir un envase de burbuja de P.V.C. (Cloruro de polivinilo) desde 200 μ a 250 μ que opcionalmente puede tener un recubrimiento de P.V.D.C. (Cloruro de polivilideno) de 25 g/m² hasta 120 g/m², y adherido con papel aluminio o en papel celopolial y
20 también en envases de capacidad adecuada, fabricados de polietileno de alta y/o baja densidad, polietileno tereftalato, Cloruro de polivinilo, polipropileno, poliestireno, vidrio tipo I, II, III y IV, y cualquier otro envase primario, con o sin color. La tapa podrá ser inviolable, de rosca, cap to cap, child proof, fabricadas de polietileno de alta y/o baja densidad, polietileno tereftalato, Cloruro de
25 polivinilo, polipropileno, poliestireno, con o sin color. Además son

incluidos auxiliares de dosificación tales como cucharillas dosificadoras, vasos dosificadores, pipetas, jeringuillas, insertos fabricados con materiales como polietileno de alta y/o baja densidad, polietilen tereftalato, cloruro de polivinilo, polipropileno, poliestireno, entre otros, con o sin color.

La preparación se realiza mezclando todos los componentes necesarios para la formulación.

El Metocarbamol posterior a su administración oral, es absorbido rápidamente y casi por completo en el tracto gastrointestinal. El metocarbamol tiene una vida media sérica de 0.9 – 1.8 horas, es metabolizado en forma extensa, presumiblemente en el hígado, por desalquilación e hidroxilación. El fármaco y sus metabolitos son excretados en forma rápida y casi total por la orina.

El Meloxicam tiene una buena absorción tras su administración oral y el 99 % se liga a proteínas plasmáticas. El fármaco tiene una buena distribución en el organismo pero particularmente logra una elevada penetración en el líquido sinovial, llegando a niveles equivalentes a la mitad de las concentraciones plasmáticas. El metabolismo del Meloxicam es principalmente por oxidación del grupo metilo de la molécula tiazolil. Aproximadamente el 50% de la dosis se elimina por vía urinaria y el resto se excreta por heces. La vida media de eliminación es de 20 horas.

- La Betametasona es un glucocorticoide con potente actividad, rápidamente absorbida en el tracto gastrointestinal y distribuida a todos los tejidos del cuerpo. La betametasona se liga a las proteínas del plasma, en mayor cantidad a la globulina fijadora de corticosteroides y en menor cantidad a la albúmina, lo cual significa que tiene alta afinidad pero baja capacidad de ligue. Tiene una vida media prolongada de 72 horas con una dosis equivalente de 0.75 mg; es metabolizada en el hígado y en los riñones y es excretada por la orina.
- 10 Para el tratamiento de los casos agudos y exacerbaciones de pacientes con artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, osteoartritis, alivio del dolor y la inflamación de artritis gotosa aguda, bursitis aguda y subaguda, tendinitis, sinovitis. Se recomienda el uso de 2.25 mg de Betametasona, entre 22.5 y 45 mg de Meloxicam
- 15 y 645 mg de Metocarbamol diarios, distribuidos en 3 dosis.

Así la presente invención proporciona una formulación farmacéutica que aporta de 50.00 mg a 500.0 mg de Metocarbamol, 1.00 mg a 30.00 mg de Meloxicam y 0.10 mg a 5.00 mg de Betametasona por

20 día.

EJEMPLOS

Los siguientes ejemplos con carácter de no limitantes sirven para ilustrar la presente invención:

EJEMPLO 1

Los valores son en porcentaje peso/peso

	1 Metocarmabol	40.0000
	2 Meloxicam	0.0500
	3 Betametasona	0.0050
5	4 Sacarosa para compresión	50.0000
	5 Polividona	5.0000
	6 Alcohol etílico 96°	20.0000
	7 Talco	5.0000
	8 Agua purificada	4.0000

La preparación de las cápsulas se realiza de la siguiente manera:
10 Mezcle los solventes, agua purificada y alcohol etílico 96°, y disuelva en ellos la Polividona. Mezcle los principios activos Metocarbamol, Meloxicam y Betametasona, huméctelos con la solución que contiene la Polividona. Somete a secado la masa, tamícela, adicione la Sacarosa para compresión y el Talco. Proceda al encapsulado.

15

EJEMPLO 2

Los valores son porcentajes peso/volumen

	1 Metocarmabol	30.000
	2 Meloxicam	0.500
	3 Betametasona	0.050
	4 Carboximetilcelulosa Sódica	10.000
20	5 Dióxido de silicio Coloidal	1.000
	6 Alcohol etílico 96°	2.000
	7 Dextrosa	70.000
	8 Sabor	0.500
	9 Color	0.010
	10 Propilenglicol	20.000
	11 Benzoato de sodio	0.010
	12 Agua purificada, cbp	100.000

25 La preparación de la suspensión se realiza de la siguiente manera: en una porción de agua se solubilizan la Carboximetilcelulosa, la Dextrosa, el benzoato de sodio, el color y el sabor. Se adiciona el Alcohol etílico 96°, Propilenglicol y el Dióxido de si-

15

licio coloidal, se agita para homogeneizar la suspensión, se adiciona la Betametasona, Meloxicam y el Metocarbamol se agita hasta obtener una suspensión homogénea. Finalmente se afora.

5 EJEMPLO 3

Los valores son en porcentaje peso/peso

	1 Metocarmabol	0.20
	2 Meloxicam	0.05
	3 Betametasona	0.50
	4 Carbomero	10.00
	5 Hidróxido de sodio	5.00
10	6 Alcohol etílico 96°	4.00
	7 Propilparabeno	2.00
	8 Metilparabeno	0.01
	9 Agua purificada, cbp	80.00

La preparación de una cantidad de agua purificada disperse el total del Carbomero, una vez disperso, por separado, disuelva el

15 hidróxido de sodio y adiciónelo lentamente con agitación constante al Carbomero. En otra cantidad de agua purificada añada el alcohol etílico 96° y disuelva el Propilparabeno, el Metilparabeno, Betametasona, Meloxicam y Metocarbamol. Adicione la solución que contiene los activos y adiciónelos a la matriz y agite hasta homogeni-

20 zar.

El invento ha sido descrito suficientemente como para que una persona con conocimientos medios en la materia pueda reproducir y obtener los resultados que mencionamos en la presente invención.

25 Sin embargo, cualquier persona hábil en el campo de la técnica que compete el presente invento puede ser capaz de hacer modificaciones no descritas en la presente solicitud, no obstante, si para la

16

aplicación de estas modificaciones en una estructura determinada o en el proceso de manufactura del mismo, se requiere de la materia reclamada en las siguientes reivindicaciones, dichas estructuras deberán ser comprendidas dentro del alcance de la invención.

5

10

15

20

25

REIVINDICACIONES

Habiendo descrito suficientemente la invención, se considera como novedad y por lo tanto se reclama como propiedad lo expresado y
5 contenido en las siguientes cláusulas reivindicatorias.

1. Forma farmacéutica que contiene metocarbamol, meloxicam y betametasona; uno o más agentes antiadherentes, uno o más agentes desintegrantes; uno o más agentes aglutinantes, uno o más
10 agentes lubricantes, uno o más agentes diluentes, uno o más agentes saborizantes, uno o más agentes surfactantes, uno o más agentes humectantes, uno o más agentes agentes suspensores, uno o más agentes edulcorantes, uno o más agentes floculantes, uno o más agentes conservadores; uno o más agentes antimicrobianos;
15 uno o más sistemas amortiguadores de pH, y uno o más solventes y/o vehículos; uno o más agentes tonificantes; uno o más agentes antioxidantes; uno o más agentes quelantes y cualquier otro aditivo necesario para la formulación.

20 2. Una formulación de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque las concentraciones de los fármacos en la formulación se encuentran en una proporción del 0.001% al 100.0%.

3. Una formulación de conformidad con la reivindicación 2, caracterizada porque los fármacos combinados en la misma pueden encontrarse como su base anhidra, monohidratada o dihidratada o como
25

una sal fisiológicamente aceptable, prefiriéndose Metocarbamol, Meloxicam y Betametasona.

4. Una formulación de conformidad con la reivindicación 3, caracterizada porque contiene 1 o más de los siguientes ingredientes: antiadherentes, tales como: talco, dióxido de silicio coloidal, sulfato de calcio, cloruro de calcio, entre otros. Desintegrantes tales como almidón de maíz, almidones modificados, derivados de la celulosa solubles en agua, Croscarmelosa de sodio, almidón glicolato de sodio, aglutinantes tales como gelatina, gomas naturales, derivados de la celulosa, almidón de maíz, almidón de arroz, polivinilpirrolidona, povidone, alginato de calcio, polientilenglicoles, jarabe de maíz, sucrosa, entre otros. Lubricantes tales como ácido estearico, estearato de magnesio, talco, entre otros. Diluentes tales como celulosa microcristalina, lactosas, azúcar compresible, dextrosa, sacarosa, fructuosa, entre otros. Surfactantes tales como Poloxamer, lauril sulfato de sodio, docusato sódico, lecitina, entre otros. Humectantes pueden ser polares y no polares, tales como alcohol etílico, agua, propilenglicol, polietilenglicol, glicerol, dimetilacetamida, lecitina, PEG-40 aceite de castor, butilenglicol, entre otros. Saborizantes y/o esencias en polvo o líquidos tales como vainilla, cereza, manzana, plátano, fresa, menta, piña, frambuesa, chocolate, coco, durazno, limón, grosella, lima, naranja, mandarina, entre otros, sintéticos o de origen natural. Edulcorante (s) tales como Aspartamo, Acesulfame K, glutamato monosódico, sacarina, sacarina sódica, entre otros. Agente de viscosidad tales como goma guar,

goma acacia, Carboximetilcelulosa sódica, carboximetilcelulosa cálcica, bentonita, carbomeros, carragenina, celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa sódica dextrinas, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropil celulosa, goma de tragacanto, goma xantan, povidona, pectina, metilcelulosa, entre otros. Sistema amortiguador de pH tales como fosfatos, citratos, carbonatos, bicarbonatos, acetatos, lactatos, entre otros. Agente floculante tales como cloruro de sodio, cloruro de potasio, citrato trisódico, entre otros. Agentes antioxidantes tales como ácido ascórbico, arcobil palmirato, butil hidroxitolueno, butil hidroxianisol, metabisulfito de sodio, tocoferoles, tiosulfato de sodio entre otros. Agentes tonificantes tales como dextrosa, glicerina, manitol, cloruro de sodio y potasio entre otros. Solventes y/o vehículos tales como Alcohol etílico, aceites de maíz, sésamo, mineral, algodón, almendras, cacahuete y soya, glicerina, alcohol Isopropílico, polietilenglicol, Propilenglicol, agua, sorbitol, etil oleato entre otros. Agentes quelantes y/o complejantes tales como edetato disódico (E.D.T.A.), ácido ascórbico, Butilhidroxitolueno (BHT), tocoferoles, bisulfito de sodio, metabisulfito de sodio entre otros. Antimicrobianos tales como parabenos, timerosal, benzoato de sodio, ácido sorbico, Sorbato de potasio, alcohol bencílico y todos los antimicrobianos que pudieran ser empleados para estas formas farmacéuticas.

5. Una formulación de conformidad con todas las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque esta puede ser una gragea, comprimido, tableta recubierta, cápsula, suspensión, jarabe, emulsión, trocisco o pastilla, solucíon, prefiriéndose las cápsulas.

6. La formulación que pudiera contener un agente para el recubrimiento, utilizándose como material de recubrimiento los metacrilatos, derivados de la celulosa, combinación de polímeros y polisacáridos para el recubrimiento pelliculado con solventes acuosos u orgánicos, con colorantes, saborizantes, azúcares y cualquier otro ingrediente que sea utilizado para aplicaciones de películas, recubrimiento y grageado.
7. Una formulación que pudiera estar encapsulada en cápsulas de gelatina dura o blanda. La formulación que pudiera contener además otros componentes como son agentes estabilizantes como la creatinina o dextrinas, entre otros. Así mismo pueden también incluirse adsorbentes tales como bentonita, carbonato de magnesio, celulosa en polvo, entre otros.
8. Una formulación de conformidad con la reivindicación 7, caracterizada porque esta contenida en envases de capacidad adecuada que puede incluir un envase de burbuja de P.V.C. (Cloruro de polivinilo) desde 200 μ a 250 μ que opcionalmente puede tener un recubrimiento de P.V.D.C. (Cloruro de polivinilideno) de 25 g/m² hasta 120 g/m², y adherido con papel aluminio o en papel celopolial y también en envases de capacidad adecuada, fabricados de polietileno de alta y/o baja densidad, polietileno tereftalato, Cloruro de polivinilo, polipropileno, poliestireno, vidrio tipo I, II, III y IV, y cualquier otro envase primario, con o sin color. La tapa podrá ser

- inviolable, de rosca, cap to cap, child proof, fabricadas de polietileno de alta y/o baja densidad, polietilen tereftalato, Cloruro de polivinilo, polipropileno, poliestireno, con o sin color. Además son incluidos auxiliares de dosificación tales como cucharillas dosificadoras, vasos dosificadores, pipetas, jeringuillas, insertos fabricados con materiales como polietileno de alta y/o baja densidad, polietilen tereftalato, cloruro de polivinilo, polipropileno, poliestireno, entre otros, con o sin color.
- 5
- 10 9. Un método para el tratamiento de los casos agudos y exacerbaciones de pacientes con artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, osteoartritis, alivio del dolor y la inflamación de artritis gotosa aguda, bursitis aguda y subaguda, tendinitis, sinovitis, mediante la administración de Metocarbamol de 50.00 mg a 500.0 mg,
- 15 Meloxicam de 1.00 mg a 30.00 mg y Betametasona de 0.10 mg a 5.00 mg de por día.
10. Una formulación farmacéutica sólida que proporciona 50.00 mg a 500.00 mg de Metocarbamol, 1.00 mg a 30.0 mg de Meloxicam y
- 20 0.10 mg a 5.00 mg de Betametasona por día.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/ MX 2006/000048

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

see extra sheet

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K,A61P

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

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

CIBEPAT,EPODOC, WPI, CAS, EMBASE, MEDLINE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	MX 9902673 A (ESPINOSA ABDALA), 30-09-2000 the whole document	1-10
X	WO 02/058620 A2 (OSMOTICA COSTA RICA SA), 01-08-2002 claims 1,7,8	1-10
A	WO 97/20551 A1 (ADCOCK INGRAM), 12-06-1997 abstract, claims	1-10

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T"	later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance.		
"E" earlier document but published on or after the international filing date		
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"X"	document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"O" document referring to an oral disclosure use, exhibition, or other means	"Y"	document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
	"&"	document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

24 August 2006 (24.08.2006)

Date of mailing of the international search report

(05-10-2006)

Name and mailing address of the ISA/
O.E.P.M.Paseo de la Castellana, 75 28071 Madrid, España.
Facsimile No. 34 91 3495304

Authorized officer

P. Fernández Fernández

Telephone No. + 34 91 3495489

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No.

PCT/ MX 2006/000048

Patent document cited in the search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 02058620 A	01.08.2002	AU 2002231570 A EP 1362585 A US 2004204413 A	06.08.2002 19.11.2003 14.10.2004
WO 9720551 A MX 9902673	12.06.1997 30.09.2000	AU 3990895 NONE	27.06.1997

CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K 31/27 (2006.01)

A61K 31/541 (2006.01)

A61K 31/573 (2006.01)

A61P 19/02 (2006.01)

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional nº

PCT/ MX 2006/000048

A. CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

Ver hoja adicional

De acuerdo con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP) o según la clasificación nacional y CIP.

B. SECTORES COMPRENDIDOS POR LA BÚSQUEDA

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

A61K,A61P

Otra documentación consultada, además de la documentación mínima, en la medida en que tales documentos formen parte de los sectores comprendidos por la búsqueda

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

CIBEPAT,EPODOC, WPI, CAS, EMBASE, MEDLINE

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría*	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones nº
X	MX 9902673 A (ESPINOSA ABDALA), 30-09-2000 todo el documento	1-10
X	WO 02/058620 A2 (OSMOTICA COSTA RICA SA), 01-08-2002 reivindicaciones 1,7,8	1-10
A	WO 97/20551 A1 (ADCOCK INGRAM), 12-06-1997 resumen, reivindicaciones	1-10

☐ En la continuación del Recuadro C se relacionan otros documentos ☒ Los documentos de familias de patentes se indican en el Anexo

* Categorías especiales de documentos citados:	"T"	documento ulterior publicado con posterioridad a la fecha de presentación internacional o de prioridad que no pertenece al estado de la técnica pertinente pero que se cita por permitir la comprensión del principio o teoría que constituye la base de la invención.
"A" documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante.	"X"	documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado.
"E" solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior.	"Y"	documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.
"L" documento que puede plantear dudas sobre una reivindicación de prioridad o que se cita para determinar la fecha de publicación de otra cita o por una razón especial (como la indicada).	"&"	documento que forma parte de la misma familia de patentes.
"O" documento que se refiere a una divulgación oral, a una utilización, a una exposición o a cualquier otro medio.		
"P" documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.		

Fecha en que se ha concluido efectivamente la búsqueda internacional.

24 Agosto 2006 (24.08.2006)

Fecha de expedición del informe de búsqueda internacional

05 OCTUBRE 2006 (05-10-2006)

Nombre y dirección postal de la Administración encargada de la búsqueda internacional O.E.P.M.

Paseo de la Castellana, 75 28071 Madrid, España.
Nº de fax 34 91 3495304

Funcionario autorizado

P. Fernández Fernández

Nº de teléfono + 34 91 3495489

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Información relativa a miembros de familias de patentes

Solicitud internacional n°

PCT/ MX 2006/000048

Documento de patente citado en el informe de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
WO 02058620 A	01.08.2002	AU 2002231570 A EP 1362585 A US 2004204413 A	06.08.2002 19.11.2003 14.10.2004
WO 9720551 A MX 9902673	12.06.1997 30.09.2000	AU 3990895 NINGUNO	27.06.1997

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional n°

PCT/ MX 2006/000048

Recuadro II Observaciones cuando se estime que algunas reivindicaciones no pueden ser objeto de búsqueda (continuación del punto 2 de la primera hoja)

Este informe de búsqueda internacional no se ha realizado en relación a ciertas reivindicaciones por los siguientes motivos:

1. ☒ Las reivindicaciones n°s: 9
se refieren a un objeto con respecto al cual esta Administración no está obligada a proceder a la búsqueda, a saber:
La reivindicación 9 se refiere a un método de tratamiento terapéutico del cuerpo humano o animal. La búsqueda se ha realizado en base a los efectos atribuidos a la composición.
2. ☐ Las reivindicaciones n°s:
se refieren a elementos de la solicitud internacional que no cumplen con los requisitos establecidos, de tal modo que no pueda efectuarse una búsqueda provechosa, concretamente:
3. ☐ Las reivindicaciones n°s:
son reivindicaciones dependientes y no están redactadas de conformidad con los párrafos segundo y tercero de la regla 6.4(a).

Recuadro III Observaciones cuando falta unidad de invención (continuación del punto 3 de la primera hoja)

La Administración encargada de la Búsqueda Internacional ha detectado varias invenciones en la presente solicitud internacional, a saber:

1. ☐ Dado que todas las tasas adicionales requeridas han sido satisfechas por el solicitante dentro del plazo, el presente informe de búsqueda de tipo internacional comprende todas las reivindicaciones que pueden ser objeto de búsqueda.
2. ☐ Dado que todas las reivindicaciones que pueden ser objeto de búsqueda podrían serlo sin realizar un esfuerzo que justifique tasas adicionales, esta Administración no requirió el pago de tasas adicionales.
3. ☐ Dado que tan sólo una parte de las tasas adicionales requeridas ha sido satisfecha dentro del plazo por el solicitante, el presente informe de búsqueda de tipo internacional comprende solamente aquellas reivindicaciones respecto de las cuales han sido satisfechas las tasas, concretamente las reivindicaciones n°s:
4. ☐ Ninguna de las tasas adicionales requeridas ha sido satisfecha por el solicitante dentro de plazo. En consecuencia, el presente informe de búsqueda de tipo internacional se limita a la invención mencionada en primer término en las reivindicaciones, cubierta por las reivindicaciones n°s:

- Indicación en cuanto a la protesta
- ☐ Se acompañó a las tasas adicionales la protesta del solicitante y, en su caso, el pago de una tasa de protesta.
 - ☐ Se acompañó a las tasas adicionales la protesta del solicitante, pero la tasa de protesta aplicable no se pagó en el plazo establecido para ello.
 - ☐ El pago de las tasas adicionales no ha sido acompañado de ninguna protesta.

CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

A61K 31/27 (2006.01)

A61K 31/541 (2006.01)

A61K 31/573 (2006.01)

A61P 19/02 (2006.01)