

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS  
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 701 673**

(51) Int. Cl.:

**A61K 9/14** (2006.01)

**A61K 31/5415** (2006.01)

(12)

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.02.2004 E 16161176 (9)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.09.2018 EP 3090731**

---

(54) Título: **Formulaciones que comprenden meloxicam en nanopartículas**

(30) Prioridad:

**03.03.2003 US 450705 P**

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**25.02.2019**

(73) Titular/es:

**RECRO PHARMA, INC. (100.0%)  
490 Lapp Road  
Malvern, PA 19355, US**

(72) Inventor/es:

**COOPER, EUGENE R.;  
RYDE, TUULA;  
PRUITT, JOHN D. y  
KLINE, LAURA**

(74) Agente/Representante:

**ELZABURU, S.L.P**

**ES 2 701 673 T3**

---

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Formulaciones que comprenden meloxicam en nanopartículas

### Campo de la invención

La presente invención se refiere a formas de dosificación farmacéuticas en nanopartículas, inyectables como se definen en las reivindicaciones (también denominadas en esta memoria como "composiciones") que comprenden meloxicam y al menos un estabilizador de superficie adsorbido a o asociado con la superficie del fármaco. Las partículas de meloxicam en nanopartículas tienen un tamaño de partícula promedio efectivo de menos de 2000 nm.

### Antecedentes de la invención

A. Antecedentes con respecto a composiciones de agentes activos en nanopartículas

Las composiciones de agente activo en nanopartículas, descritas por primera vez en la patente de EE.UU. N° 5.145.684 ("la patente '684"), son partículas que consisten en un agente de diagnóstico o terapéutico escasamente soluble que tiene adsorbido en la superficie de este un estabilizador de superficie no entrecruzado. La patente '684 no describe composiciones en nanopartículas de meloxicam.

Los métodos para fabricar composiciones de agente activo en nanopartículas se describen, por ejemplo, en las patentes de EE.UU. N° 5.518.187 y 5.862.999, ambas para "Method of Grinding Pharmaceutical Substances;" la patente de EE.UU. N° 5.718.388 para "Continuous Method of Grinding Pharmaceutical Substances;" y la patente de EE.UU. N° 5.510.118 para "Process of Preparing Pharmaceutical Therapeutic Compositions Containing Nanoparticles".

Las composiciones de agente activo en nanopartículas se describen también, por ejemplo, en las patentes de EE.UU. N° 5.298.262 para "Use of Ionic Cloud Point Modifiers to Prevent Particle Aggregation During Sterilization;" 5.302.401 para "Method to reduce Particle Size Growth During Lyophilization;" 5.318.767 para "X-Ray Contrast Compositions Useful in Medical Imaging;" 5.326.552 para "Novel Formulation For Nanoparticulate X-Ray Blood Pool Contrast Agents Using High Molecular Weight Non-ionic Surfactants;" 5.328.404 para "Method of X-Ray Imaging Using Iodinated Aromatic Propanedioates;" 5.336.507 para "Use of Charged Phospholipids to Reduce Nanoparticle Aggregation;" 5.340.564 para "Formulations Comprising Olin 10-G to Prevent Particle Aggregation and Increase Stability;" 5.346.702 para "Use of Non-Ionic Cloud Point Modifiers to Minimize Nanoparticulate Aggregation During Sterilization;" 5.349.957 para "Preparation and Magnetic Properties of Very Small Magnetic-Dextran Particles;" 5.352.459 para "Use of Purified Surface Modifiers to Prevent Particle Aggregation During Sterilization;" 5.399.363 y 5.494.683 ambas para "Surface Modified Anticancer Nanoparticles;" 5.401.492 para "Water Insoluble Non-Magnetic Manganese Particles as Magnetic Resonance Enhancement Agents;" 5.429.824 para "Use of Tyloxapol as a Nanoparticulate Stabilizer;" 5.447.710 para "Method for Making Nanoparticulate X-Ray Blood Pool Contrast Agents Using High Molecular Weight Non-Ionic Surfactants;" 5.451.393 para "X-Ray Contrast Compositions Useful in Medical Imaging;" 5.466.440 para "Formulations of Oral Gastrointestinal Diagnostic X-Ray Contrast Agents in Combination with Pharmaceutically Acceptable Clays;" 5.470.583 para "Method of Preparing Nanoparticle Compositions Containing Charged Phospholipids to Reduce Aggregation;" 5.472.683 para "Nanoparticulate Diagnostic Mixed Carbamic Anhydrides as X-Ray Contrast Agents for Blood Pool and Lymphatic System Imaging;" 5.500.204 para "Nanoparticulate Diagnostic Dimers as X-Ray Contrast Agents for Blood Pool and Lymphatic System Imaging;" 5.518.738 para "Nanoparticulate NSAID Formulations;" 5.521.218 para "Nanoparticulate Iododipamide Derivatives for Use as X-Ray Contrast Agents;" 5.525.328 para "Nanoparticulate Diagnostic Diatrizoxy Ester X-Ray Contrast Agents for Blood Pool and Lymphatic System Imaging;" 5.543.133 para "Process of Preparing X-Ray Contrast Compositions Containing Nanoparticles;" 5.552.160 para "Surface Modified NSAID Nanoparticles;" 5.560.931 para "Formulations of Compounds as Nanoparticulate Dispersions in Digestible Oils or Fatty Acids;" 5.565.188 para "Polyalkylene Block Copolymers as Surface Modifiers for Nanoparticles;" 5.569.448 para "Sulfated Non-ionic Block Copolymer Surfactant as Stabilizer Coatings for Nanoparticle Compositions;" 5.571.536 para "Formulations of Compounds as Nanoparticulate Dispersions in Digestible Oils or Fatty Acids;" 5.573.749 para "Nanoparticulate Diagnostic Mixed Carboxylic Anhydrides as X-Ray Contrast Agents for Blood Pool and Lymphatic System Imaging;" 5.573.750 para "Diagnostic Imaging X-Ray Contrast Agents;" 5.573.783 para "Redispersible Nanoparticulate Film Matrices With Protective Overcoats;" 5.580.579 para "Site-specific Adhesion Within the GI Tract Using Nanoparticles Stabilized by High Molecular Weight, Linear Poly(ethylene Oxide) Polymers;" 5.585.108 para "Formulations of Oral Gastrointestinal Therapeutic Agents in Combination with Pharmaceutically Acceptable Clays;" 5.587.143 para "Butylene Oxide-Ethylene Oxide Block Copolymers Surfactants as Stabilizer Coatings for Nanoparticulate Compositions;" 5.591.456 para "Milled Naproxen with Hydroxypropyl Cellulose as Disperdsion Stabilizer;" 5.593.657 para "Novel Barium Salt Formulations Stabilized by Non-ionic and Anionic Stabilizers;" 5.622.938 para "Sugar Based Surfactant for Nanocrystals;" 5.628.981 para "Improved Formulations of Oral Gastrointestinal Diagnostic X-Ray Contrast Agents and Oral Gastrointestinal Therapeutic Agents;" 5.643.552 para "Nanoparticulate Diagnostic Mixed Carbonic Anhydrides as X-Ray Contrast Agents for Blood Pool and Lymphatic System Imaging;" 5.718.388 para "Continuous Method of Grinding Pharmaceutical Substances;" 5.718.919 para "Nanoparticles Containing the R(-)-Enantiomer of Ibuprofen;" 5.747.001 para "Aerosols Containing Beclomethasone Nanoparticle Dispersions;" 5.834.025 para "Reduction of Intravenously Administered Nanoparticulate Formulation Induced Adverse Physiological Reactions;" 6.045.829 "Nanocrystalline Formulations of Human Immunodeficiency

Virus (HIV) Protease Inhibitors Using Cellulosic Surface Stabilizers;" 6.068.858 para "Methods of Making Nanocrystalline Formulations of Human Immunodeficiency Virus (HIV) Protease Inhibitors Using Cellulosic Surface Stabilizers;" 6.153.225 para "Injectable Formulations of Nanoparticulate Naproxen;" 6.165.506 para "New Solid Dose Form of Nanoparticulate Naproxen;" 6.221.400 para "Methods of Treating Mammals Using Nanocrystalline Formulations of Human Immunodeficiency Virus (HIV) Protease Inhibitors;" 6.264.922 para "Nebulized Aerosols Containing Nanoparticle Dispersions;" 6.267.989 para "Methods for Preventing Crystal Growth and Particle Aggregation in Nanoparticle Compositions;" 6.270.806 para "Use of PEG-Derivatized Lipids as Surface Stabilizers for Nanoparticulate Compositions;" 6.316.029 para "Rapidly Disintegrating Solid Oral Dosage Form," 6.375.986 para "Solid Dose Nanoparticulate Compositions Comprising a Synergistic Combination of a Polymeric Surface Stabilizer and Diethyl Sodium Sulfosuccinate," 6.428.814 para "Bioadhesive Nanoparticulate Compositions Having Cationic Surface Stabilizers;" 6.431.478 para "Small Scale Mill;" 6.432.381 para "Methods for Targeting Drug Delivery to the Upper and/or Lower Gastrointestinal Tract," 6.582.285 para "Apparatus for Sanitary Wet Milling," 6.592.903 para "Nanoparticulate Dispersions Comprising a Synergistic Combination of a Polymeric Surface Stabilizer and Diethyl Sodium Sulfosuccinate," y 6.656.504 para "Nanoparticulate Compositions Comprising Amorphous Cyclosporine and Methods of Making and Using Such Compositions".

Además, la solicitud de patente de EE.UU. Nº 20020012675 A1, publicada el 31 de enero de 2002, para "Controlled Release Nanoparticulate Compositions," y WO 02/098565 para "System and Method for Milling Materials," describen composiciones de agente activo en nanopartículas. Ninguna de estas referencias describe composiciones en nanopartículas de meloxicam.

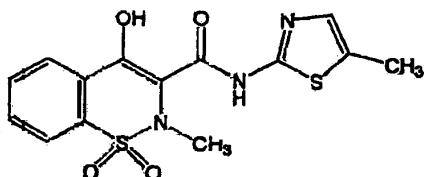
La solicitud de patente de EE.UU. Nº 20020028238, publicada el 7 de marzo de 2002, para "Use of a Celecoxib Composition for Fast Pain Relief;" la solicitud de patente de EE.UU. Nº 20020006951, publicada el 17 de enero de 2002, para "Solid State Form of Celecoxib Having Enhanced Bioavailability;" y la solicitud de patente de EE.UU. Nº 20020019431, publicada el 14 de febrero de 2002, para "Porous Clecoxib Matrices and Methods of Manufacture Thereof, describen composiciones de celecoxib en nanopartículas.

Las composiciones en partículas pequeñas amorfas se describen, por ejemplo, en las patentes de EE.UU. Nº 4.783.484 para "Particulate Composition and Use Thereof as Antimicrobial Agent;" 4.826.689 para "Method for Making Uniformly Sized Particles from Water-Insoluble Organic Compounds;" 4.997.454 para "Method for Making Uniformly-Sized Particles From Insoluble Compounds;" 5.741.522 para "Ultrasmall, Non-Aggregated Porous Particles of Uniform Size for Entrapping Gas Bubbles Within and Methods;" y 5.776.496 para "Ultrasmall Porous Particles for Enhancing Ultrasound Back Scatter."

#### B. Antecedentes con respecto a meloxicam

Meloxicam, también conocido como 4-hidroxi-2-metil-N-(5-metil-2-tiazolil)-2-H-1,2-benzotiazina-3-carboxamida 1,1-dióxido, es un miembro del grupo ácido enólico de fármacos anti-inflamatorios no esteroideos (AINESs). Meloxicam es un derivado de oxicam con la siguiente estructura química:

35



Meloxicam tiene una fórmula empírica de  $C_{14}H_{13}N_3O_4S_2$  y un peso molecular de 351,41. Véase *The Physicians' Desk Reference*, 56<sup>a</sup> Ed. págs. 1054 (2002); y *The Merck Index*, 13<sup>a</sup> Ed. págs. 1040-1041 (Merck & Co. 2001). Meloxicam es prácticamente insoluble en agua con una solubilidad más alta observada en ácidos y bases fuertes. Es muy ligeramente soluble en metanol. *The Physicians' Desk Reference*, 56<sup>a</sup> Ed. págs. 1054.

Los 4-hidroxi-2H-1,2-benzotiazina-3-carboxamida-1,1-dióxidos y sales de los mismos, así como los métodos para preparar estos compuestos, las composiciones farmacéuticas que los contienen como ingredientes activos y los métodos para su uso como antiflogísticos, se describen en la patente de EE.UU. Nº 4.233.299. Véase también la patente alemana Nº 2.756.113. La farmacología de meloxicam en caballos se discute en Lees y cols., *Brit. Vet. J.* 147: 97 (1991); ensayos veterinarios en perros se discuten en Henderson y cols., *Prakt. Tierarzt.* 75: 179 (1994); las propiedades fisicoquímicas de meloxicam se discuten en Tsai y cols., *Helv. Chem. Acta*, 76: 842 (1993); la farmacología, el mecanismo de acción y la eficacia clínica se discuten en *Brit. J. Rheumatol.*, 35 (Supl. 1): 1-77 (1996); y las pruebas clínicas de tolerancia gastrointestinal en artritis se discuten en Hawkey cols., *Brit. J. Rheumatol.* 37: 937 (1998) y Dequeker y cols. *Brit. J. Rheumatol.* 37: 946 (1998).

Meloxicam exhibe actividades anti-inflamatorias, analgésicas y antifebres. Al igual que otros AINEs, el principal mecanismo de acción de meloxicam es a través de la inhibición del sistema enzimático de ciclooxigenasa (COX) que da como resultado una síntesis de prostaglandina disminuida. Véase *The Physicians' Desk Reference*, 56<sup>a</sup> Ed. pág. 1054 (2002). El sistema enzimático de COX está comprendido por al menos dos isoformas de COX. COX-1 se expresa constitutivamente en el tracto gastrointestinal y los riñones y está implicado en la producción de prostaglandinas necesarias para la producción de la mucosa gástrica y un flujo sanguíneo renal adecuado. Véase Vane y cols., *Proc. Natl. Acad. Sci. EE.UU.* 91: 2046-2050 (1994); Oulette y cols., *Proc. Natl. Acad. Sci.* 98: 14583-14588 (2001); y Seibert y cols. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 91: 12013-12017 (1994). En contraste, COX-2 no está presente en el tejido sano y su expresión se induce en ciertos estados inflamatorios. *Id.*

La producción patológica de prostaglandinas por COX-2 está implicada en una serie de estados patológicos humanos, que incluyen artritis reumatoide, osteoartritis, pirexia, asma, resorción ósea, enfermedades cardiovasculares, nefrotoxicidad, aterosclerosis e hipotensión. *Id.* Los niveles elevados de prostaglandinas aumentan o prolongan señales pro-inflamatorias que causan el dolor, la rigidez y la inflamación asociados con estas afecciones. Véase Smith y cols. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 95: 13313-13318 (1998).

Meloxicam es superior a los AINEs no selectivos tradicionales ya que inhibe selectivamente COX-2, causando así menos problemas gastrointestinales como sangrado, pirólisis, reflujo, diarrea, náusea y dolor abdominal. Meloxicam inhibe preferentemente COX-2 con una relación de inhibición COX-2/COX-1 de 0,09. Es deseable inhibir selectivamente COX-2 y la producción patológica de prostaglandinas de la que es responsable esa enzima ya que las propiedades analgésicas/anti-inflamatorias terapéuticas de los AINEs tienen lugar por inhibición de COX-2 inducible en el sitio de la inflamación. Por el contrario, la mayoría de las reacciones de fármaco adversas a los AINEs, que incluyen úlceras gastrointestinales y fallo renal, se originan por la inhibición de las enzimas COX-1 constitutivas. Esto es porque, como resultado de la inhibición de COX-1, no se producen prostaglandinas necesarias para la producción de la mucosa gástrica y la circulación sanguínea renal. Véase Vane y cols. *Proc. Natl. Acad. Sci. EE.UU.* 91: 2046 (1994). Oulette y cols. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 98: 14583 (2001) y Seibert y cols. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 91: 12013 (1994). Los compuestos que inhiben selectivamente la biosíntesis de prostaglandinas inhibiendo la actividad de la enzima inducible, COX-2, ejercen efectos anti-inflamatorios sin los efectos secundarios adversos asociados con la inhibición de COX-1.

Algunos nombres comerciales con los que se ha comercializado o se comercializa meloxicam incluyen MOBIC®, MOBEC®, MOBICOX®, MOVALIS® y MOVATEC®. Se ha demostrado que meloxicam es útil en el tratamiento sintomático de la osteoartritis dolorosa (artrosis, enfermedad articular degenerativa), tratamiento sintomático de artritis reumatoide, tratamiento sintomático de espondilitis anquilosante y tratamiento sintomático de los signos y los síntomas de la osteoartritis, que incluyen dolor, rigidez e inflamación.

La forma de meloxicam comercializada actualmente en los Estados Unidos es MOBIC® (Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc. Ridgefield, CT), proporcionado en comprimidos de 7,5 y 15 mg. La biodisponibilidad de una dosis oral única de 30 mg es del 89% en comparación con una inyección de bolo intravenoso de 30 mg. La farmacocinética de una dosis única intravenosa de meloxicam es proporcional a la dosis en el intervalo de 5 a 60 mg. Véase *The Physicians's Desk Reference*, 56<sup>a</sup> Ed. pág. 1054 (2002). Despues de la administración de múltiples dosis orales de meloxicam, la farmacocinética es proporcional a la dosis en un intervalo entre 7,5 y 15 mg. La velocidad o grado de absorción no se ve afectado por la administración de múltiples dosis. En condiciones de estado de ayuno constante, la  $C_{max}$  media se logra en cuatro a cinco horas, con un segundo pico de concentración de meloxicam que ocurre aproximadamente doce a catorce horas después de la dosis, lo que sugiere la recirculación gastrointestinal. En condiciones de alimentación en estado constante, en hombres adultos sanos, los comprimidos de 7,5 mg tienen una  $C_{max}$  medida de 1,05 µg/ml, un  $T_{max}$  de 4,9 horas, y un  $t_{1/2}$  de 20,1 horas. En condiciones de alimentación en estado constante en hombres y mujeres ancianos, los comprimidos de 15 mg tienen una  $C_{max}$  de 2,3 y 3,2 µg/ml, respectivamente, un  $T_{max}$  de 5 a 6 horas, respectivamente y un  $t_{1/2}$  de 21 a 24 horas, respectivamente. Véase *The Physician's Desk Reference*, 56<sup>a</sup> Ed. pág. 1054 (2002).

Aunque el meloxicam se ha probado y aprobado por la FDA solamente para el alivio de los signos y síntomas de la osteoartritis, puede ser útil para aliviar los signos y síntomas de artritis reumatoide, dolor lumbar y dolor agudo, p.ej., tratamiento del dolor post-quirúrgico, tratamiento del dolor como resultado de heridas de guerra y dolores de cabeza con migraña. El meloxicam puede ser especialmente eficaz para el tratamiento de todos los tipos de dolor asociados con inflamación.

Los AINEs, como el meloxicam, son útiles en el tratamiento del dolor ya que los AINEs proporcionan un efecto analgésico sin la sedación ni las propiedades adictivas de los analgésicos narcóticos. Además, el largo  $t_{1/2}$  de meloxicam lo hace útil para un alivio duradero que no proporcionan los analgésicos narcóticos. Sin embargo, debido a su inicio de acción típicamente prolongado, los AINEs convencionales, incluyendo el meloxicam convencional, son frecuentemente inadecuados para el tratamiento del dolor agudo.

Debido a que el meloxicam es prácticamente insoluble en agua, es problemático obtener una biodisponibilidad suficiente de este fármaco. Los métodos de la técnica anterior para aumentar la biodisponibilidad del meloxicam incluyen aumentar su solubilidad formando un complejo de ciclodextrina del fármaco (véase la patente de EE.UU. N°

6.284.269) o formando una sal de meloxicam con una base orgánica o inorgánica (publicación de solicitud de patente de EE.UU. Nº 2002/0035107 A1).

La solicitud de patente de EE.UU. publicada Nº 20020035264, para "Ophthalmic Formulation of a Selective Cyclooxygenase-2 Inhibitory Drug," describe composiciones farmacéuticas adecuadas para la administración tópica en un ojo que contienen un fármaco inhibidor selectivo de COX-2, o nanopartículas de un fármaco de baja solubilidad en agua, en una concentración eficaz para el tratamiento y/o profilaxis de un trastorno en el ojo, y uno o más excipientes oftálmicamente aceptables que reducen la velocidad de eliminación por el ojo, de tal manera que la composición tiene un tiempo de residencia eficaz de aproximadamente 2 a aproximadamente 24 horas. Ejemplos de dichos excipientes oftálmicamente aceptables dados en la solicitud publicada incluyen polímeros entrecruzados que contienen carboxilo que forman una solución, suspensión o solución/suspensión acuosa gelificable in situ. Dichos excipientes, que se describen en la patente de EE.UU. Nº 5.192.535, pueden ser no deseables. Además, esta descripción, que se limita a formulaciones oculares, no aborda la necesidad de formulaciones orales de meloxicam de inicio rápido para el tratamiento de la migraña.

La solicitud de patente de EE.UU. publicada Nº 20020077328, para "Selective Cyclooxygenase-2 Inhibitors and Vasomodulator Compounds for Generalized Pain and Headache Pain," refiere una combinación terapéutica útil en el tratamiento, mejora, prevención o retraso del dolor que comprende una forma de alta energía de un inhibidor selectivo de ciclooxygenasa-2, un vasomodulador y un excipiente, vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable. El inhibidor de ciclooxygenasa-2 y el vasomodulador están presentes en una cantidad eficaz para contribuir al tratamiento, prevención, mejora o retraso del dolor. Los vasomoduladores descritos incluyen vasoconstrictores, vasodilatadores, agentes de broncodilatación y agentes de broncoconstricción, como antagonistas del sistema renina-angiotensina, nitrovasodilatadores, vasodilatadores directos, fármacos que bloquean el canal de calcio, inhibidores de fosfodiesterasa, simpatomiméticos, simpatolíticos e inhibidores de la de óxido nítrico sintasa. Dichos agentes farmacéuticos adicionales pueden ser no deseables, ya que pueden causar efectos secundarios no deseados.

Existe una necesidad en la técnica de proporcionar una forma fácilmente biodisponible de meloxicam mientras que se evitan los métodos de la técnica anterior de uso de agentes solubilizantes, así como que evitan las formulaciones de inhibidor de COX-2 de la técnica anterior que tienen una calidad no deseable. La presente invención satisface esta necesidad.

Existe una necesidad en la técnica de formulaciones de meloxicam en nanopartículas que superen estos y otros problemas asociados con formulaciones de meloxicam convencionales anteriores. La presente invención satisface estas necesidades.

### **Compendio de la invención**

La presente invención se refiere a una forma de dosificación farmacéutica en nanopartículas, inyectable como se define en las reivindicaciones que comprende meloxicam en nanopartículas. Las formas de dosificación farmacéutica comprenden meloxicam en nanopartículas y al menos un estabilizador de superficie adsorbido a o asociado con la superficie de las partículas de meloxicam. Las partículas de meloxicam en nanopartículas, que tienen un tamaño de partícula promedio eficaz de menos de 2000 nm, sorprendentemente exhiben perfiles de  $T_{max}$  superiores en comparación con las formulaciones de meloxicam convencionales anteriores.

La presente invención también se refiere a formas de dosificación farmacéutica de meloxicam en nanopartículas en combinación con uno o más agentes activos en nanopartículas o convencionales. Si estos otros agentes activos están en forma de nanopartículas, entonces dichos agentes activos tendrán uno o más estabilizadores de superficie adsorvidos a o asociados con la superficie del agente activo. La frase "agentes activos o fármacos convencionales", como se usa en esta solicitud, se refiere a agentes activos o fármacos que no están en nanopartículas. Los agentes activos que no están en nanopartículas tienen un tamaño de partícula promedio eficaz superior a aproximadamente 2 micras.

Las formas de dosificación farmacéutica pueden comprender un soporte farmacéuticamente aceptable, así como cualquier excipiente deseado. Alternativamente, tales composiciones farmacéuticas pueden comprender adicionalmente uno o más agentes activos convencionales o en nanopartículas que no son meloxicam.

Las formulaciones de meloxicam en nanopartículas de la invención pueden requerir dosis menores en comparación con las formulaciones de meloxicam convencionales anteriores. Además, las formulaciones de meloxicam en nanopartículas de la invención pueden exhibir una biodisponibilidad aumentada y perfiles de  $C_{max}$  superiores en comparación con las formulaciones de meloxicam convencionales anteriores.

Esta invención describe además un método para fabricar una composición de meloxicam en nanopartículas de acuerdo con la invención. Dicho método comprende poner en contacto meloxicam y al menos un estabilizador de superficie durante un período de tiempo y en condiciones suficientes para proporcionar una composición de meloxicam en nanopartículas. El uno o más estabilizadores de superficie pueden ponerse en contacto con meloxicam antes, durante o después de la reducción de tamaño del meloxicam. Alternativamente, se pueden reducir de tamaño uno o más agentes activos que no son meloxicam al mismo tiempo que meloxicam, para producir una composición de meloxicam en nanopartículas y un agente activo que no es meloxicam en nanopartículas. También se puede añadir

un agente activo que no es meloxicam, ya sea de tamaño convencional o en nanopartículas, a la composición de meloxicam en nanopartículas después de la reducción de tamaño.

La presente invención está dirigida al uso de las formas de dosificación farmacéutica de la invención en el tratamiento de afecciones e indicaciones como se definen en las reivindicaciones, por ejemplo, dolor, como dolor post-quirúrgico, dolor asociado con heridas de guerra y dolores de cabeza por migrañas. Las formas de dosificación farmacéutica de la invención se pueden usar también en métodos para tratar los signos y los síntomas de, por ejemplo, artritis, pirexia, asma, resorción ósea, enfermedades cardiovasculares, nefrotoxicidad, aterosclerosis, hipotensión, artrosis, espondilitis anquilosante, rigidez articular, dolor lumbar, dolor asociado con inflamación, trastornos relacionados con la inflamación, cáncer, enfermedad renal, enfermedad de Alzheimer, poliposis adenomatosa familiar, fiebre, mastitis aguda, diarrea, adenomas de colon y tumores.

Las composiciones de la invención son útiles en el tratamiento de indicaciones en donde típicamente se usan agentes anti-inflamatorios, agentes anti-angiogénicos, agentes antitumorigénicos, agentes inmunosupresores, AINEs, inhibidores de COX-2, agentes analgésicos, agentes antitrombóticos, narcóticos o agentes antifebres.

Tales métodos comprenden administrar a un sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición de meloxicam en nanopartículas de acuerdo con la presente invención. Alternativamente, tales métodos comprenden administrar a un sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición de meloxicam en nanopartículas en combinación con uno o más agentes activos que no son meloxicam. Tales agentes activos que no son meloxicam pueden ser o convencionales o en nanopartículas.

Tanto la descripción general anterior como la siguiente descripción detallada son ejemplares y explicativas y pretenden proporcionar una explicación adicional de la invención según se reivindica. Otros objetivos, ventajas y características novedosas serán fácilmente evidentes para los expertos en la técnica a partir de la siguiente descripción detallada de la invención.

#### Breve descripción de la figura

Figura 1: Muestra la concentración plasmática a lo largo del tiempo de meloxicam después de la administración de tres formulaciones de meloxicam diferentes: una dispersión líquida de meloxicam en nanopartículas; una oblea liofilizada de meloxicam en nanopartículas y un comprimido de meloxicam convencional que no está en nanopartículas, MOBIC® (Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc.).

#### Descripción detallada de la invención

La presente invención está dirigida a composiciones que comprenden meloxicam en nanopartículas. Las composiciones comprenden meloxicam en nanopartículas y al menos un estabilizador de superficie adsorbido a o asociado con la superficie del fármaco. Las partículas de meloxicam en nanopartículas, que tienen un tamaño de partícula promedio eficaz de menos de 2000 nm, exhiben sorprendentemente perfiles de  $T_{max}$  superiores en comparación con las formulaciones de meloxicam convencionales anteriores.

Tal como se instruye en la patente '684, no todas las combinaciones de estabilizador de superficie y agente activo darán como resultado una composición en nanopartículas estable. Se descubrió de manera sorprendente que se pueden preparar formulaciones de meloxicam en nanopartículas estables. Como se describe con mayor detalle a continuación, los estabilizadores de superficie preferidos incluyen polivinilpirrolidona (p.ej., Kollidon® 12 PF, Kollidon® 17 PF), docustato sódico, polímeros en bloque de polietilen glicol y polipropilen glicol, poloxámeros (p.ej., Pluronics F68® y F108®, que son copolímeros en bloque de óxido de etileno y óxido de propileno), monooleato de polietilen sorbitán (Polisorbato 80), desoxicolato sódico, lecitina, lisozima y mezclas de los mismos. El docustato sódico es particularmente útil como un estabilizador de superficie en combinación con uno o más estabilizadores de superficie.

Como se describe en el Ejemplo 3 a continuación, muchos de estos estabilizadores de superficie son particularmente adecuados para formulaciones de meloxicam en nanopartículas inyectables. Esto es significativo y sorprendente, ya que para formulaciones inyectables es crítico que se obtengan partículas de meloxicam muy pequeñas. Además, la composición debe ser estable, con muy poco o ningún crecimiento del tamaño de partícula observado, ya que formulaciones inyectables que tienen partículas grandes pueden causar embolismo.

Las formulaciones de meloxicam en nanopartículas adecuadas para inyección parenteral (p.ej., intravenosa, intramuscular o subcutánea) para el tratamiento del dolor agudo son muy superiores a las formulaciones de meloxicam convencionales porque tienen un inicio de acción mucho más rápido debido al tamaño de nanopartículas del agente activo.

Además de exhibir perfiles de  $T_{max}$  espectacularmente superiores, las formulaciones de meloxicam en nanopartículas preferiblemente exhiben también mejores perfiles farmacocinéticos en comparación con las formulaciones de meloxicam convencionales, lo que da como resultado un inicio de acción más rápido y dosis eficaces más pequeñas en comparación con formulaciones de meloxicam convencionales anteriores.

Las formulaciones convencionales de meloxicam son inapropiadas para la gestión del dolor agudo debido a un inicio de acción retardado, ya que dichas formulaciones de meloxicam tienen un  $T_{max}$  de 4-6 horas, que es más de cinco veces más largo que la mayoría de los fármacos narcóticos analgésicos. Véase *The Physician's Desk Reference*, 56<sup>a</sup> Ed. págs. 446 y 1054. A diferencia de las formulaciones de meloxicam convencionales, las formulaciones de meloxicam en nanopartículas que exhiben un inicio de acción más rápido, son útiles para tratar el dolor agudo donde se requiere un alivio rápido del dolor.

Además, cualquier fármaco, incluyendo meloxicam, puede tener efectos secundarios adversos. Así, son deseables dosis más bajas de meloxicam que puedan conseguir los mismos o mejores efectos terapéuticos que los observados con dosis mayores de meloxicam convencional.

10 Las formulaciones en nanopartículas de meloxicam también proporcionan una duración más prolongada del alivio del dolor en comparación con los fármacos analgésicos narcóticos tradicionales. Mientras los narcóticos tradicionales proporcionan un inicio de acción rápida, la duración del alivio del dolor es corta. Las formulaciones de meloxicam en nanopartículas combinan el inicio rápido de los narcóticos tradicionales con la duración del alivio del dolor de los AINEs convencionales. La larga vida media de meloxicam, aproximadamente 20 horas, en comparación con las 2-3 horas de la mayoría de los narcóticos, confiere una larga duración de acción y por lo tanto requiere una dosificación menos frecuente.

15 Además, las formulaciones de meloxicam en nanopartículas no poseen las propiedades sedantes o adictivas de los analgésicos narcóticos. El meloxicam no causa somnolencia y no es adictivo, lo que lo convierte en un analgésico preferido cuando es importante un tratamiento ambulatorio o cuando el tratamiento es prolongado y podría dar como resultado una dependencia química a partir de un uso continuado de analgésicos narcóticos.

20 Las formulaciones en nanopartículas se pueden preparar para administración oral para el tratamiento de, por ejemplo, dolores de cabeza por migrañas. El uso de formulaciones en nanopartículas orales también proporciona un inicio de acción mucho más rápido en comparación con formulaciones de meloxicam dosificadas por vía oral convencionales.

25 Además, la invención abarca composiciones que comprenden meloxicam en nanopartículas; uno o más estabilizadores de superficie y uno o más agentes activos que no son meloxicam; ya sean convencionales o en nanopartículas. Los métodos para usar dichas composiciones de combinación también están abarcados por la invención. Por ejemplo, se pueden usar fármacos analgésicos adicionales en combinación con meloxicam en nanopartículas, como uno o más inhibidores de COX-2, AINEs o narcóticos. A continuación, se describen otros tipos de agentes activos ejemplares que se pueden usar en combinación con meloxicam en nanopartículas. Si el agente activo que no es meloxicam está en forma de nanopartículas, entonces dicho agente activo que no es meloxicam también tiene uno o más estabilizadores de superficie adsorbidos a o asociados con la superficie del agente activo. El (los) estabilizadores(s) de superficie adsorbidos a o asociados con la superficie del agente activo que no es meloxicam pueden ser iguales o diferentes de los estabilizadores de superficie adsorbidos a o asociados con la superficie del meloxicam en nanopartículas.

30 En general, dichos agentes activos que no son meloxicam no incluyen vasomoduladores, como los descritos en la solicitud de patente publicada de EE.UU. Nº 20020077328.

35 En otra realización más de la invención, se coadministra una primera formulación de meloxicam que proporciona el perfil farmacocinético requerido en esta memoria con al menos otra formulación de meloxicam que genera un perfil farmacocinético diferente, especialmente una que exhiba una absorción más lenta en el torrente sanguíneo y por lo tanto un  $T_{max}$  más largo y típicamente una  $C_{max}$  más baja. Por ejemplo, la segunda formulación de meloxicam puede tener un tamaño de partícula convencional que produce un  $T_{max}$  más largo y típicamente una  $C_{max}$  más baja. Alternativamente, una segunda, tercera o cuarta formulación de meloxicam puede diferir de la primera, y entre sí, en los tamaños de partícula promedio eficaces de cada composición. Los diferentes tamaños de partícula producen diferentes  $T_{max}$ s. La combinación de un rápido alivio de dolor proporcionado por la primera formulación y un alivio del dolor de duración más prolongada proporcionado por la segunda (o tercera, cuarta, etc.) formulación puede reducir la frecuencia de dosis requerida.

40 Preferiblemente, donde se desea la coadministración de una formulación de "acción rápida" y una formulación "de duración más duradera", se combinan las dos formulaciones dentro de una composición única, por ejemplo una composición de liberación dual.

#### 50 A. Composiciones

45 La invención proporciona composiciones que comprenden partículas de meloxicam en nanopartículas y al menos un estabilizador de superficie. Los estabilizadores de superficie están adsorbidos a o asociados con la superficie de las partículas de meloxicam. Los estabilizadores de superficie útiles en esta memoria se adhieren físicamente a la superficie del meloxicam en nanopartículas, pero no reaccionan químicamente con las partículas de meloxicam o consigo mismo. Las moléculas individuales del estabilizador de superficie están esencialmente libres de entrecruzamientos intermoleculares.

La invención proporciona también composiciones de meloxicam en nanopartículas en combinación con uno o más fármacos que no son meloxicam convencionales o en nanopartículas.

La presente invención incluye composiciones de meloxicam en nanopartículas junto con uno o más soportes, adyuvantes o vehículos fisiológicamente aceptables no tóxicos denominados colectivamente soportes. Las composiciones de la invención son inyectables y se pueden formular para inyección parenteral (*p.ej.*, intravenosa, intramuscular o subcutánea). Dichas composiciones pueden comprender también uno o más fármacos que no son meloxicam convencionales o en nanopartículas.

La presente invención proporciona composiciones de meloxicam con un perfil farmacocinético deseable cuando se administran a sujetos mamíferos. Preferiblemente, el  $T_{max}$  de una dosis de 7,5 mg administrada por vía oral de meloxicam en nanopartículas, cuando se analiza en el plasma de un sujeto mamífero después de la administración de una dosis inicial, es menos de aproximadamente 5 horas, menos de aproximadamente 4 horas, menos de aproximadamente 3 horas, menos de aproximadamente 2 horas, menos de aproximadamente 1 hora, menos de aproximadamente 50 minutos, menos de aproximadamente 45 minutos, menos de aproximadamente 40 minutos, menos de aproximadamente 35 minutos, menos de aproximadamente 30 minutos, menos de aproximadamente 20 minutos, menos de aproximadamente 15 minutos, menos de aproximadamente 10 minutos o menos de aproximadamente 5 minutos.

Además, preferiblemente la  $C_{max}$  de una dosis de 7,5 mg administrada por vía oral de meloxicam en nanopartículas cuando se analiza en el plasma de un sujeto mamífero después de la administración de una dosis inicial, es mayor que aproximadamente 1  $\mu\text{g}/\text{ml}$ , mayor que aproximadamente 3  $\mu\text{g}/\text{ml}$ , mayor que aproximadamente 5  $\mu\text{g}/\text{ml}$ , mayor que aproximadamente 10  $\mu\text{g}/\text{ml}$  o mayor que aproximadamente 15  $\mu\text{g}/\text{ml}$ .

El perfil farmacocinético deseable, como se usa en esta memoria, es el perfil farmacocinético medido después de la dosis inicial de meloxicam. Las composiciones se pueden formular de acuerdo con las reivindicaciones.

Una formulación de meloxicam en nanopartículas preferida de la invención exhibe en pruebas farmacocinéticas comparativas con una formulación de meloxicam comercial estándar, como MOBIC® de Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc., un  $T_{max}$  no superior a aproximadamente 90%, no superior a aproximadamente 80%, no superior a aproximadamente 70%, no superior a aproximadamente 60%, no superior a aproximadamente 50%, no superior a aproximadamente 30%, no superior a aproximadamente 25%, no superior a aproximadamente 20%, no superior a aproximadamente 15% o no superior a aproximadamente 10% del  $T_{max}$  exhibido por una formulación de meloxicam comercial estándar, *p.ej.*, comprimidos de MOBIC®.

Además, una formulación de meloxicam en nanopartículas preferida de la invención exhibe en pruebas farmacocinéticas comparativas con una formulación de meloxicam comercial estándar, como MOBIC® de Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc., una  $C_{max}$  que es superior a aproximadamente 20%, superior a aproximadamente 40%, superior a aproximadamente 60%, superior a aproximadamente 80%, superior a aproximadamente 100%, superior a aproximadamente 140%, superior a aproximadamente 180%, superior a aproximadamente 200%, superior a aproximadamente 240%, superior a aproximadamente 280%, superior a aproximadamente 300%, superior a aproximadamente 340%, superior a aproximadamente 380% o superior a aproximadamente 400% de la  $C_{max}$  exhibida por una formulación de meloxicam comercial estándar, *p.ej.*, cápsulas de MOBIC®.

Cualquier formulación de meloxicam en nanopartículas, como se define en las reivindicaciones, que proporciona el perfil farmacocinético deseado es adecuada para administración de acuerdo con los presentes métodos.

#### 40 1. Partículas de meloxicam

Como se usa en esta memoria el término meloxicam, que es el ingrediente activo en la composición, se usa para referirse a meloxicam (4-hidroxi-2-metil-N-(5-metil-2-tiazolil)-2-H-1,2-benzotiazina-3-carboxamida 1,1-dióxido) o cualquier sal del mismo. El meloxicam puede estar presente en una fase cristalina, una fase amorfa, una fase semicristalina, una fase semi-amorfa o una mezcla de las mismas.

45 Se contempla que las composiciones de meloxicam en nanopartículas son útiles en el tratamiento y/o prevención de una amplia gama de afecciones y trastornos mediados por COX-2, que incluyen, pero no se limitan a, trastornos caracterizados por inflamación, dolor y/o fiebre. Dichas composiciones son especialmente útiles como agentes antiinflamatorios, como en el tratamiento de artritis, con el beneficio adicional de tener efectos secundarios significativamente menos dañinos que las composiciones de AINEs convencionales que carecen de selectividad para COX-2 sobre COX-1. En particular, dichas composiciones tienen un potencial reducido de toxicidad gastrointestinal e irritación gastrointestinal, que incluye ulceración y sangrado gastrointestinal superior, potencial reducido de efectos secundarios renales como la reducción de la función renal que da lugar a una retención de fluidos y exacerbación de la hipertensión, efecto reducido en los tiempos de sangrado que incluyen la inhibición de la función plaquetaria y, posiblemente, una capacidad disminuida para inducir ataques de asma en sujetos asmáticos sensibles a la aspirina, en comparación con composiciones de AINEs convencionales.

Por lo tanto, las composiciones de meloxicam en nanopartículas de la invención son particularmente útiles como una alternativa a los AINEs convencionales, donde dichos AINEs están contraindicados, por ejemplo en pacientes con

úlceras pépticas, gastritis, enteritis regional, colitis ulcerosa, diverticulitis o con una historial recurrente de lesiones gastrointestinales; sangrado gastrointestinal; trastornos de la coagulación que incluyen anemia, como hipoprotrombinemia, hemofilia u otros problemas de sangrado; enfermedad renal; o en pacientes antes de la cirugía o pacientes que toman anticoagulantes.

5 Debido al rápido inicio del efecto terapéutico observado con las composiciones de la invención, estas composiciones tienen ventajas particulares sobre las formulaciones convencionales anteriores para el tratamiento de trastornos agudos mediados por COX-2, especialmente para el alivio del dolor, por ejemplo en el dolor de cabeza, que incluye dolor de cabeza sinusal y migraña.

10 El meloxicam también es útil para tratar y/o prevenir, por ejemplo, trastornos artríticos, afecciones gastrointestinales, afecciones inflamatorias, inflamación pulmonar, enfermedades oftálmicas, trastornos del sistema nervioso central, dolor, trastornos cardiovasculares relacionados con inflamación, trastornos relacionados con angiogénesis, tumores benignos y malignos, pólipos adenomatosos, trastornos del sistema reproductor femenino como endometriosis, osteoporosis, dismenorrea, parto prematuro, asma, trastornos relacionados con eosinófilos, pirexia, resorción ósea, nefrotoxicidad, hipotensión, artrosis, rigidez articular, enfermedad renal, enfermedad hepática que incluye hepatitis, mastitis aguda, diarrea, adenomas de colon, bronquitis, neuritis alérgica, infectividad por citomegalovirus, apoptosis que incluye apoptosis inducida por VIH, lumbago, afecciones relacionadas con la piel como psoriasis, eczema, acné, quemaduras, dermatitis y daños por radiación ultravioleta que incluyen quemaduras solares, rinitis alérgica, síndrome de dificultad respiratoria y síndrome de shock por endotoxina. El meloxicam en nanopartículas también es útil como un agente inmunosupresor.

15 20 Formas ejemplares de trastornos artríticos que se pueden tratar incluyen, pero no se limitan a, osteoartritis, artritis reumatoide, espondiloartropatías, artritis gotosa, artritis juvenil, gota, espondilitis anquilosante, lupus eritematoso sistémico, bursitis, tendinitis, dolor miofascial, síndrome del túnel carpiano, síndrome de fibromialgia, artritis infecciosa, artritis psoriásica, síndrome de Reiter y esclerodermia.

25 25 Afecciones gastrointestinales o enfermedades ulcerativas ejemplares que se pueden tratar incluyen, pero no se limitan a, enfermedad intestinal inflamatoria, enfermedad de Crohn, gastritis, síndrome de colon irritable, colitis ulcerosa, úlcera gástrica, afecciones patológicas pero no malignas como hemangiomas, que incluyen hemangiomas infantiles, angiofibroma de la nasofaringe y necrosis avascular del hueso.

30 35 Afecciones de inflamación ejemplares que se pueden tratar incluyen, pero no se limitan a, dolores de cabeza por migrañas, periarteritis nodosa, tiroiditis, anemia aplásica, enfermedad de Hodgkin, escleroderma, fiebre reumática, diabetes tipo I, enfermedad de la unión neuromuscular que incluye miastenia gravis, enfermedad de la sustancia blanca que incluye esclerosis múltiple, sarcoidosis, síndrome nefrótico, síndrome de Behcet, polimiositis, gingivitis, nefritis, hipersensibilidad, hinchaón después de una lesión que incluye edema cerebral, isquemia de miocardio, inflamación postoperatoria que incluye las siguientes cirugías oftálmicas como cirugía de cataratas o cirugía refractaria, y similares.

40 45 Afecciones de inflamación pulmonar ejemplares que se pueden tratar incluyen, pero no se limitan a, inflamación asociada con infecciones virales y fibrosis quística, y en resorción ósea como la asociada con osteoporosis.

Enfermedades o afecciones oftálmicas ejemplares que se pueden tratar incluyen, pero no se limitan a, retinitis, conjuntivitis, retinopatías, uveítis, fotofobia ocular, lesión aguda del tejido del ojo, rechazo del injerto de la córnea, neovascularización ocular, neovascularización retinal que incluye neovascularización después de una lesión o infección, retinopatía diabética, degeneración macular, fibroplasia retroental, glaucoma y glaucoma neovascular.

Trastornos ejemplares del sistema nervioso central que se pueden tratar incluyen, pero no se limitan a, demencias corticales que incluyen enfermedad de Alzheimer, neurodegeneración y daño del sistema nervioso central como resultado de un accidente cerebrovascular, isquemia y trauma. El término "tratamiento" en el presente contexto incluye inhibición parcial o total de demencias, que incluye enfermedad de Alzheimer, demencia vascular, demencia por infarto múltiple, demencia presenil, demencia alcohólica y demencia senil.

Afecciones ejemplares de dolor que se pueden tratar incluyen, pero no se limitan a, dolor postoperatorio, dolor como resultado de heridas de guerra, dolor dental, dolor muscular, dolor como resultado de cáncer, dolores de cabeza, que incluyen dolor de cabeza sinusal y migraña, dolores menstruales y dolor asociado con inflamación.

50 Las composiciones de la invención son útiles para el alivio del dolor, la fiebre y la inflamación en una serie de afecciones que incluyen fiebre reumática, influenza y otras infecciones virales que incluyen resfriado común, dolor de espalda y dolor de cuello, dismenorrea, dolor de cabeza, dolor de muelas, esguinces y distensiones, miositis, neuralgia, sinovitis, artritis, que incluye artritis reumatoide, enfermedades articulares degenerativas (osteoartritis), gota, espondilitis anquilosante, bursitis, quemaduras y traumatismos después de procedimientos quirúrgicos y dentales.

55 Trastornos cardiovasculares ejemplares relacionados con la inflamación que se pueden tratar o prevenir usando las composiciones de la invención incluyen, pero no se limitan a, enfermedades vasculares, enfermedad de la arteria coronaria, aneurisma, rechazo vascular, arteriosclerosis, aterosclerosis que incluye aterosclerosis de trasplante cardíaco, infarto de miocardio, embolismo, accidente cerebrovascular, trombosis que incluye trombosis venosa, angina

que incluye angina inestable, inflamación de placa coronaria, inflamación inducida por bacterias que incluye inflamación inducida por Clamidia, inflamación inducida por virus e inflamación asociada con procedimientos quirúrgicos como injerto vascular que incluye cirugía de bypass de arteria coronaria, procedimientos de revascularización que incluyen angioplastia, colocación de stent, endarterectomía u otros procedimientos invasivos que implican arterias, venas y capilares.

Trastornos ejemplares relacionados con angiogénesis incluyen, pero no se limitan a, inhibición de la angiogénesis tumoral. Dichas composiciones son útiles en el tratamiento de la neoplasia que incluye metástasis, tumores benignos y malignos y neoplasia que incluye cáncer, como cáncer colorrectal, cáncer cerebral, cáncer de huesos, neoplasia derivada de célula epitelial (carcinoma epitelial) como carcinoma de célula basal, adenocarcinoma, cáncer gastrointestinal como cáncer de labios, cáncer de boca, cáncer de esófago, cáncer de intestino delgado, cáncer de estómago, cáncer de colon, cáncer de hígado, cáncer de vejiga, cáncer de páncreas, cáncer ovárico, cáncer cervical, cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer de piel como cánceres de célula escamosa y de célula basal, cáncer de próstata, carcinoma de célula renal y otros cánceres conocidos que afectan a las células epiteliales a lo largo del cuerpo. Las neoplasias para las que se considera que las composiciones de la invención son particularmente útiles son cáncer gastrointestinal, esófago de Barrett, cáncer de hígado, cáncer de vejiga, cáncer pancreático, cáncer de ovario, cáncer de próstata, cáncer cervical, cáncer de pulmón, cáncer de mama y cáncer de piel. Las composiciones de meloxicam en nanopartículas de la invención también se pueden usar para tratar la fibrosis que se produce con la terapia de radiación.

Las composiciones de la invención se pueden usar para tratar sujetos que tienen pólipos adenomatosos, que incluyen aquellos con poliposis adenomatosa familiar (FAP). Adicionalmente, dichas composiciones se pueden usar para prevenir la formación de pólipos en pacientes con riesgo de FAP.

Debido a que las composiciones de meloxicam de la invención inhiben la contracción del músculo liso inducida por prostaonides inhibiendo la síntesis de prostanoïdes contráctiles, se pueden usar las composiciones en el tratamiento de la dismenorrea, parto prematuro, asma y trastornos relacionados con eosinófilos.

Las composiciones de la invención también son útiles para tratar indicaciones donde típicamente se usan agentes anti-inflamatorios, agentes anti-angiogénicos, agentes antitumorigénicos, agentes inmunosupresores, AINEs, inhibidores de COX-2, agentes analgésicos, agentes anti-trombóticos, narcóticos o agentes antifebres.

## 2. Agentes activos que no son meloxicam

Las composiciones de meloxicam en nanopartículas de la invención pueden comprender adicionalmente uno o más agentes activos que no son meloxicam, ya sea en forma convencional o en nanopartículas. Los agentes activos que no son meloxicam pueden estar presentes en una fase cristalina, una fase amorfica, una fase semi-crystalina, una fase semi-amorfica o una mezcla de las mismas.

Si el agente activo que no es meloxicam está en forma de nanopartículas, entonces tendrá uno o más estabilizadores de superficie adsorbidos a o asociados con la superficie del agente activo. Además, si el agente activo está en forma de nanopartículas, es preferiblemente poco soluble y es dispersable en al menos un medio de dispersión líquido. Se entiende por "poco soluble" que el agente activo tiene una solubilidad en un medio de dispersión líquido de menos de aproximadamente 10 mg/ml, y preferiblemente menos de aproximadamente 1 mg/ml. Medios de dispersión líquidos útiles incluyen, pero no se limitan a, agua, soluciones salinas acuosas, aceite de cártamo y disolventes como etanol, t-butanol, hexano y glicol.

Dichos agentes activos pueden ser, por ejemplo, un agente activo, terapéutico o de diagnóstico. Un agente terapéutico puede ser un agente farmacéutico, que incluye productos biológicos como proteínas, péptidos y nucleótidos, o un agente de diagnóstico, como un agente de contraste, que incluye agentes de contraste de rayos X. El agente activo se puede seleccionar de una variedad de clases de fármacos conocidos, que incluyen, por ejemplo, proteínas, péptidos, nucleótidos, fármacos anti-obesidad, nutracéuticos, suplementos dietéticos, carotenoides, corticosteroides, inhibidores de elastasa, anti-fúngicos, terapias oncológicas, antieméticos, analgésicos, agentes cardiovasculares, agentes anti-inflamatorios, como AINEs e inhibidores de COX-2, antihelmínticos, agentes anti-arrítmicos, antibióticos (que incluyen penicilinas), anticoagulantes, antidepresivos, agentes antidiabéticos, antiepilepticos, antihistaminas, agentes antihipertensivos, agentes antimuscarínicos, agentes antimicobacterianos, agentes antineoplásicos, inmunosupresores, agentes antitiroideos, agentes antivirales, ansiolíticos, sedantes (hipnóticos y neurolépticos), astringentes, agentes bloqueantes beta-adrenérgicos, productos y sustitutivos sanguíneos, agentes inotrópicos cardíacos, medios de contraste, corticosteroides, supresores de la tos (expectorantes y mucolíticos), agentes de diagnóstico, agentes de diagnóstico por imagen, diuréticos, dopaminérgicos (agentes antiparkinsonianos), hemostáticos, agentes inmunológicos, agentes reguladores de lípidos, relajantes musculares, parasimpatomiméticos, calcitonina y bifosfonatos paratiroides, prostaglandinas, radiofármacos, hormonas sexuales (que incluyen esteroides), agentes anti-alérgicos, estimulantes y anorécticos, simpatomiméticos, agentes tiroideos, vasodilatadores y xantinas.

Se puede encontrar una descripción de estas clases de agentes activos y una lista de especies dentro de cada clase en *The Extra Pharmacopea* de Martindale, 31<sup>a</sup> Edición (The Pharmaceutical Press, Londres, 1996). Los agentes activos están comercialmente disponibles y/o se pueden preparar mediante técnicas conocidas en la técnica.

5 Se describen nutracéuticos y suplementos dietéticos ejemplares, por ejemplo, en Roberts y cols., *Nutraceuticals: The Complete Encyclopedia of Supplements, Herbs, Vitamins, and Healing Foods* (American Nutraceutical Association, 2001). Un nutracéutico o suplemento dietético, también conocidos como fitoquímicos o alimentos funcionales, es generalmente cualquiera de una clase de suplementos dietéticos, vitaminas, minerales, hierbas o alimentos curativos que tienen efecto médico o farmacéutico en el cuerpo. Nutracéuticos o suplementos dietéticos ejemplares incluyen, pero no se limitan a, luteína, ácido fólico, ácidos grasos (*p.ej.*, DHA y ARA), extractos de fruta y vegetales, suplementos de vitaminas y minerales, fosfatidilserina, ácido lipóico, melatonina, glucosamina/condroitín, Aloe Vera, Guggul, glutamina, aminoácidos (*p.ej.*, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilanina, treonina, triptófano y valina), té verde, licopeno, alimentos completos, aditivos alimenticios, hierbas, fitonutrientes, antioxidantes, constituyentes flavonoides de frutas, aceite de onagra, semillas de aceite de lino, aceites de pescado y animales marinos y probióticos. Los nutracéuticos y suplementos dietéticos también incluyen alimentos de bio-ingeniería obtenidos por ingeniería genética para conseguir una propiedad deseada, como son los "farma-alimentos".

10 Las composiciones de meloxicam en nanopartículas útiles en los métodos de la presente invención se pueden usar en terapias de combinación con opioides y otros analgésicos, que incluyen analgésicos narcóticos, antagonistas del receptor Mu, antagonistas del receptor Kappa, analgésicos no narcóticos (es decir, no adictivos), inhibidores de la captación de monoamina, agentes reguladores de adenosina, derivados de canabinoides, antagonistas de sustancia P, antagonistas del receptor neuroquinina 1 y agentes bloqueantes del canal de sodio, entre otros.

15 Las terapias de combinación preferidas comprenden una composición útil en los métodos de la invención con uno o más compuestos seleccionados de aceclofenaco, acemetacina, ácido e-acetamidocaproico, acetaminofeno, acetaminosalol, acetanilida, ácido acetil salicílico (aspirina), S-adenosilmetionina, alclofenaco, alfentanil, aliprodina, alminoprofeno, aloxiprina, alfaprodina, bis(acetilsalicilato) de aluminio, amfenaco, aminoclorotenoxazina, ácido 3-amino-4-hidroxibutírico, 2-amino-4-picolina, aminopropilon, aminopirina, amixetrina, salicilato de amonio, ampiroxicam, gaucil amtolmetina, anileridina, antipirina, salicilato de antipirina, antrafenina, apazona, bendazaco, benorilato, benoxaprofeno, bencipiperilon, bencidamina, bencilmorfina, bermoprofeno, bencitramida, □-bisabolol, bromfenaco, p-bromoacetanilida, acetato de ácido 5-bromosalicílico, bromosaligenina, bucetina, ácido buclóxico, buculoma, bufexamaco, bumadizón, buprenorfina, butacetina, butibufeno, butofanol, acetilsalicilato cárlico, carbamazepina, carbifeno, carprofeno, carsalam, clorobutanol, clortenoxazina, salicilato de colina, cincofeno, cinmetacina, ciramadol, clidanaco, clometacina, clonitazeno, clonixina, clopiraco, clavo, codeína, bromuro de metil codeína, fosfato de codeína, sulfato de codeína, cropropamida, crotetamida, desomorfina, dexoxadrol, dextromoramida, dezocina, diampromida, diclofenaco sódico, difenamizol, difenpiramida, diflunisal, dihidrocodeína, acetato enólico de dihidrocodeíona, dihidromorfina, acetilsalicilato de dihidroxialuminio, dimenoxadol, dimefeptanol, 25 dimetiltiambuteno, butirato de dioxfetilo, dipipanona, diprocetil, dipirona, ditazol, droxicam, emorfazona, ácido enferámico, epirizol, eptazocina, etersalato, etenzamida, etoheptazina, etoxazeno, etilmetylambuteno, etilmorfina, etodolaco, etofenamato, etonitazeno, eugenol, felbinaco, fenbufeno, ácido fenclózico, fendosal, fenoprofeno, fentanilo, fentiazaco, fepradinol, feprazona, floctafenina, ácido flufenámico, flunoxaprofeno, fluoresona, flupirtina, fluprocuazona, flurbiprofeno, fosfosal, ácido gentísico, glafenina, glucametacina, salicilato de glicol, guayazuleno, hidrocodona, 30 hidromorfona, hidroxipetidina, ibufenaco, ibuprofeno, ibuprofam, salicilato de imidazol, indometacina, indoprofeno, isofezolaco, isoladol, isometadona, isonixina, isoxepac, isoxicam, ketobemidona, ketoprofeno, ketorolaco, p-lactofenetida, lefetamina, levorfanol, lofentanilo, lonazolaco, lomoxicam, loxoprofeno, acetilsalicilato de lisina, acetilsalicilato de magnesio, ácido meclofenámico, ácido mefenámico, meperidina, meptazinol, mesalamina, metazocina, hidrocloruro de metadona, metotriimeprazina, ácido metiazínico, metofolina, metopona, mofebutazona, 35 mofezolaco, morazona, morfina, hidrocloruro de morfina, sulfato de morfina, salicilato de morfolina, mirofina, nabumetona, nalbufina, 1-naftil salicilato, naproxeno, narceína, nefopam, nicomorfina, nifenazona, ácido niflúmico, nimesulida, 5'-nitro-2'-propoxiacetanilida, norlevorfanol, normetadona, normorfina, norpipanona, olsalazina, opio, oxaceprol, oxametacina, oxaprozina, oxicodona, oximorfona, oxifenbutazona, papaveretum, paraniina, parsalmida, pentazocina, perisoxal, fenacetina, fenadoxona, fenazocina, hidrocloruro de fenazopiridina, fenocol, fenoperidina, 40 fenopirazona, acetil salicilato de fenilo, fenilbutazona, salicilato de fenilo, feniramidol, piketoprofeno, piminodina, pipebuzona, piperilona, piprofeno, pirazolaco, piritramida, piroxicam, pranoprofeno, proglumetacina, proheptazina, promedol, propacetamol, propiram, propoxifeno, propifenazona, procuaazona, ácido protizínico, ramifenazona, remifentanilo, metilsulfato de rimazolio, salacetamida, salicina, salicilamida, ácido salicilamida o-acético, ácido salicilsulfúrico, salsalto, salverina, simetrida, salicilato sódico, sufentanilo, sulfosalazina, sulindaco, superóxido dismutasa, suprofeno, suxibuzona, talniflumato, tenidap, tenoxicam, terofenamato, tetrandrina, tiazolinobutazona, ácido tiaprofénico, tiaramida, tilidina, tinoridina, ácido tolfenámico, tolmetina, tramadol, tropesina, viminol, xenbucina, ximoprofeno, zaltoprofeno y zomepiraco. Véase The Merck Index, 12<sup>a</sup> Edición. (1996), Therapeutic Category and Biological Activity Index, las listadas en él tituladas "Analgésicos", "Antiinflamatorios" y "Antipiréticos").

45 Las terapias de combinación particularmente preferidas comprenden el uso de una composición de meloxicam en nanopartículas de la invención con un compuesto opioide, más particularmente donde el compuesto opioide es codeína, meperidina, morfina o un derivado de los mismos.

El compuesto a administrar en combinación con una composición de meloxicam en nanopartículas de la invención se puede formular por separado a partir de dicha composición o se puede formular conjuntamente con dicha composición. Cuando se formula conjuntamente una composición de meloxicam con un segundo fármaco, por ejemplo un fármaco opioide, el segundo fármaco se puede formular en forma de liberación inmediata, de inicio rápido, de liberación sostenida o de liberación dual.

En una realización de la invención, particularmente donde la afección mediada por COX-2 es dolor de cabeza o migraña, se administra la composición de meloxicam en nanopartículas en una terapia de combinación con un vasomodulador, preferiblemente un derivado de xantina que tiene un efecto vasomodulador, más preferiblemente un compuesto alquilxantina.

Las terapias de combinación en las que se administra conjuntamente un compuesto de alquilxantina con una composición de meloxicam en nanopartículas como se proporciona en esta memoria quedan abarcadas por la presente realización de la invención, ya sea o no la alquilxantina un vasomodulador o ya sea o no la efectividad terapéutica de la combinación atribuible en cualquier grado a un efecto vasomodulador. El término "alquilxantina" en esta memoria abarca derivados de xantina que tienen uno o más sustituyentes alquilo C<sub>1-4</sub>, preferiblemente, metilo, y sales farmacéuticamente aceptables de dichos derivados de xantina. Son especialmente preferidos dimetilxantinas y trimetilxantinas, que incluyen cafeína, teobromina y teofilina. Lo más preferiblemente, el compuesto de alquilxantina es cafeína.

Inhibidores de COX-2 ejemplares que se pueden formular en combinación con la composición de meloxicam en nanopartículas de la invención incluyen, pero no se limitan a, celcoxib, rofecoxib (Vioxx®), meloxicam (MOBIC®), conjuntamente comercializado por Abbott Laboratories, Chicago, IL, y Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc.), valdecoxib (G.D. Searle & Co.), parecoxib (G.D. Searle & Co.), MK-966 (Merck, estudios en Fase III), etoricoxib (MK-663; Merck, estudios en Fase II), SC-236 (nombre químico de 4-[5-(4-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]bencenosulfonamida; G.D. Searle & Co. Skokie, IL); NS-398 (N-(2-ciclohexiloxi-4-nitrofenil)-metano sulfonamida; Taisho Pharmaceutical Co., Ltd. Japón); SC-58125 (spiro metil sulfona (2.4)hept-5-eno I; Pharmacia/Searle & Co.); SC-57666 (Pharmacia/Searle & Co.); SC-58635 (celexcoxib; Pharmacia/Searle & Co.); SC-558 (Pharmacia/Searle & Co.); SC-560 (Pharmacia/Searle & Co.); etodolaco (Lodine® Wyeth-Ayerst Laboratories, Inc.); DFU (5,5-dimetil-3-(3-fluorofenil)-4-(4-metilsulfonil)fenil 2(5H)furanona); MK-476, L-745337, L-761066, L-761000, L-748780 y L-748731 (todos de Merck & Co.); DUP-697 (5-bromo-2-(4-fluorofenil)-3-(4-metilsulfonil)fenilo; DuPont Merck Pharmaceutical Co.); PGV 20229 (1-(7-terc-butil-2,3-dihidro-3,3-dimetilbenzo(b)furan-5-il)-4-ciclopropilbutan-1-ona) (Procter & Gamble Pharmaceuticals); T-614 (3-formilamino-7-metilsulfonilamino-6-fenoxy-4H-1-benzopiran-4-ona; Toyama Corp., Japón); BF 389 (Biofor, EE.UU.); PD 136005; PD 142893 y PD 145065 (todos de Parke-Davis/Warner-Lambert Co.); flurbiprofeno (Ansaid®; Pharmacia & Upjohn), nimesulida (NIM-03, Mesulid®, Hisamitsu, Japón), nabumetone (Relafen®, SmithKline Beecham, plc); flosulida (CGP 28238; Novartis/Ciba Geigy); piroxiham (Feldene®; Pfizer); diclofenaco (Voltaren® y Cataflam®, Novartis); COX-189 (Novartis); D 1367 (Celltech Chiroscience, plc); R 805 (4-nitro-2-fenoximetano sulfonanilida); R 807 (3-benzoildifluorometano sulfonanilida, diflumidona); JTE-522 (Japan Tobacco, Japón); FK-3311 (4'-acetil-2'-(2,4-difluorofenoxi)metanosulfonanilida; Fujisawa, Japón); FK 867 (Fujisawa, Japón); FR 115068 (Fujisawa, Japón); GR 253035 (Glaxo Wellcome); RWJ 63556 (Johnson & Johnson); RWJ 20485 (Johnson & Johnson); ZK 38997 (Schering); S 2474((E)-(5)-(3,5-di-terc-butil-4-hidroxibencilideno)-2-ethyl-1,2-isotiazolidina-1,1-dióxido, indometacina; Shionogi & Co. Ltd. Japón); CL 1004 (Parke-Davis); RS 57067 (Hoffmann La Roche); RS 104894 (Hoffmann La Roche); SC 41930 (Monsanto); SB 205312 (SmithKline Beecham); SKB 209670 (SmithKline Beecham, plc.) y Ono 1078 (Ono Pharmaceutical Co., Japón).

### 3. Estabilizadores de superficie

La elección de uno o más estabilizadores de superficie para meloxicam no es trivial y requiere una extensa experimentación para realizar una formulación deseable. Por consiguiente, la presente invención se dirige al sorprendente descubrimiento de que se pueden preparar composiciones de meloxicam en nanopartículas.

En la invención se pueden usar combinaciones de más de un estabilizador de superficie. Los estabilizadores de superficie que se emplean en la invención se definen en las reivindicaciones e incluyen polivinilpirrolidona, docusato sódico, polímeros en bloque de polietilén glicol y propilén glicol, poloxámeros, mono oleato de polietilén sorbitán, desoxicolato sódico, lecitina, lisozima y mezclas de los mismos.

Los estabilizadores de superficie son excipientes farmacéuticos conocidos y se describen en detalle en el *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, publicado conjuntamente por la American Pharmaceutical Association y The Pharmaceutical Society of Great Britain (The Pharmaceutical Press, 2000).

Los estabilizadores de superficie están comercialmente disponibles y/o se pueden preparar mediante técnicas conocidas en la técnica.

### 4. Otros excipientes farmacéuticos

Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención también pueden comprender uno o más agentes aglutinantes, agentes de relleno, agentes lubricantes, agentes de suspensión, edulcorantes, agentes aromatizantes,

conservantes, tampones, agentes humectantes, disgregantes, agentes efervescentes y otros excipientes. Dichos excipientes son conocidos en la técnica.

Ejemplos de agentes de relleno son monohidrato de lactosa, lactosa anhidra y diversos almidones, ejemplos de agentes aglutinantes son diversas celulosas y polivinil pirrolidona entrecruzada, celulosa microcristalina, como Avicel® PH101 y Avicel® PH102, celulosa microcristalina y celulosa microcristalina con silicio (ProSolv SMCC™).

Lubricantes adecuados, que incluyen agentes que actúan en la fluidez de un polvo a comprimir, son dióxido de silicio coloidal, como Aerosil® 200, talco, ácido esteárico, estearato de magnesio, estearato de calcio y gel de sílice.

Ejemplos de edulcorantes son cualquier edulcorante natural o artificial, como sacarosa, xilitol, sacarina sódica, ciclamato, aspartamo y acsulfamo. Ejemplos de agentes aromatizantes son Magnasweet® (marca comercial MAFCO), aroma de chicle, aroma de menta y aromas de frutas y similares.

Ejemplos de conservantes son sorbato potásico, metilparabeno, propilparabeno, ácido benzoico y sus sales, otros ésteres de ácido parahidroxibenzoico como butilparabeno, alcoholes como alcohol etílico o bencílico, compuestos fenólicos como fenol, o compuestos cuaternarios como cloruro de benzalconio.

Diluyentes adecuados incluyen rellenos inertes farmacéuticamente aceptables, como celulosa microcristalina, lactosa, fosfato cálcico dibásico, sacáridos y/o mezclas de cualquiera de los anteriores. Ejemplos de diluyentes incluyen celulosa microcristalina, como Avicel® PH101 y Avicel® PH102; lactosa como monohidrato de lactosa, lactosa anhidra y Pharmatose® DCL21; fosfato cálcico dibásico como Emcompress®, manitol; almidón; sorbitol; sacarosa y glucosa.

Disgregantes adecuados incluyen polivinil pirrolidona ligeramente entrecruzada, almidón de maíz, almidón de patata, almidón de mazorca y almidones modificados, croscarmelosa sódica, povidona entrecruzada, glicolato de almidón sódico y mezclas de los mismos.

Ejemplos de agentes efervescentes son parejas efervescentes como un ácido orgánico y un carbonato o bicarbonato. Ácidos orgánicos adecuados incluyen, por ejemplo, ácidos cítrico, tartárico, málico, fumárico, adípico, succínico y algínico, y anhídridos y sales ácidas. Carbonatos y bicarbonatos adecuados incluyen, por ejemplo, carbonato sódico, bicarbonato sódico, carbonato potásico, bicarbonato potásico, carbonato de magnesio, carbonato de glicina sódica, carbonato de L-lisina y carbonato de arginina. Alternativamente, solo puede estar presente el componente de bicarbonato sódico de la pareja efervescente.

##### 5. Meloxicam en nanopartículas y tamaño de partícula del agente activo

Las composiciones de la invención comprenden meloxicam en nanopartículas que tienen un tamaño de partícula promedio eficaz de menos de 2000 nm (es decir, 2 micras), menos de aproximadamente 1500 nm, menos de aproximadamente 1000 nm, menos de aproximadamente 900 nm, inferior a aproximadamente 800 nm, menos de aproximadamente 700 nm, menos de aproximadamente 600 nm, menos de aproximadamente 500 nm, menos de aproximadamente 400 nm, menos de aproximadamente 300 nm, menos de aproximadamente 250 nm, menos de aproximadamente 200 nm, menos de aproximadamente 150 nm, menos de aproximadamente 100 nm, menos de aproximadamente 75 nm o menos de aproximadamente 50 nm, según se mide mediante métodos de dispersión de luz, microscopía u otros métodos apropiados.

Si la composición comprende adicionalmente uno o más agentes activos en nanopartículas que no son meloxicam, entonces dichos agentes activos tienen un tamaño de partícula promedio eficaz de menos de aproximadamente 2000 nm (es decir, 2 micras), menos de aproximadamente 1500 nm, menos de aproximadamente 1000 nm, menos de aproximadamente 900 nm, menos de aproximadamente 800 nm, menos de aproximadamente 700 nm, menos de aproximadamente 600 nm, menos de aproximadamente 500 nm, menos de aproximadamente 400 nm, menos de aproximadamente 300 nm, menos de aproximadamente 250 nm, menos de aproximadamente 200 nm, menos de aproximadamente 150 nm, menos de aproximadamente 100 nm, menos de aproximadamente 75 nm o menos de aproximadamente 50 nm, según se mide mediante métodos de dispersión de luz, microscopía u otros métodos apropiados.

Se entiende por "un tamaño de partícula promedio eficaz de menos de aproximadamente 2000 nm" que al menos un 50% de las partículas de meloxicam o de agente activo en nanopartículas tienen un tamaño de partícula de menos de aproximadamente 2000 nm cuando se mide mediante las técnicas mencionadas anteriormente. Preferiblemente, al menos un 70%, 90% o 95% de las partículas de meloxicam tienen un tamaño de partícula menor que el tamaño de partícula deseado, *p.ej.*, 2000 nm, 1500 nm, 1000 nm., etc.

##### 50 6. Concentración de meloxicam en nanopartículas, estabilizadores de superficie y uno o más agentes activos opcionales

Las cantidades relativas de meloxicam y uno o más estabilizadores de superficie pueden variar ampliamente. La cantidad óptima de los componentes individuales puede depender, por ejemplo, del agente activo particular seleccionado, del equilibrio hidrófilo lipófilo (HLB), del punto de fusión y de la tensión superficial de las soluciones acuosas del estabilizador, etc.

La concentración de meloxicam puede variar de aproximadamente 99,5% a aproximadamente 0,001%, de aproximadamente 95% a aproximadamente 0,1% y de aproximadamente 90% a aproximadamente 0,5% en peso, basado en el peso combinado total de meloxicam y al menos un estabilizador de superficie, sin incluir otros excipientes.

5 La concentración del al menos un estabilizador de superficie puede variar de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 99,5%, de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 95% y de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 90% en peso, basado en el peso seco total combinado de meloxicam y al menos un estabilizador de superficie, sin incluir otros excipientes.

#### B. Métodos para fabricar formulaciones en nanopartículas

10 Las composiciones de meloxicam en nanopartículas pueden prepararse usando, por ejemplo, técnicas de triturado, homogeneización o precipitación. Métodos para fabricar composiciones en nanopartículas ejemplares se describen en la patente '684. Métodos para fabricar composiciones en nanopartículas se describen también en la patente de EE.UU. Nº 5.518.187 para "Method of Grinding Pharmaceutical Substances"; la patente de EE.UU. Nº 5.718.388 para "Continuous Method of Grinding Pharmaceutical Substances"; la patente de EE.UU. Nº 5.862.999 para "Method of Grinding Pharmaceuticals Substances"; la patente de EE.UU. Nº 5.665.331 para "Co-Microprecipitation of Nanoparticulate Pharmaceutical Agents with Crystal Growth Modifiers"; la patente de EE.UU. Nº 5.662.883 para "Co-Microprecipitation of Nanoparticulate Pharmaceutical Agents with Crystal Growth Modifiers"; la patente de EE.UU. Nº 5.560.932 para "Microprecipitation of Nanoparticulate Pharmaceutical Agents"; la patente de EE.UU. Nº 5.543.133 para "Process of Preparing X-Ray Contrast Compositions Containing Nanoparticles"; la patente de EE.UU. 5.534.270 para "Method of Preparing Stable Drug Nanoparticles"; la patente de EE.UU. 5.510.118 para "Process of Preparing Therapeutic Compositions Containing Nanoparticles"; y la patente de EE.UU. Nº 5.470.583 para "Method of Preparing Nanoparticle Compositions Containing Charged Phospholipids to Reduce Aggregation".

15 También se pueden reducir de tamaño uno o más agentes activos que no son meloxicam al mismo tiempo que meloxicam, para producir una composición de meloxicam en nanopartículas y de agente activo que no es meloxicam en nanopartículas. También se puede añadir un agente activo que no es meloxicam, ya sea de tamaño convencional o en nanopartículas, a la composición de meloxicam en nanopartículas después de la reducción de tamaño.

20 En otra realización más de la invención, se pueden fabricar composiciones de meloxicam en nanopartículas de la invención en las que la formulación comprende múltiples composiciones de meloxicam en nanopartículas, cada una de las cuales tiene un tamaño de partícula promedio eficaz diferente. Dicha composición se puede hacer preparando las formulaciones de meloxicam en nanopartículas individuales usando, por ejemplo, técnicas de triturado, precipitación u homogeneización, seguidas de la combinación de las diferentes composiciones para preparar una única forma de dosificación.

##### 1. Triturado para obtener dispersiones de meloxicam en nanopartículas

25 El triturado de meloxicam para obtener una dispersión de nanopartículas comprende dispersar partículas de meloxicam en un medio de dispersión líquido en el que el meloxicam es poco soluble, seguido de la aplicación de medios mecánicos en presencia de medios de triturado rígidos para reducir el tamaño de partícula de meloxicam al tamaño de partícula promedio eficaz deseado. El medio de dispersión puede ser, por ejemplo, agua, aceite de cártamo, etanol, t-butanol, glicerina, polietilen glicol (PEG), hexano o glicol.

30 Se pueden reducir de tamaño las partículas de meloxicam en presencia de al menos un estabilizador de superficie. Alternativamente, se pueden poner en contacto las partículas de meloxicam con uno o más estabilizadores de superficie después del desgaste. Se pueden añadir otros compuestos, como un diluyente, a la composición de meloxicam/estabilizador de superficie durante el proceso de reducción de tamaño. Las dispersiones se pueden fabricar de forma continua o por lotes. La dispersión de meloxicam en nanopartículas resultante se puede utilizar en formulaciones de dosificación sólidas o líquidas, como dispersiones líquidas, geles, aerosoles, pomadas, cremas, formulaciones de liberación controlada, formulaciones de fusión rápida, formulaciones liofilizadas, comprimidos, 45 cápsulas, formulaciones de liberación retardada, formulaciones de liberación prolongada, formulaciones de liberación por pulsos, formulaciones mixtas de liberación inmediata y de liberación controlada, etc.

##### 2. Precipitación para obtener composiciones de meloxicam en nanopartículas

Otro método para formar la composición de meloxicam en nanopartículas deseada es mediante microprecipitación. 50 Este es un método para preparar dispersiones estables de agentes activos poco solubles en presencia de uno o más estabilizadores de superficie y uno o más agentes activos de superficie que mejoran la estabilidad del coloide libres de cualquier traza de disolventes tóxicos o de impurezas de metales pesados solubilizadas. Dicho método comprende, por ejemplo: (1) disolver meloxicam en un disolvente adecuado; (2) añadir la formulación de la etapa (1) a una solución que comprende al menos un estabilizador de superficie; y (3) precipitar la formulación de la etapa (2) usando un no disolvente apropiado. El método puede ir seguido de la eliminación de cualquier sal formada, si está presente, de diálisis o diafiltración y de concentración de la dispersión por medios convencionales. Se puede utilizar la dispersión de meloxicam en nanopartículas resultante en formulaciones de dosificación sólida o líquida, como dispersiones líquidas, geles, aerosoles, pomadas, cremas, formulaciones de liberación controlada, formulaciones de fusión rápida, formulaciones liofilizadas, comprimidos, cápsulas, formulaciones de liberación retardada, formulaciones de liberación

prolongada, formulaciones de liberación por pulsos, formulaciones mixtas de liberación inmediata y de liberación controlada, etc.

### 3. Homogeneización para obtener composiciones en nanopartículas de meloxicam

En la patente de EE.UU. N° 5.510.118 para "Process of Preparing Therapeutic Compositions Containing Nanoparticles" se describen métodos de homogeneización ejemplares para preparar composiciones en nanopartículas de agente activo. Dicho método comprende dispersar partículas de meloxicam en un medio de dispersión líquido, seguido de someter la dispersión a homogenización para reducir el tamaño de partícula del meloxicam al tamaño de partícula promedio eficaz deseado. Las partículas de meloxicam se pueden reducir de tamaño en presencia de al menos un estabilizador de superficie. Alternativamente, se pueden poner en contacto las partículas de meloxicam con uno o más estabilizadores de superficie ya sea antes o después del desgaste. Se pueden añadir otros compuestos, como un diluyente, a la composición de meloxicam/estabilizador de superficie ya sea antes, durante, o después del proceso de reducción del tamaño. Se pueden fabricar dispersiones de forma continua o por lotes. Se puede utilizar la dispersión de meloxicam en nanopartículas resultante en formulaciones de dosificación líquida o sólida, como dispersiones líquidas, geles, aerosoles, pomadas, cremas, formulaciones de liberación controlada, formulaciones de fusión rápida, formulaciones liofilizadas, comprimidos, cápsulas, formulaciones de liberación retardada, formulaciones de liberación prolongada, formulaciones de liberación por pulsos, formulaciones mixtas de liberación inmediata y de liberación controlada, etc.

### C. Métodos de uso de formulaciones de meloxicam de la presente invención

Las composiciones de meloxicam de la presente invención se pueden administrar a un sujeto a través de cualquiera de los medios convencionales que incluyen, pero no se limitan a, por vía oral, rectal, ocular, parenteral (*p.ej.*, intravenosa, intramuscular o subcutánea), intracisternal, pulmonar, intravaginal, intraperitoneal, local (*p. ej.*, polvos, pomadas o gotas), o como un aerosol bucal o nasal. Como se usa en esta memoria, el término "sujeto" se usa para referirse a un animal, preferiblemente un mamífero, que incluye un ser humano o no humano. Los términos paciente y sujeto se pueden usar indistintamente.

La presente invención proporciona un método para aumentar rápidamente los niveles en plasma de meloxicam en un sujeto. Dicho método comprende administrar a un sujeto una cantidad eficaz de una composición que comprende meloxicam en nanopartículas.

Las composiciones adecuadas para inyección parenteral pueden comprender soluciones, dispersiones, suspensiones o emulsiones acuosas o no acuosas estériles fisiológicamente aceptables, y polvos estériles para su reconstitución en soluciones o dispersiones inyectables estériles. Ejemplos de soportes, diluyentes, disolventes o vehículos acuosos y no acuosos adecuados que incluyen agua, etanol, polioles (propilenglicol, polietilenglicol, glicerol y similares), mezclas adecuadas de los mismos, aceites vegetales (como aceite de oliva) y ésteres orgánicos inyectables como oleato de etilo. Se puede mantener una fluidez apropiada, por ejemplo, mediante el uso de un recubrimiento como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de dispersiones y mediante el uso de tensioactivos.

Las composiciones en nanopartículas pueden contener también adyuvantes como agentes conservantes, humectantes, emulsionantes y dispersantes. Se puede asegurar la prevención del crecimiento de microorganismos mediante diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, como parabenos, clorobutanol, fenol, ácido sóblico y similares. También puede ser deseable incluir agentes isotónicos, como azúcares, cloruro sódico y similares. Se puede provocar la absorción prolongada de la forma farmacéutica inyectable mediante el uso de agentes que retrasan la absorción, como monoestearato de aluminio y gelatina.

Las formas de dosificación sólida para administración oral incluyen, pero no se limitan a, cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos y gránulos. En tales formas de dosificación sólida, el agente activo se mezcla con al menos uno de los siguientes: (a) uno o más excipientes inertes (o soportes), como citrato sódico o fosfato dicálcico; (b) de relleno o extensores, como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y ácido silícico; (c) aglutinantes, como carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa y goma acacia; (d) humectantes, como glicerol; (e) agentes desgregantes, como agar-agar, carbonato cálcico, almidón de patata o de tapioca, ácido algínico, ciertos silicatos complejos y carbonato sódico; (f) solución retardante, como parafina; (g) aceleradores de la absorción, como compuestos de amonio cuaternario; (h) agentes humidificantes, como alcohol cetílico y monoestearato de glicerol; (i) adsorbentes, como caolín y bentonita; y (j) lubricantes, como talco, estearato cálcico, estearato magnésico, polietilenglicoles sólidos, lauril sulfato sódico o mezclas de los mismos. Para cápsulas, comprimidos y píldoras, las formas de dosificación también pueden comprender agentes tamponantes.

Las formas de dosificación líquida para administración oral incluyen emulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además del agente activo, las formas de dosificación líquida pueden comprender diluyentes inertes usados habitualmente en la técnica, como agua u otros disolventes, agentes solubilizantes y emulsionantes. Son emulsionantes ejemplares alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetiformamida, aceites, como aceite de semilla de algodón, aceite de cacahuete, aceite de germen de maíz, aceite de oliva, aceite de castor

y aceite de sésamo, glicerol, alcohol tetrahidrofurílico, polietilenglicoles, ésteres de ácidos grasos de sorbitan, o mezclas de estas sustancias, y similares.

Además de tales diluyentes inertes, la composición también puede incluir adyuvantes, como agentes humidificantes, emulsionantes y agentes de suspensión, agentes edulcorantes, aromatizantes y perfumantes.

5 Las formas de dosificación oculares del meloxicam en nanopartículas de la invención preferiblemente no incluyen polímeros que contienen grupos carboxilo entrecruzados, usados como excipientes, como se describe en la patente de EE.UU. Nº 5.192.535. Dichos excipientes pueden ser no deseados.

10 Un experto en la técnica apreciará que se pueden determinar las cantidades eficaces de meloxicam de forma empírica y que se puede emplear en forma pura o, cuando exista tal forma, en forma de sal, éster o de profármaco farmacéuticamente aceptable. Los niveles de dosificación reales de meloxicam en las composiciones en nanopartículas de la invención se pueden variar para obtener una cantidad de meloxicam que sea eficaz para obtener una respuesta terapéutica deseada para una composición y método de administración en particular. Por tanto, el nivel de dosificación seleccionado depende del efecto terapéutico deseado, de la ruta de administración, de la potencia del meloxicam administrado, de la duración del tratamiento deseada y de otros factores.

15 20 Las composiciones de dosificación unitaria pueden contener dichas cantidades de tales submúltiplos de estas ya que se pueden usar para preparar la dosis diaria. Debe entenderse, sin embargo, que el nivel de dosificación específico para cualquier paciente en particular dependerá de una serie de factores: el tipo y grado de respuesta celular o fisiológica a conseguir; la actividad del agente específico o composición empleada; los agentes específicos o composición empleada; la edad, peso corporal, salud general, sexo y dieta del paciente; el tiempo de administración, la ruta de administración y la velocidad de excreción del agente; la duración del tratamiento; fármacos usados en combinación o coincidentes con el agente específico; y factores similares bien conocidos dentro de la técnica médica.

#### 1. Uso de agentes activos adicionales

25 Los métodos de la invención abarcan también la administración de una composición de meloxicam en nanopartículas de la invención en combinación con uno o más agentes activos que no son meloxicam, tanto en una forma convencional como en nanopartículas. En general, dichos agentes activos adicionales no incluyen vasomoduladores, como los descritos en la solicitud publicada de EE.UU. Nº 2002007328.

#### 2. Aplicaciones de tratamiento

30 35 Las composiciones de la invención son útiles para tratar y/o prevenir, por ejemplo, afecciones en las que están contraindicados los AINEs, trastornos artríticos, afecciones gastrointestinales, afecciones inflamatorias, inflamación pulmonar, enfermedades oftálmicas, trastornos del sistema nervioso central, dolor, fiebre, trastornos cardiovasculares relacionados con inflamación, trastornos relacionados con angiogénesis, tumores benignos y malignos, pólipos adenomatosos, fibrosis que se produce con tratamiento de radiación, trastornos del sistema reproductor femenino como endometriosis, osteoporosis, dismenorrea, parto prematuro, asma, trastornos relacionados con eosinófilos, pirexia, resorción ósea, nefotoxicidad, hipotensión, artrosis, rigidez de las articulaciones, enfermedad renal, enfermedad hepática que incluye hepatitis, mastitis aguda, diarrea, adenomas colónicos, bronquitis, neuritis alérgica, infectividad por citomegalovirus, apoptosis que incluye apoptosis inducida por VIH, lumbago, afecciones relacionadas con la piel como psoriasis, eczema, acné, quemaduras, dermatitis y daño por radiación ultravioleta que incluye quemadura solar, rinitis alérgica, síndrome de insuficiencia respiratoria y síndrome de shock por endotoxina. El meloxicam en nanopartículas también es útil como agente inmunosupresor.

40 45 Las composiciones de la invención también son útiles en el tratamiento de indicaciones en las que se usan típicamente agentes anti-inflamatorios, agentes anti-angiogénicos, agentes antitumorigénicos, agentes inmunosupresores, AINEs, inhibidores de COX-2, agentes analgésicos, agentes anti-trombóticos, narcóticos o agentes antifebres.

A continuación, se ofrecen descripciones más detalladas de las afecciones y enfermedad artrítica, osteoartritis y artritis reumatoide.

#### 45 50 55 3. Artritis

Si bien el término "artritis" significa literalmente inflamación de las articulaciones, la artritis se refiere a un grupo de más de 100 enfermedades y afecciones reumáticas que pueden causar dolor, rigidez e hinchazón de las articulaciones. Determinadas afecciones pueden afectar a otras partes del cuerpo, como los músculos, los huesos y algunos órganos internos, y pueden dar como resultado un debilitamiento y, algunas veces, complicaciones que comprometen la vida. Si se deja sin diagnosticar y sin tratar, la artritis puede causar un daño irreversible a las articulaciones.

La artritis afecta ya a más de 42 millones de norteamericanos en su forma crónica, que incluyen 300.000 niños. Para el 2020, el Centro para Control de la Enfermedad estima que 60 millones de personas estarán afectadas y que más de 11 millones estarán incapacitadas. Véase [http://www.fda.gov/fdac/features/2000/300\\_arth.html](http://www.fda.gov/fdac/features/2000/300_arth.html). Las dos formas más comunes de la enfermedad, la osteoartritis y la artritis reumatoide, tienen las mayores consecuencias para la salud pública, de acuerdo con la Fundación de la Artritis. *Id.* Otras formas comunes de artritis y de afecciones

relacionadas incluyen artritis juvenil, gota, espondilitis anquilosante, lupus eritematoso sistémico, bursitis, tendinitis y dolor miofascial, síndrome de túnel carpiano, síndrome de fibromialgia, artritis infecciosa, artritis psoriásica, síndrome de Reiter y escleroderma.

La osteoartritis, anteriormente conocida como "enfermedad degenerativa de las articulaciones" se origina a partir del desgaste de las articulaciones, como las rodillas, caderas y dedos, o a partir de una lesión. La presión de la gravedad causa un daño físico a las articulaciones y los tejidos circundantes, lo que da lugar a dolor, sensibilidad, hinchazón y función disminuida. Inicialmente, la osteoartritis es no-inflamatoria y su inicio es sutil y gradual, afectando normalmente a una o sólo unas pocas articulaciones. El dolor es el primer síntoma, que empeora generalmente por uso repetitivo. Los factores de riesgo de la osteoartritis incluyen la edad, traumatismos en las articulaciones, obesidad, uso repetitivo de la articulación y diabetes.

Muchas personas pueden tener una leve molestia con la osteoartritis. Pero a medida que se desgasta el cartílago que cubre los extremos de los huesos en las articulaciones, se produce un dolor considerable, inflamación y pérdida de movimiento. La osteoartritis afecta a todas las partes de una articulación, causando dolor y rigidez, especialmente después de la actividad física.

La osteoartritis afecta a más de 20 millones de personas y el riesgo de contraer la enfermedad aumenta con la edad. Es la enfermedad articular más común. Aproximadamente un tercio de la población de más de 35 años muestra algún signo de osteoartritis cuando se someten a un examen por rayos x. Las articulaciones que están afectadas más frecuentemente son la rodilla, la cadera y la mano. En las personas con una edad superior a los 55 años, la osteoartritis de cadera es más común en los hombres y la osteoartritis de los dedos es más común en las mujeres. La osteoartritis de las rodillas provoca problemas tanto en hombres como en mujeres. En los Estados Unidos, aproximadamente 100.000 personas no pueden desplazarse de sus camas a sus cuartos de baño sin ayuda debido a la osteoartritis de rodilla o cadera.

La artritis reumatoide es una enfermedad autoinmune que se produce cuando el propio sistema inmune del cuerpo ataca por error a la sinovia (recubrimiento celular en el interior de la articulación). Esta enfermedad crónica, potencialmente incapacitante causa dolor, rigidez, hinchazón y pérdida de función de las articulaciones. La artritis reumatoide afecta aproximadamente a una persona de cada 100. Afecta tres veces más a menudo a las mujeres que a los hombres. Las personas que tienen más propensión a desarrollar artritis reumatoide son las que tienen edades comprendidas entre los 35 y 50 años.

La artritis reumatoide afecta a las membranas de la articulación, al cartílago y a los huesos de igual modo que lo hace la osteoartritis. Pero al contrario que la osteoartritis, la artritis reumatoide también puede afectar a todo el cuerpo, con pérdida del apetito, una sensación de malestar general y otros síntomas. La causa exacta de la artritis reumatoide es desconocida, aunque se puede desencadenar por el sistema inmune (las defensas del cuerpo) que se vuelve en contra del cuerpo.

Los siguientes ejemplos se dan para ilustrar la presente invención. Debe entenderse, sin embargo, que la invención no queda limitada a las condiciones o detalles específicos descritos en estos ejemplos.

### Ejemplo 1

El propósito de este ejemplo es describir cómo se puede preparar una dispersión en nanopartículas de meloxicam.

Se puede triturar una cantidad deseada de meloxicam y al menos un estabilizador de superficie en presencia de un medio de triturado rígido adecuado durante un período de tiempo adecuado en, por ejemplo, un DYNOMill KDL (Willy A. Bachofen AG, Maschinenfabrik, Basilea, Suiza), un molino de rodillos (U.S. Stoneware), o un NanoMill® (Elan Drug Delivery, Inc.) (véase p.ej., WO 00/72973 para "Small-Scale Mill and Method Thereof").

Se espera que el tamaño de partícula promedio de las composiciones resultantes, según lo medido usando, por ejemplo, un analizador de distribución del tamaño de partícula de dispersión por Láser LA-910 de Horiba (Horiba Instruments, Irvine, CA) sea menos de 2 micras. Se espera que la dispersión exhiba una estabilidad excelente a lo largo de un período de tiempo prolongado en un amplio intervalo de temperaturas.

### Ejemplo 2 (no reivindicado)

El propósito de este ejemplo es describir como se podría preparar una forma de dosificación sólida de meloxicam en nanopartículas.

La dispersión en nanopartículas del Ejemplo 1 se puede deshidratar por rociado, liofilizar o rociar en forma de gránulos para formar un polvo. El polvo o los gránulos de meloxicam en nanopartículas resultantes se pueden mezclar entonces con excipientes adecuados, como los ingredientes que se enumeran en la Tabla 1, seguido de la formación de comprimidos.

**TABLA 1**

<b>Descripción del ingrediente</b>	<b>Porcentaje total (por comprimido)</b>
Polvo deshidratado por rociado de meloxicam en nanopartículas	50,2
Almidón NF pregelatinizado (Colorcon® Starch 1500)	20,0
Celulosa microcristalina NF (Avicel® PH101)	20,0
Glicorlato de almidón sódico (Explotab®)	5,3
Croscarmelosa sódica USP (Ac-Di-Sol®)	4,0
Esterato de magnesio NF	0,5
Total	100,0

Se espera que los comprimidos presenten una redispersión en agua excelente, al igual que en los fluidos biológicos simulados. Esto es significativo, ya que la redispersión en fluidos simulados es predictiva de la redispersión en las condiciones *in vivo*.

5

### **Ejemplo 3**

El propósito de este ejemplo era preparar dispersiones en nanopartículas de meloxicam estabilizadas con diferentes modificadores de superficie destinadas para administración inyectable.

Se cargaron dispersiones acuosas de meloxicam (Unichem Laboratories, Ltd.) al 5% en peso y de estabilizador al 1% en peso (véase Tabla 2, a continuación) en un sistema de triturado NanoMill® (Elan Drug Delivery, Inc., King of Prussia, PA; véase *p.ej.*, la patente de EE.UU. Nº 6.431.478 para "Small Scale Mill") equipado con una cámara de lotes de 10 cc.

Se usaron los siguientes parámetros del sistema de triturado de NanoMill® para todas las formulaciones: velocidad de molino = 5500 rpm; tiempo de triturado total = 1 hora; tipo de medio de molienda polimérico = PolyMill® -200 (The Dow Chemical Co.); y una carga media suficiente para procesar.

Se realizó el análisis del tamaño de partícula de las dispersiones trituradas resultantes usando un analizador de tamaño de partícula Horiba LA-910 (Horiba Instruments, Irvine, CA). Los resultados se muestran en la Tabla 2 a continuación. En la tabla a continuación, el valor para D50 es el tamaño de partícula por debajo del cual cae el 50% de las partículas de agente activo. De forma similar, D90 es el tamaño de partícula por debajo del cual cae el 90% de las partículas de agente activo.

**TABLA 2**

<b>Estabilizador</b>	<b>Fabricante del estabilizador</b>	<b>Media (nm)</b>	<b>D50 (nm)</b>	<b>D90 (nm)</b>	<b>Microscopía óptica*</b>
Pluronic®F68 (poloxamero 188)	BASF	133	110	226	Estable
Pluronic® F108 (poloxamero 388)	BASF	129	108	219	Estable
Kollidon® 12PF	BASF	98	90	125	Estable
Kollidon® 17PF	BASF	98	95	135	Estable
Polisorbato 80	Spectrum	227	227	322	Estable
Desoxicolato sódico	Prodotti Chimici	119	101	198	Estable
Lecitina	Penta	190	169	271	Ligera agregación al inicio
Lisozima	Fordras	95	89	117	Agregación moderada al inicio: Estable a 24 h

\* Todas las formulaciones fueron tomadas en el tiempo inicial excepto para Lecitina y Lisozima, en donde el tamaño de partícula inicial se midió a las 24 horas.

Los resultados demuestran que el meloxicam se puede formular en composiciones en nanopartículas estables adecuadas para administración IV con cada uno de los estabilizadores de superficie mostrados en la Tabla 2, ya que todas las formulaciones tienen un tamaño de partícula adecuado para composiciones inyectables. Las composiciones en nanopartículas mostradas en la Tabla 2 tuvieron tamaños promedio de partícula que varían entre 95 y 227 nm, con 5 tamaños D50 y D90 que varían entre 89 nm y 227 nm y 117 nm y 322 nm, respectivamente.

#### **Ejemplo 4 (no de acuerdo con la invención)**

El propósito de este ejemplo fue probar *in vivo* las composiciones de meloxicam en nanopartículas de la invención.

Se sometieron a ayuno cuatro perros Beagle macho y cuatro hembra durante toda la noche. Además, se sometió a 10 ayuno a cada perro durante cuatro (4) horas después de la dosis. Cada uno de los perros recibió tres formulaciones de meloxicam diferentes, que se describen con mayor detalle a continuación. La Formulación #1 era una dispersión líquida de partículas de meloxicam en nanopartículas; la Formulación #2 era un comprimido liofilizado de partículas de meloxicam en nanopartículas; y la Formulación #3 era un comprimido MOBIC® de 7,5 mg (Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc.).

#### 15 Resumen de formulaciones usadas en el protocolo

##### Formulación # 1. (dispersión líquida)

Se añadieron 8,0 g de meloxicam (Unichem Laboratories, Ltd.) a una solución que contenía 1,6 g de F127 NF Lutrol® (BASF) y 70,4 g de agua. Lutrol® F127, también conocido como Poloxamer 407, es un polímero en bloque que consiste en 73% de polietilen glicol y 27% de polipropilen glicol. Luego se trituró la mezcla en un DYNO®-Mill KDL (Willy A. Bachofen AG, Maschinenfabrik, Basilea Suiza) a 4200 rpm con medio polimérico PolyMill®-500 durante 160 minutos. El tamaño de partícula de meloxicam promedio (peso medio) final fue 111 nm, según se mide en un analizador de tamaño de partícula Horiba LB-910 (Horiba Instruments, Irvine, CA).

A continuación, se añadieron 5 gramos de dispersión de meloxicam a 45 gramos de agua para dar una concentración final de meloxicam al 1%.

##### 25 Formulación #2 (obleas liofilizadas)

Se preparó una forma de dosificación liofilizada de “ fusión rápida ” a partir de una dispersión de meloxicam en nanopartículas para ver cómo afectaba el proceso de liofilización y reconstitución a los datos farmacocinéticos.

Se añadieron 8,0 g de meloxicam (Unichem Laboratories, Ltd.) a una solución que contenía 2,4 g de polivinil pirrolidona (PVP) Plasdone® K29/32 (ISP Technologies), 1,6 g de docusato sódico (Cytec) y 68 g de agua. A continuación, se 30 trituró la mezcla en un DYNO®-Mill KDL (Willy A. Bachofen, AG, Maschinenfabrik, Basiela, Suiza) a 4200 rpm con medio polimérico PolyMill®-500 durante 150 minutos.

El tamaño de partícula promedio de la dispersión de meloxicam después del triturado fue 101 nm, según se midió con un analizador de tamaño de partícula Horiba LA-910.

35 A continuación, se añadieron 1,5 gramos de la dispersión a 4,0 gramos de Manitol USP/NF (Spectrum), 1,2 gramos de Pululano (Hayashibara), 0,8 gramos de Glicerol USP (Spectrum) y 32,5 gramos de agua.

A continuación, se llenó una bandeja de obleas añadiendo 2 gramos de la dispersión diluida a cada uno de los pocillos de 2,5 cc y se colocó la bandeja de obleas en un liofilizador durante 48 horas para producir una forma de dosificación de oblea liofilizada final.

40 El tamaño de partícula de meloxicam en las obleas liofilizadas resulta estable. Al cabo de 2,5 meses el tamaño de partícula medio reconstituido de las partículas de meloxicam fue 111 nm.

##### Formulación #3 (comprimido)(no reivindicado)

Comprimidos de 7,5 mg de MOBIC® (Boehringer Ingelheim).

##### Protocolo de estudio con perros

En la Fase 1, cada uno de los perros recibió una dosis por sonda oral única de 7,5 mg de meloxicam (0,75 ml de una 45 Formulación #1 de 10 mg/ml), seguido de aproximadamente 10 ml de descarga de agua del grifo del tubo de la sonda.

En la Fase 2, después de un período de lavado de 7 días, los mismos ocho perros recibieron una dosis de 7,5 mg de meloxicam como una sola oblea liofilizada (Formulación #2).

En la Fase 3, después de un período de lavado de 7 días, los mismos 8 perros recibieron un comprimido de 7,5 mg único de MOBIC® (Lote #251586N) (Formulación #3).

### Resultados

Se recogieron muestras de sangre y se procesaron para plasma al terminar cada una de las fases del siguiente modo:  
 5 Se extrajeron muestras de sangre (aproximadamente 1 ml) en puntos específicos de tiempo dentro de tubos que contenían EDTA potásico (sangre extraída antes de la dosis y a las 0,167, 0,333, 0,5, 0,75, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 4, 6, 8, 12, 16, 24 y 48 horas después de la dosis). Las muestras se colocaron en hielo húmedo después de la recogida. Se separaron los plasmas y se almacenaron en el congelador en tubos que contenían EDTA potásico a aproximadamente  
 10 -20°C hasta que se enviaron a un laboratorio designado por el patrocinador. En la Tabla 3 se muestran la  $C_{max}$ ,  $T_{max}$  y AUC para las tres diferentes formulaciones.

**TABLA 4**

Formulación	$C_{max}$ ( $\mu\text{g/ml}$ )	$T_{max}$ (horas)	AUC
1 (dispersión líquida)	3,499	0,750	118,225
2 (oblea liofilizada)	3,420	1,292	106,642
3 (MOBIC®)	2,768	3,375	99,870

Tanto la dispersión líquida de meloxicam en nanopartículas (Formulación #1) como la oblea liofilizada de meloxicam en nanopartículas (Formulación #2) presentaron un tiempo de inicio más rápido y una  $C_{max}$  más grande que el comprimido de MOBIC® comercial. Además, los tamaños de partícula más pequeños de las formulaciones de meloxicam en nanopartículas dieron como resultado una disolución más rápida produciendo, produciendo por lo tanto un  $T_{max}$  mucho más corto (0,75 y 1,3 horas, respectivamente, para las Formulaciones #1 y #2 en comparación con las 3,4 horas de la Formulación #3). Véase Figura 1.

**REIVINDICACIONES**

1. Una forma de dosificación farmacéutica en nanopartículas, inyectable que comprende:

meloxicam, o una sal de este, en donde el meloxicam está en forma de partículas que tienen un tamaño de partícula promedio eficaz de menos de 2000 nm;

5        un estabilizador de superficie seleccionado del grupo que consiste en polivinilpirrolidona, docusato sódico, polímeros en bloque de polietilen glicol y polipropilen glicol, poloxámeros, polietilen sorbitán mono oleato, desoxicolato sódico, lecitina, lisozima y mezclas de estos; y  
            agua.

10      2. La forma de dosificación de la reivindicación 1, que comprende además un edulcorante seleccionado del grupo que consiste en sacarosa, xilitol, sacarina sódica, ciclamato, aspartamo y acesulfamo.

3. La forma de dosificación de la reivindicación 1, en donde el tamaño de partícula promedio eficaz de las partículas de meloxicam, o una sal del mismo, es menos de 1500 nm, menos de 1000 nm, menos de 900 nm, menos de 800 nm, menos de 700 nm, menos de 600 nm, menos de 500 nm, menos de 400 nm, menos de 300 nm, menos de 250 nm, menos de 200 nm, menos de 150 nm, menos de 100 nm, menos de 75 nm, o menos de 50 nm.

15      4. La forma de dosificación de la reivindicación 1, en donde el tamaño de partícula promedio eficaz de las partículas de meloxicam, o una sal del mismo, es de aproximadamente 1500 nm, aproximadamente 1000 nm, aproximadamente 900 nm, aproximadamente 800 nm, aproximadamente 700 nm, aproximadamente 600 nm, aproximadamente 500 nm, aproximadamente 400 nm, aproximadamente 300 nm, aproximadamente 250 nm, aproximadamente 200 nm, aproximadamente 150 nm, aproximadamente 100 nm, aproximadamente 75 nm o aproximadamente 50 nm.

20      5. La forma de dosificación de la reivindicación 1, en donde la forma de dosificación comprende además uno o más agentes activos que no son meloxicam.

6. La forma de dosificación farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para usar en un método para tratar a un ser humano que tiene:

25      a) una afección seleccionada del grupo que consiste en afecciones en las que están contraindicados los AINEs, trastornos artríticos, afecciones gastrointestinales, afecciones inflamatorias, inflamación pulmonar, enfermedades oftálmicas, trastornos del sistema nervioso central, dolor, fiebre, trastornos cardiovasculares relacionados con inflamación, trastornos relacionados con la angiogénesis, tumores benignos, tumores malignos, pólipos adenomatosos, endometriosis, osteoporosis, dismenorrea, parto prematuro, asma, fibrosis que se produce por tratamiento de radiación, trastornos relacionados con el eosinófilo, pirexia, resorción ósea, nefrotoxicidad, hipotensión, 30 artrosis, rigidez de las articulaciones, enfermedad renal, enfermedad hepática, mastitis aguda, diarrea, adenomas colónicos, bronquitis, neuritis alérgica, infectividad por citomegalovirus, apoptosis, lumbago, psoriasis, eczema, acné, quemaduras, dermatitis, daño por radiación ultravioleta, rinitis alérgica, síndrome de insuficiencia respiratoria y síndrome de shock por endotoxina; y/o

35      b) una indicación en la que típicamente se usan agentes anti-inflamatorios, agentes anti-angiogénicos, agentes anti-tumorigénicos, agentes inmunosupresores, AINEs, inhibidores de COX-2, agentes analgésicos, agentes anti-trombóticos, narcóticos o agentes anti-febres.

FIGURA 1

