



No. 08-012143- -00010-0000

Fecha: 2012-06-04 15:21:38
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 523 RESPUESTADep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 11**Clarke, Modet & Cº**

COLOMBIA

1

P-1096

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
E. S. D.Re: Expediente No. **08.012.143**Solicitud de patente a nombre de **WORLD-TRADE IMPORT-EXPORT, WTIE, AG**

Yo, DILIA RODRIGUEZ D'ALEMAN, identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la carrera 11 No. 86-53, piso 6, obrando como apoderada de la sociedad **WORLD-TRADE IMPORT-EXPORT, WTIE, AG**, domiciliada en Zug, Suiza, solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al oficio No. 1058 notificado por fijación en lista el 26 de enero de 2012, cuyo término fue prorrogado mediante escrito radicado el 19 de abril de 2012, me permito manifestar:

1. Con fundamento en la facultad que confiere el artículo 34 de la Decisión 486 al solicitante para modificar la solicitud de patente en cualquier momento del trámite, presento junto con este memorial un nuevo capítulo reivindicatorio el cual comprende 1 a 10 reivindicaciones y reemplaza completamente el capítulo anterior. Las reivindicaciones se corrigen para subsanar las objeciones presentadas a la claridad y la novedad de la solicitud en estudio.

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

2. Claridad de la solicitud

El examinador objeta la claridad del capítulo reivindicatorio, por tal motivo el solicitante adjunta un nuevo capítulo reivindicatorio con el cual se subsanan todas las objeciones presentadas por el examinador.

3. Novedad

El examinador objeta la novedad de la presente solicitud, a la luz de lo divulgado por las anterioridades US 2003161875 (en adelante D1) y WO 02085331 (en

P-1096

adelante D7). Al respecto, el solicitante quisiera anotar lo siguiente:

Analizando los documentos citados por el examinador, quien considera afectan la novedad de la presente invención, se tiene lo siguiente:

- D1 US 2003161875 describe tabletas para administración oral que comprende una cantidad efectiva de un inhibidor COX-2, la cual se desintegra rápidamente en la boca.
- D7 WO 02085331 describe tabletas de rápida disolución en AGUA.

Solicitud No. 08.12.143	D1: US 2003/0161875	D7: WO 02/085331
Tabletas Sublinguales. <u>Tiempo de acción de 5 a 10 minutos</u>	Tabletas de disolución rápida que se desintegran en la boca en menos de 30 seg. (pref. 25 seg.) <u>sin la necesidad de agua</u> , adecuadas para pacientes que tienen dificultad para la deglución.	Comprimido de rápida disgregación <u>en agua</u> , el cual tiene un peso de 20 a 800 mg, pref. 170 a 255 mg/comprimido y es preparado por el mét. de prensado en seco directo. <u>Tiempo de desintegración: de 17 a 37 seg.</u> dependiendo del diámetro y grosor del comprimido.
Fórmula: Formulación farmacéutica sólida sublingual que comprende Meloxicam, Lactosa anhidra (35, 45 y 64%), Sucrosa, Polietilenglicol, Alcohol etílico, Agua.	Fórmula: Una tableta de disolución rápida en boca que comprende un inhibidor COX-2, croscarmelosa de sodio, manitol, aspartame, dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio, citrato monosódico y un agente saborizante.	Fórmula: Comprimido de rápida disgregación en agua que consta esencialmente de Meloxicam, almidón de maíz, almidón de arroz, dióxido de silicio hidratado, lactosa monohidratada y estearato magnésico. NO contiene celulosa.

Por lo anterior, ninguno de los documentos citados describe o sugiere una formulación farmacéutica sólida de administración sublingual. Por lo tanto, D1 y D7 distan de la presente solicitud. Además, el que la formulación farmacéutica de la presente invención sea administrada por vía oral sublingual, resuelve el problema técnico de proveer una formulación de rápida absorción, misma que no está descrita ni sugerida por D1 y D7.

Para obtener una formulación exitosa se requiere del conocimiento amplio de las **propiedades fisicoquímicas y biológicas de los componentes**, como los son: pureza, solubilidad, capacidad de absorción, estabilidad, compatibilidad con excipientes, etc., y de las **interacciones farmacológicas o toxicológicas de los componentes**, como lo son: las de carácter farmacéutico (se refieren a las incompatibilidades de tipo físico-químico que impiden mezclar fármacos y excipientes en una misma forma farmacéutica), las de carácter farmacodinámico (se deben a modificaciones en la respuesta del órgano efector, dando origen a fenómenos de adición, potenciación (o sinergia) y antagonismo), y las de carácter farmacocinético (se deben a modificaciones producidas por el fármaco desencadenante sobre el proceso de absorción, distribución, metabolismo y eliminación del otro fármaco cuyo efecto es modificado).

Lo anterior significa que no puede mezclarse cualquier principio activo, con cualquier tipo de excipiente y en cualquier cantidad, esperando obtener una formulación exitosa capaz de proporcionar el efecto terapéutico deseado. El efecto terapéutico depende en gran medida de la eficacia del fármaco, la dosis administrada, el tipo de dolor y la vía de administración. Es por ello que no puede resultar obvia, a partir de la materia descrita en D1 y D7, la formulación farmacéutica de la presente solicitud, y mucho menos resulta obvia la cantidad de activo presente en dicha formulación, la cual es capaz de aliviar el dolor y disminuir la inflamación.

Adicionalmente, existen dos ventajas significativas proporcionadas por la presente formulación. La primera está relacionada con el inicio de acción en el abatimiento del dolor y la segunda con la calidad de vida de los pacientes. Una vez suministrada, la presente formulación tiene un inicio de acción de aproximadamente 5 a 10 minutos, lo cual repercute positivamente en la calidad de vida de los pacientes que, por razones de su enfermedad y/o daños en la cavidad oral, no pueden deglutir y/o en aquellos que al sufrir un momento de crisis dolorosa, no cuentan con algún líquido que ayude a la ingesta de una forma farmacéutica sólida como cápsulas o tabletas.

Ninguno de los dos documentos de arte previo citados por el Examinador, solos o en combinación, describe o sugiere una formulación farmacéutica sólida sublingual caracterizada porque comprende Meloxicam en una cantidad de 0.25 mg a 25 mg, además de excipientes farmacéuticamente aceptables.

Con la finalidad de aportar más información que soporte la novedad y actividad inventiva de la presente invención, el solicitante desea presentar el estudio clínico de cinco páginas, titulado: "MELOXICAM SUBLINGUAL PARA EL

Clarke, Modet & C^o

COLOMBIA

4

TRATAMIENTO DEL DOLOR AGUDO A CORTO PLAZO". Dicho estudio tuvo como objetivo evaluar las propiedades analgésicas de la formulación de la presente invención en pacientes con dolor agudo a corto plazo. Finalmente, se encontró que la misma proporciona una efectiva y rápida respuesta analgésica, demostrando su seguridad y eficacia en el control del dolor agudo a corto plazo.

En resumen, me permito decir que gracias a las modificaciones expuestas en el punto 1 y el punto 2 de este memorial y los argumentos anteriormente mencionados, la presente solicitud cumple cabalmente con los requisitos de claridad y novedad respecto a la composición divulgada en el capítulo reivindicatorio modificado adjunto. Por lo tanto, solicito comedidamente a ese despacho se sirva reconocer estos requisitos y conceder el privilegio de patente de invención a la solicitud en estudio.

Señor Superintendente



DILIA RODRIGUEZ D'ALEMAN
C.C. 41.654.882 de Bogotá

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
MODIFICACIONES Y/O CORRECCIONES

1. Identificación del Trámite

☐ Error material

☒ Modificación a una Solicitud en trámite

☒ Patente de Invención

☐ Patente de Modelo de Utilidad

☐ Registro de Diseño Industrial

☐ Esquema de Trazado de Circuitos Integrados

2. Datos del solicitante

Persona Natural ☐

Persona Jurídica ☒

WORLD-TRADE IMPORT-EXPORT, WTIE, AG

Nombre o denominación / Nombre o razón social completa

Nombre representante legal

Tipo de empresa Micro ☐ Pequeña ☐ Mediana ☐ Otra ☐

Documento de identificación: ☐ C.C. ☐ C.E. ☐ NIT ☐ Otro Número _____

Nacionalidad/País de constitución	Dirección y domicilio del titular	Ciudad
SUIZA	Baarerstrasse 73 CH-6302	ZUG
Dirección electrónica	No. Fax	Número telefónico

☐ Autorizo expresamente a la Superintendencia de Industria y Comercio para que todas las comunicaciones sean enviadas a través de la dirección de correo electrónico

3. Datos del apoderado:

RODRÍGUEZ D'ALEMAN DILIA MARÍA

C.C. 41.654.882

20824 CSJ

Apellidos y Nombre

Documento de identificación

Tarjeta profesional

Dirección y domicilio	Ciudad	
Carrera 11 No. 86-53, Piso 6, Bogotá D.C., Colombia	Bogotá D.C.	
Dirección electrónica	No. Fax	Número telefónico
info@clarkemodet.com.co	6350824	6181088

En caso de haber presentado poder general para asuntos que se adelanten ante la Delegatura de Propiedad Industrial, sírvase indicar el número de su radicación o protocolo de poder general _____

4. Datos del trámite

Corrección:

Expediente No. _____

Aparece _____

Debe ser _____

Modificación:

☒ Modificación al capítulo reivindicatorio.
Se presenta nuevo capítulo reivindicatorio que ahora consta de 10 reivindicaciones.

☐ Modificación al capítulo descriptivo.

☐ _____
Modificación al capítulo descriptivo.

☐ _____
Modificación al resumen.

☐ _____
Modificación a los dibujos.

5. Anexos

☐ Comprobante de pago de la tasa para la presentación de la corrección y/o modificación

☐ Poder, si fuere el caso.

☒ Documento que contiene las modificaciones o correcciones.

☐ Copia de la solicitud y sus anexos en formato magnético.

6. Firma

DILIA MARÍA RODRÍGUEZ D'ALEMAN
Nombre y apellidos

Firma

C.C. 41.654.882

Tarjeta Profesional 20824 CSJ

REIVINDICACIONES

1.- Una formulación farmacéutica sólida sublingual, caracterizada porque comprende: a) Meloxicam o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, b) lactosa anhidra, c) sucrosa, d) agua, e) alcohol etílico, además de f) polietilenglicol.

2.- La formulación farmacéutica sólida sublingual de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada además porque el Meloxicam presente en la formulación se encuentra como Meloxicam base.

3.- La formulación farmacéutica sólida sublingual de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada además porque comprende de 0.5 a 50.0% p/p de Meloxicam.

4.- La formulación farmacéutica sólida sublingual de conformidad con la reivindicación 3, caracterizada porque comprende 30% p/p de Meloxicam.

5.- La formulación farmacéutica sólida sublingual de conformidad con las reivindicaciones 1 a 4, caracterizada además porque comprende de 35 a 64% p/p de lactosa anhidra.

6.- La formulación farmacéutica sólida sublingual de conformidad con las reivindicaciones 1 a 4, caracterizada además porque comprende de 3 a 5% p/p de sucrosa.

7.- La formulación farmacéutica sólida sublingual de conformidad con las reivindicaciones 1 a 4, caracterizada además porque comprende de 2 a 13% w/v de agua.

8.- La formulación farmacéutica sólida sublingual de conformidad con las reivindicaciones 1 a 4, caracterizada además porque comprende de 3 a 20% w/v de alcohol etílico.

9.- La formulación farmacéutica sólida sublingual de conformidad con las reivindicaciones 1 a 4, caracterizada además porque comprende 0.70% p/p de propilenglicol.

10.- La formulación farmacéutica sólida sublingual de conformidad con las reivindicaciones anteriores, caracterizada además porque el Meloxicam está presente en una cantidad de 0.25 mg a 25 mg.

“MELOXICAM SUBLINGUAL PARA EL TRATAMIENTO DEL DOLOR AGUDO A CORTO PLAZO”.

***Dr. J. Humberto Mendoza Ramírez.**

**** Dra. Ma. Elena García Armenta.**

***** Dra. Patricia García Armenta.**

Resumen

Objetivos

Teniendo en cuenta la actividad analgésica y antiinflamatoria demostrada de Meloxicam, el objetivo de este trabajo fue evaluar las propiedades analgésicas administrado por vía sublingual en pacientes con dolor agudo a corto plazo.

Material y métodos: Estudio prospectivo aleatorio. Incluimos 100 pacientes con dolor agudo los cuales fueron divididos en 4 grupos de 25 sujetos cada uno. Al inició, se realizó evaluación del dolor mediante escala visual análoga (EVA), y medición del grado de alivio conseguido (≥ 3 según la escala visual análoga)

Todos los grupos recibieron por vía sublingual Meloxicam 15 mg, los grupos fueron conformados por: 25 sujetos con traumatismos leves a moderado, 25 sujetos con manifestaciones clínicas de osteoartrosis, 25 sujetos con periartritis de hombro y/o cadera, y 25 sujetos con distensiones musculares.

Una vez valorados los pacientes, se administró 15 mg de Meloxicam sublingual. Evaluamos el dolor en 4 momentos distintos: al inicio del tratamiento analgésico por vía sublingual, a los 20 minutos, a las 48 horas posteriores, y a las 96 horas. Utilizamos la escala análoga visual (EVA), una escala numérica sencilla para valorar el dolor, la satisfacción del paciente al final del estudio, la opinión del paciente sobre la medicación recibida y la necesidad de medicación de rescate.

El análisis de los datos del EVA se realizó con la t de student para muestras no pareadas. Los resultados de la necesidad de analgesia de rescate se analizaron con el test de Fisher. Con un n = 25 pacientes por grupo, alcanzamos un poder estadístico del 80% para demostrar diferencias en la evaluación del EVA 1 punto.

Resultados

En ninguno de los grupos se reportaron eventos adversos serios, se documentaron como eventos adversos no serios, grupo 1: 1 caso (1%) gastritis y 2 casos (2%) náuseas en el grupo II, 2 casos (2%) dolor abdominal, y en el grupo I, II y III 4 casos (4%) mal sabor de boca (uno respectivamente). El promedio de edad fue de 38.4 años, el sexo predominante fue el sexo femenino (57 casos) con relación al sexo masculino (43 casos).

Como resultado de este estudio se obtuvo un descenso significativo de dolor en los cuatro grupos de estudio el promedio de la intensidad del dolor según la evaluación de la escala analgésica visual fue de 7.71 al ingresar al estudio, el promedio del tiempo transcurrido (durante 20 minutos posteriores a la ingesta del medicamento de estudio) el inicio de acción fue aproximadamente 4.5 minutos.

La respuesta terapéutica documentada en promedio fue de 2 puntos en la primer hora de administrado el fármaco de estudio siendo estadísticamente significativa ($p < 0.5$), de igual manera se documentó la analgesia al tercer y quinto día de tratamiento ($p < 0.5$). La satisfacción del paciente fue excelente, y muy satisfecho la opinión del paciente sobre la medicación recibida ($p < 0.05$). En la necesidad de rescate no hubo diferencias significativas.

Conclusiones.

Meloxicam sublingual proporcionó una excelente y rápida respuesta analgésica, demostrando su seguridad y eficacia por vía sublingual en el control del dolor agudo a corto plazo.

* Médico adscrito al departamento de Traumatología y Ortopedia Hospital Dr. Ángel Leño

** Director Médico Representaciones e Investigaciones Médicas SA de CV

*** Gerente de Investigación Representaciones e Investigaciones Médicas SA de CV

Introducción

El dolor es una de las quejas más frecuentes dentro de la población. Acompaña a la inmensa mayoría de las enfermedades y constituye casi siempre la causa que lleva a la persona a buscar ayuda o a tratar de obtener alivio. El dolor es una percepción y como tal, es una de las salidas del sistema nociceptivo, el que por sí mismo es un componente del equipo general de controles responsables de la homeostasis.

La lesión de un tejido resulta en la producción y acumulación de una variedad de sustancias productoras de dolor, como son prostaglandinas, bradiquininas, serotonina, histamina.

Las fibras ascendentes espinotalámicas son la principal ruta hacia el cerebro para la transmisión de información relacionada con el dolor, pero existen muchas otras vías que también participan en menor grado.

Los impulsos del dolor transmitidos al tálamo son enviados a diferentes áreas de la corteza cerebral: En el lóbulo parietal permiten la localización e interpretación del dolor; el sistema límbico está involucrado en las respuestas afectiva y autónoma al dolor; el lóbulo temporal en la memoria al dolor y el lóbulo frontal evalúa la importancia del dolor y la respuesta emocional al mismo.

El músculo es un tejido que está formado por un conjunto de células alargadas, las fibras, que permiten la contractilidad y el movimiento de las diferentes partes del cuerpo humano mediante un proceso de extensión y flexión. Los más de 600 músculos del cuerpo ejercen de motor del movimiento.

Las lesiones musculares ocurren muchas veces durante actividades diarias de rutina y son aún más probables de ocurrir durante el ejercicio excesivo. Asumiendo que la tensión "contribuye" a la lesión, y, puesto que la tensión ocurre en movimientos normales, la cuestión de la lesión del tejido se relaciona más específicamente a cuando la tensión de las fibras musculares, tejido conectivo y sus superficies de contacto, se hace excesiva. Durante movimientos que han sido realizados rutinariamente durante meses, el dolor severo muscular y la lesión puede ocurrir "súbitamente". Este fenómeno es muy poco conocido. Sin embargo, si la tensión del tejido, es un factor contribuyente a las distensiones musculares, entonces ¿cuáles tejidos están siendo excesivamente distendidos y por qué ocurren? Obviamente, un conocimiento de las propiedades de tensión-estrés (esto es, interacciones de unidades motoras en el músculo) del sistema muscular esquelético in vivo durante movimientos normales, es esencial para responder esta cuestión compleja.

Objetivos

Teniendo en cuenta la actividad analgésica y antiinflamatoria demostrada de Meloxicam, el objetivo de este trabajo fue evaluar las propiedades analgésicas administrado por vía sublingual en pacientes con dolor agudo a corto plazo.

Material y Métodos

Tras la aprobación del Comité de Ética y del Comité de Investigación del Hospital Dr. Ángel Leño, y previa autorización del consentimiento informado de cada paciente, se realizó un estudio prospectivo y aleatorio en el que incluimos 100 pacientes de edad entre

18 y 70 años, los grupos fueron conformados por: 25 sujetos con traumatismos leves a moderado (torceduras, luxaciones etc), 25 sujetos con manifestaciones clínicas de osteoartritis, 25 sujetos con periartritis de hombro y/o cadera, y 25 sujetos con distensiones musculares. Los criterios de exclusión fueron las alergias conocidas a cualquiera de los fármacos del estudio, antecedentes de problemas GI con los AINEs, embarazo y lactancia.

Se realizó evaluación de inicio de la analgesia posterior a la administración sublingual de Meloxicam 15 mg. Los pacientes permanecieron en el consultorio un mínimo de 20 minutos.

Valoramos el dolor según la escala análoga visual (EVA), al inicio de la tolerancia oral (momento del inicio del estudio) y medición del alivio conseguido. A las 48 y 96 horas se realizó visita al consultorio, realizándose valoración del dolor mediante escala numérica sencilla (0 ningún dolor- 10 máximo dolor imaginable). Valoramos también el grado de satisfacción sobre alivio de dolor mediante escala de 5 puntos (5= muy satisfecho 4= satisfecho, 3= ni contento ni descontento, 2= descontento, 1= muy descontento), la opinión sobre la medicación recibida (excelente, muy bueno, bueno, malo), el número de ocasiones en que el paciente utilizó la medicación de rescate. En cada valoración del dolor posterior al ingreso, valoramos los efectos adversos de la medicación. Excluimos del análisis estadístico cinco pacientes que presentaron algún efecto adverso con los fármacos en estudio (Grupo 1: gastritis (un caso), náuseas (2 casos), grupo 2: dolor abdominal (2 casos). Con respecto a los pacientes que experimentaron mal sabor de boca (4 casos) continuaron en el estudio clínico.

El análisis de los datos del EVA se realizó con la t de student para muestras no pareadas. Los resultados de la necesidad de analgesia de rescate se analizaron con el test de Fisher. Con un n=25 pacientes por grupo, alcanzamos un poder estadístico del 80% para demostrar diferencias en la evaluación del EVA 1 punto.

Resultados

Se evaluaron 100 pacientes, encontramos diferencias significativas en cuanto a la edad, sexo y patología existente, siendo los grupos de análisis, por tanto, no homogéneos (Tabla 1).

Excluimos del análisis estadístico por presentar efectos adversos al fármaco de estudio a cinco individuos por presentar intolerancia gastrointestinal Grupo 1: 1 caso (1%) gastritis, 2 casos (2%) náuseas, Grupo 2: 2 casos (2%) dolor abdominal.

Tabla 1. DATOS DEMOGRAFICOS

	Meloxicam (n= 100)
Edad (en años)	38.4 (18-70)
Sexo	
Varón	43
Mujer	57

El EVA al inicio de la tolerancia oral (inicio del estudio), fue en promedio de 7, se documentó el promedio del tiempo transcurrido del inicio de acción, el cual fue aproximadamente 4.5 minutos. Los resultados de la escala numérica de dolor a las 48 y 96 horas fue estadísticamente significativas ($p < 0.05$), siendo evaluados en forma comparativa (promedio 7, 48 hrs posteriores al inicio de la tolerancia 4, y 96 horas posteriores 1) (Tabla II).

Los resultados del grado de satisfacción sobre alivio del dolor (5= muy satisfecho y 1= muy descontento) fueron: grupo 1 (n= 25) de 5 (1-5), grupo 2 (n=25) 5 (1-5), grupo 3 de 4 (1-5) y grupo 4 de 5 (1-5). La opinión sobre la medicación recibida (1= excelente, 4= mala) fue de 1 para el grupo 1, de 1 para el grupo 2, de 2 para el grupo 3 y de 1 para el grupo 4. (Tabla III).

Tabla II. Resultados. Valores de EVA

Visita Inicial	7
1 hr. posterior tolerancia vía oral	6
48 hrs	4
96 hrs	1

Tabla III. Resultados. Satisfacción. Opinion

Grupo 1 N= 25	Grupo 2 N= 23	Grupo 3 N= 24	Grupo 4 N=23
Muy satisfecho	Muy satisfecho	Satisfecho	Muy satisfecho
Excelente	Excelente	Muy bueno	Excelente

La necesidad de rescate, en número de dosis por paciente fue en promedio de 4, no existiendo diferencias significativas.

Discusión

La analgesia debe permitir que la calidad de vida del paciente sea equiparable al estado de salud física, esta analgesia debe ser segura, con mínimos efectos secundarios, con un rápido inicio de acción, con eficacia prolongada, que reduzca el número de dosificaciones frecuentes, así como el riesgo de efectos secundarios e incremento de costos.

En nuestro estudio, el EVA fue disminuyendo en forma paulatina con mínimos efectos secundarios, los niveles plasmáticos alcanzados del fármaco de estudio y, el diseño de la formulación en sangre, se mantuvieron con la administración cada 12 horas y no requirieron dosis frecuentes de rescate. El inicio de acción del fármaco de estudio fue rápido aprox. 5-10 minutos, con resultados de satisfacción y, opinión por parte del paciente.

El valor del EVA a la hora de iniciada su tolerancia oral, fue muy representativo en la capacidad analgésica del fármaco, aproximadamente a los 60 minutos se alcanzaron los niveles de analgesia requeridos por el paciente y a las 12 hrs aproximadamente se alcanzaron los niveles estables del fármaco, disminuyendo en forma considerable la necesidad de dosis de rescate.

Conclusiones

Meloxicam por vía sublingual proporciona una excelente analgesia en menor tiempo 5-10 minutos aproximadamente, con mínimos efectos secundarios, haciéndolo una excelente alternativa terapéutica en el manejo del dolor agudo a corto plazo.

Referencias

10

1. Best M. T., Garret W.E. (1996): Hamstrings Strains: Expediting Return To Play, *The Physician and Sportsmedicine*, Vol 24, N°8, August 1996.
2. Einsingbach, T. (1994): *La Recuperación Muscular*, Ed. Paidotribo, Barcelona.
3. Escamilla R.F., Glenn S.F., Barrentine K.E., Willk K.E., Andrews J.R. (Abstract, 1998): Biomechanics of the knee during closed kinetic chain and open kinetic chain exercises, *Med. Sci. Sports Exerc.*, Vol 30, N°4, pp 556-569, 1998. (Abstract).
4. Komi, P.V. (1992): *Strength and Power in Sports*, Blackwell Science Editorial, London.
5. Prentice, W.E. (1999): *Técnicas de Rehabilitación en la Medicina Deportiva*, Ed. Paidotribo, 2º Ed., Barcelona.
6. Rash, P.J. (1991): *Kinesiología y Anatomía Aplicada*, Ed. El Ateneo, Bs. As.
7. Tribastone, F. (1991): *Compendio de Gimnasia Correctiva*, Ed. Paidotribo, Barcelona.
8. Weineck, J. (1995): *La Anatomía Deportiva*, Ed. Paidotribo, Barcelona.
9. Hawkey C, Kahan A, Steinbruck K, et al. Gastrointestinal tolerability of meloxicam compared to diclofenac in osteoarthritis patients. *Br J Rheumatol* 1998;37:937-45.
10. Dequeker J, Hawkey C, Kahan A, et al. Improvement in gastrointestinal tolerability of the selective cyclooxygenase (cox)-2 inhibitor, meloxicam, compared with piroxicam: results of the safety and efficacy large-scale evaluation of cox-inhibiting therapies (select) trial in osteoarthritis. *Br J Rheumatol* 1998;37:946-51.
11. Noble S, Balfour JA. Meloxicam. *Drugs* 1996; 51: 424-30
12. Davies NM, Skjodt NM. Clinical pharmacokinetics of meloxicam: a cyclooxygenase-2 preferential nonsteroidal anti-inflammatory drug. *Clin Pharmacokinet* 1999; 36: 115-26.
13. Yocum D, Fleischmann R, Dalgin P, et al. Safety and efficacy of meloxicam in the treatment of osteoarthritis: a 12-week, double-blind, multiple-dose, placebo-controlled trial. The Meloxicam Osteoarthritis Investigators. *Arch Intern Med* 2000; 160: 2947-54.
14. Lund B, Distel M, Bluhmki E. A double-blind, randomized, placebo-controlled study of efficacy and tolerance of meloxicam treatment in patients with osteoarthritis of the knee. *Scand J Rheumatol* 1998; 27: 32-7