



No. 08-012143- -00013-0000

Fecha: 2012-12-19 15:46:04 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 10

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. 13861 notificado por fijación en lista el 14 de agosto de 2012, cuyo término fue prorrogado mediante escrito radicado el 7 de noviembre de 2012, me permito manifestar:

1. Falta de Altura Inventiva

El Examinador ha establecido como estado de la técnica más cercano los documentos citados como D1 y D7:

- 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**.

Considera que la diferencia que existe entre D1 y nuestra solicitud radica en que dicha publicación no menciona de manera explícita los solventes que se incluyen dentro de la preparación de las tabletas.

Dice que el efecto técnico que confiere dicha diferencia no se puede determinar, ya que a lo largo de la descripción no se aprecia el efecto de adicionar dichos solventes en el proceso de fabricación de las tabletas.

Por lo tanto, considera que el problema técnico objetivo de nuestra solicitud es proveer tabletas alternativas de meloxicam que tengan una rápida

disolución. Y debido a que dicho problema ya fue resuelto por los documentos citados D1 y D7, considera que la solución propuesta por nuestra solicitud es una "derivación evidente del estado de la técnica", ya que una persona versada en la materia estaría en la capacidad de tomar las composiciones de D1 y usar los solventes reivindicados para fabricar tabletas de meloxicam por vía húmeda con la expectativa de que dichas tabletas tuviesen una rápida disolución.

No obstante la apreciación del Examinador, debemos tomar por principio de análisis que los documentos del estado de la técnica citados por el Examinador tienen como objetivo encontrar una formulación de RÁPIDA DISOLUCION, mientras que nuestra solicitud está describiendo como propósito a alcanzar el encontrar una formulación SUBLINGUAL de Meloxicam, la cual aporte como beneficio una EFICAZ ABSORCIÓN de dicho principio activo; por lo tanto, dichos objetivos son distintos y no son necesariamente inherentes uno del otro. Es decir, conseguir la rápida disolución de un fármaco no es lo mismo que lograr su **ABSORCIÓN eficaz**.

Por consiguiente, ninguno de los documentos citados describe o sugiere una formulación farmacéutica sólida de administración sublingual que sea DE RÁPIDA ABSORCIÓN.

Recordemos que el efecto terapéutico depende en gran medida de la eficacia del fármaco, la dosis administrada, el tipo de dolor, la vía de administración y, por supuesto en este sentido, también de la formulación, la cual contribuye de manera significativa a lograr la eficacia del medicamento en cuanto al desempeño del activo con respecto del tiempo en que éste empezará a actuar. 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.

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 los excipientes descritos para lograr una rápida absorción.

Adicionalmente, existen dos ventajas significativas proporcionadas por nuestra 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, nuestra 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 una crisis dolorosa, no cuentan con algún líquido que ayude a la ingesta de una forma farmacéutica sólida, como cápsulas o tabletas.

Esta formulación provee además una ventaja particular para pacientes pediátricos y geriátricos que tienen dificultad para pasar tabletas convencionales y capsulas, debido al padecimiento de problemas de ingestión como resultado de un pobre desarrollo nervioso y muscular. Más aún, los pacientes que viajan con poco o nulo acceso al agua limitan la utilidad de una administración oral convencional de tabletas o capsulas. Nuestra invención resulta en una rápida absorción la cual provee un mejorado inicio de acción terapéutica.

La absorción pre-gástrica de fármacos resulta en una mejorada biodisponibilidad que, en consecuencia, permite reducir su dosificación mejorando su actuación clínica a través de la reducción de efectos adversos.

Es decir, ya que las tabletas se desintegran por vía sublingual, el fármaco puede ser absorbido sin pasar por la faringe y regiones gástricas. Así, es posible incrementar la biodisponibilidad del fármaco y la rapidez de su intervención terapéutica, dado que la absorción sublingual evita el efecto de primer paso permitiendo así que el fármaco llegue más rápido al sistema donde se desea que actúe, logrando además que la dosis del fármaco pueda ser reducida (desde 0.25 mg de Meloxicam), debido a que se evita la pérdida de fármaco en el metabolismo intestinal y hepático.

Es conocido que el dolor o su trauma asociado merma la absorción de los activos, debido probablemente al decremento de la secreción de fluidos gástricos y la motilidad. Estos cambios fisiológicos tienen un impacto directo en los rangos de desintegración y disolución de formulaciones orales, y por lo tanto, en los rangos de absorción. Debido a que hay una relación entre la concentración plasmática y la analgesia, un rango reducido de absorción tendrá como resultado un retardado inicio de acción terapéutica.

En condiciones saludables de ratas, perros y humanos, el Meloxicam alcanza un pico en concentraciones plasmáticas en 5 a 11 horas. Este pico en tiempo se espera sea mucho más largo bajo condiciones de dolor. Por lo anterior, es razonable el desarrollo de la presente formulación que pueda alcanzar y facilitar la absorción oral de Meloxicam para tratar el dolor agudo. Numerosos desarrollos han sido llevados a cabo para mejorar la solubilidad de los NSAIDs, entre ellos el Meloxicam; sin embargo hasta nuestra invención se ha logrado a una formulación sublingual y por consecuencia una mejorada absorción del

activo.

La disfunción gastrointestinal altera los patrones de absorción de Meloxicam, la cual puede ser normalizada si la absorción es independiente de la desintegración y disolución. En el caso de nuestra invención y conforme a los resultados alcanzados, la absorción de Meloxicam se llevó a cabo sublingualmente y no hasta después de haberse disuelto y absorbido en el estomago e intestino, como es el caso de las opciones descritas en D1 y D7.

La absorción de Meloxicam ha sido investigada seguida de su administración, ya sea intramuscular, oral (capsulas o tabletas) y rectal (supositorios). Para capsulas en dosis única de 30 mg, la biodisponibilidad absoluta fue de 89% y la concentración plasmática máxima de Meloxicam fue alcanzada después de 5 a 6 horas cuando fue administrada después del desayuno.

Para terapia de osteoartritis o artritis reumatoide es mas común generalmente administrar el fármaco después de la comida, por lo que el tiempo máximo de Meloxicam se vuelve el valor clínico mas importante. Valores muy similares fueron reportados después de la administración rectal del fármaco. La absorción intramuscular es la forma más rápida comparándola con la administración oral, con un $C_{\text{máx.}}$ de 1 a 1.5 horas y una biodisponibilidad del 90% alcanzada en 0.87 horas.

Sin embargo, ninguna de estas formas farmacéuticas ofrece una fácil y práctica administración además de un rápido inicio de acción.

Con la finalidad de aportar información relacionada con la actividad inventiva de nuestra invención, anexamos en la contestación a la primera acción oficial el estudio clínico titulado "MELOXICAM SUBLINGUAL PARA EL 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. Por lo anterior, solicitamos que en esta oportunidad sea tomado en cuenta como evidencia experimental relacionada con el efecto técnico que tiene nuestra formulación y en consecuencia, sea acreditada la altura inventiva de nuestra solicitud.

En resumen, me permito decir que gracias a los argumentos anteriormente mencionados, la presente solicitud cumple cabalmente con el requisito de altura inventiva respecto a la composición divulgada en el capítulo reivindicatorio. 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.

En consecuencia, solicitamos a ese despacho pronunciarse en relación con todos los argumentos presentados en este memorial dando estricta aplicación al principio del debido proceso consagrado en el artículo 29 de la Constitución Nacional. De igual forma, si el examinador considera que subsisten razones para objetar la presente invención ruego expedir otro examen de fondo con los debidos motivos y razones que sustenten su objeción con el fin de que mi mandante tenga la posibilidad de exponer sus argumentos con base en la interpretación de los artículos 45 de la Decisión 486 -el cual otorga la facultad al examinador para emitir los exámenes de fondo-, 35 y 59 del Código Contencioso Administrativo que señala que: *"habiéndose dado oportunidad a los interesados para expresar sus opiniones, y con base en las pruebas e informes disponibles, se tomará la decisión que será motivada al menos en forma sumaria si afecta a particulares"* y *"(..) deberá proferirse la decisión definitiva. Esta se motivará en sus aspectos de hecho y de derecho, y en los de conveniencia si es el caso"*, respectivamente (el subrayado es nuestro).

Señor Superintendente,



DILIA RODRIGUEZ D'ALEMAN

CC. 41.654.882 de Bogotá

TP 20824

Cód. 008

6

"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 cuando es 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 osteoartritis, 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 I: 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.

7

* Médico adscrito al departamento de Traumatología y Ortopedia Hospital Dr. Ángel Leaño
** 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 cuando es 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 Leaño, 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

8

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 I. 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).

8

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. Opinión

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.

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