

SOBRE EL DESARROLLO DE AINEs CON ACTIVIDAD INHIBITORIA SELECTIVA COX-2: *MELOXICAM*

*Roberto Medina Santillán**
*Gerardo Reyes García**

RESUMEN

El descubrimiento de agentes antiinflamatorios no esteroideos con actividad inhibitoria selectiva sobre la ciclooxigenasa 2, se relaciona con la expectativa de encontrar medicamentos de este tipo que produzcan una menor frecuencia de adversos gastrointestinales, los cuales constituyen una de las principales limitaciones en su uso clínico. En el presente trabajo se revisan algunos aspectos referentes al desarrollo de esta nueva clase de agentes, tomando como prototipo al *meloxicam*.

INTRODUCCIÓN

Uno de los justificantes principales para continuar el desarrollo de fármacos nuevos de una clase terapéutica bien establecida y relevante, está constituido por la búsqueda de agentes cada vez más selectivos en su sitio de acción, con lo cual se busca descubrir medicamentos con indicaciones más específicas y menores efectos secundarios.

El desarrollo de nuevos agentes antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) resulta un ejemplo típico de esta situación, por las razones siguientes:

- En la actualidad se encuentran en el mercado un gran número de AINEs de diferentes clases químicas (derivados del ácido acético, fenama-

tos, oxicams, derivados del ácido propiónico, etcétera.) los cuales presentan algunas características en común, tales como ser ácidos débiles con valores de pKa entre 3.5 y 5.0, alto grado de unión a proteínas, etc. Con el desarrollo de estos agentes se han logrado medicamentos con notables diferencias farmacocinéticas y en potencia que, sin embargo, en términos generales no afectan marcadamente sus perfiles terapéutico y de seguridad.¹

- Constituyen un grupo de medicamentos clínicamente importante ya que son frecuentemente utilizados, se aprovechan sus actividades antiinflamatoria y analgésica, especialmente en el tratamiento crónico de las enfermedades reumáticas.²

- Su utilidad terapéutica está limitada por sus significantes efectos adversos, y particularmente aquellos observados sobre el aparato gastrointestinal; así, la dispepsia es el efecto adverso más

* Sección de Estudios de Posgrado e Investigación de la Escuela Superior de Medicina del Instituto Politécnico Nacional.

frecuente con el uso de los AINEs, llevando al retiro del tratamiento al menos a un tercio de los pacientes.¹ Asimismo, los AINEs pueden ocasionar lesiones severas, como erosiones gástricas y pérdida de sangre por el aparato gastrointestinal.

- Se acepta que su mecanismo de acción terapéutico se relaciona con el mecanismo que genera sus efectos adversos, cuando menos en lo referente a sus efectos gástricos y renales; es decir, la inhibición de la enzima ciclooxigenasa y la consecuente inhibición de la biosíntesis de prostaglandinas.³

- No obstante lo anterior, el continuo diseño de nuevas moléculas con potencial actividad antiinflamatoria y su evaluación en sistemas primarios que permiten definir la existencia de diferencias entre sus actividades terapéutica y toxicológica, ha dado lugar al descubrimiento de AINEs con actividad selectiva sobre la isoforma enzimática ciclooxigenasa 2, cuyo desarrollo refuerza las expectativas de encontrar uno suficientemente selectivo con potentes actividades antiinflamatoria y analgésica, y baja incidencia de efectos gastrointestinales.

A continuación se pretende revisar algunos aspectos relacionados con el desarrollo de este nuevo grupo de AINEs, poniendo especial atención al desarrollo del *meloxicam* como prototipo.

Mecanismo de acción de los AINEs. Relevancia de la actividad selectiva sobre la ciclooxigenasa 2

La ciclooxigenasa (COX) es la enzima que cataliza la primera etapa de la conversión del ácido araquidónico (AA) en prostanoïdes, incluyendo prostaglandinas (Pgs), prostaciclina (PGI₂), y tromboxano A₂ (TXA₂). Los prostanoïdes, y particularmente la prostaglandina E₂ (PGE₂), desempeñan un papel importante en el proceso de la inflamación. Adicionalmente, las PGE₂ y PGI₂ llevan a cabo algunas funciones como son la facilitación de la función renal, la PGI₂ posee además propiedades antitrombogénicas y vasodilatadoras, mientras que el TXA₂, liberado por las plaquetas en respuesta al daño vascular, posee actividad protrombótica que previene la pérdida de sangre.

De esta manera se ha aceptado tradicionalmente que aunque los AINEs son capaces de interferir con los procesos inflamatorios al inhibir la actividad de la COX, al mismo tiempo alteran las actividades citoprotectora gástrica y la facilitadora de la función renal, entre otras, dando lugar a sus efectos adversos.

El descubrimiento clave, para el desarrollo de los nuevos AINEs selectivos, proviene del conocimiento de que la actividad de la ciclooxigenasa puede ser importantemente estimulada en diversos tipos celulares,^{4,5,6,7} asociándose tal incremento con el de la proteína COX regulada por glucocorticoides.^{8,9} Esta proteína COX inducible ha sido caracterizada como un nuevo tipo de ciclooxigenasa llamada COX-2, la cual es codificada por un gene diferente del que produce la enzima constitutiva, poco inducible, COX-1.

Algunas de las diferencias entre las isoformas COX-1 y COX-2 incluyen que el gene que codifica la COX-1 se encuentra en el cromosoma 9 humano, mientras que el correspondiente a la COX-2 se encuentra en el cromosoma 1 humano. Adicionalmente, el sitio activo de la COX-2 parece ser más grande que el correspondiente a la COX-1. Asimismo, la expresión de la COX-2 puede ser inducida por estímulos inflamatorios, lo cual no es el caso de la COX-1. Finalmente, los glucocorticoides inhiben la COX-2 pero no la COX-1.

Aunque tanto las isoformas COX-1 como la COX-2 son expresadas bajo condiciones fisiológicas en tejidos animales y humanos, la expresión de la COX-2 puede ser incrementada hasta 20 veces durante los procesos inflamatorios,^{10,11,12} mientras que la COX-1 permanece inafectada o sólo es marginalmente incrementada. Por esta razón se ha postulado que la COX-2 es responsable de la síntesis de las prostaglandinas proinflamatorias, mientras que la COX-1 actuaría como una enzima constitutiva encargada de la síntesis de prostanoïdes fisiológicamente importantes, por ejemplo en el estómago y los riñones. De esta manera se tienen expectativas de que el desarrollo de AINEs con actividad selectiva COX-2 pudieran dar lugar a medicamentos con importante actividad antiinflamatoria que afecten en menor grado el aparato gastrointestinal según el mecanismo esquematizado en la figura 1.

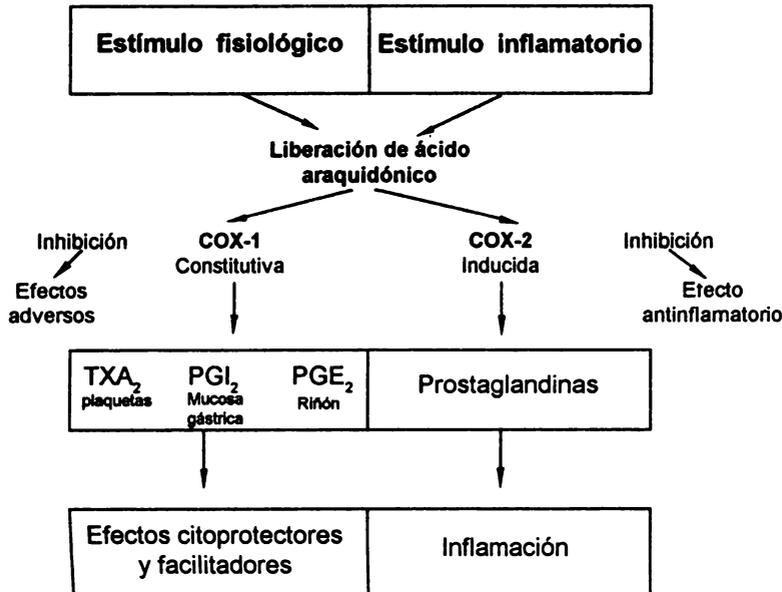


Figura 1. Vías biosintéticas de las ciclooxigenasas Cox-1 y Cox-2.

Evaluación de la actividad COX-1 / COX-2 y relevancia en la frecuencia de presentación de efectos adversos gastrointestinales en AINEs conocidos

Actualmente se utilizan varios modelos experimentales para evaluar la actividad inhibitoria *in vitro* sobre las enzimas COX-1 y COX-2, los cuales incluyen enzimas purificadas y sistemas celulares intactos. La selectividad de los compuestos de prueba se evalúa calculando el índice de los valores de las concentraciones inhibitorias medias CL₅₀ (concentración que inhibe la actividad enzimática en 50%) para COX-2 respecto a COX-1; así, un índice < 1 indica una inhibición preferencial por COX-2, mientras que un índice > 1 indica una mayor actividad inhibitoria sobre COX-1.

En la tabla 1 se muestran los resultados obtenidos de la evaluación de algunos AINEs en uso clínico actual, utilizando para ello los modelos de células endoteliales aórticas de bovino para medir la actividad COX-1 y macrófagos de ratón estimulados por endotoxina para COX-2¹³ (sistema A) y macrófagos de cobayo no estimulados y estimulados con lipopolisacáridos como fuentes de COX-1 y COX-2 respectivamente¹⁴

(sistema B). Además se muestran las incidencias aproximadas de efectos adversos gastrointestinales severos provocados por estos agentes, según una compilación de datos de estudios clínicos controlados.¹⁵

Tal como se puede observar, parece existir una correlación aceptable entre los índices de selectividad mostrado por los AINEs *in vitro* y la incidencia de efectos adversos gastrointestinales; así, el naproxeno, y el diclofenaco, con moderada selectividad COX-2, muestran una menor incidencia de efectos adversos gastrointestinales severos en comparación con los agentes selectivos COX-1, *piroxicam* e *indometacina*.

Destacan, sin embargo, las diferencias entre los sistemas de evaluación utilizados; así, mientras que el *diclofenaco* muestra un índice de ligera selectividad COX-2 en el sistema A, en el sistema B se observa un índice correspondiente a actividad selectiva COX-1; aunque pudiera ser razonable suponer que el sistema B resulta más exigente en la evaluación de la selectividad COX-2. Contrastan los índices observados con la *indometacina*, la cual muestra una actividad relativamente menor COX-2 en el modelo A respecto al B.

Tabla 1. Comparación de los índices de selectividad COX-2 / COX-1 con la incidencia de efectos adversos gastrointestinales en AINEs de uso clínico actual.

AINEs	Sistema A Índice COX-2 / COX-1	Sistema B Índice COX-2 / COX-1	Ulceración y hemorragia G.I.
<i>Naproxeno</i>	0.6		+
<i>Diclofenaco</i>	0.7	2.2	++
<i>Ibuprofeno</i>	15.0		++
<i>Piroxicam</i>		34.0	+++
<i>Indometacina</i>	60.0	30.0	+++

La selectividad COX-2 es evaluada mediante el índice de los valores CL_{50} para COX-2 / COX-1.

Escala de evaluación de incidencia aproximada de efectos adversos gastrointestinales: 0.1-50% = + 5.0-10.0% = ++ 10.0-15.0% = +++ y 20% = 15%.

Meloxicam como prototipo de los AINEs COX-2 selectivos

El *meloxicam* (figura 2) es un agente antiinflamatorio no esteroideo cuya potente actividad antiinflamatoria ha sido mostrada en una gran variedad de modelos preclínicos.¹⁶ Sin embargo, el interés fundamental para continuar con el estudio de este agente se debió a las diferencias observadas entre dosis ulcerogénica y dosis antiinflamatoria en el modelo de artritis inducida por adyuvante en la rata, lo cual indicaba un margen terapéutico superior en comparación al observado en los AINEs estándar (tabla 2). Resulta interesante que tal observación antecedió al conocimiento de su actividad selectiva sobre la enzima COX-2.^{16,17}

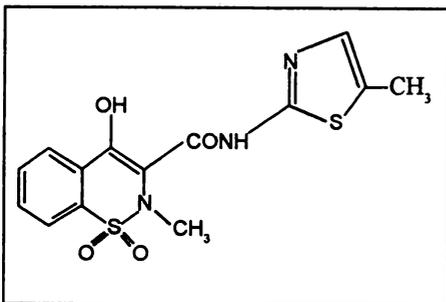


Figura 2. Estructura química del *meloxicam*.

Como se puede observar, el alto margen terapéutico (actividad ulcerogénica/actividad antiinflamatoria = 20) mostrado por el *meloxicam* en el modelo de artritis por adyuvante en la rata,¹⁷ destaca ante los notablemente similares índices observados para la *indometacina* (3.5) el *diclofenaco* (2.2), el *piroxicam* (1.4) y el *naproxeno* (0.9).

Este mejor margen terapéutico mostrado por el *meloxicam* ha sido relacionado con la inhibición preferencial de la enzima COX-2 en diversos modelos, incluyendo aquel que utiliza macrófagos de cobayo estimulados y no estimulados por lipopolisacáridos (LPS) como fuentes de COX-2 y COX-1 respectivamente;¹⁴ así, según los datos mostrados en la tabla 3, el *meloxicam* muestra un índice/selectividad COX-2, de 0.33, el cual resulta consistente con su margen terapéutico de 20. Sin embargo, es notable la falta de consistencia, en ese sentido, con los AINEs de referencia utilizados; así, mientras la *indometacina* muestra un relativamente alto índice de selectividad COX-1 de 30 y un margen terapéutico de 3.5, el *diclofenaco*, con un bajo índice de selectividad COX-1 de 2.2, muestra un menor margen terapéutico correspondiente a 2.2.

Estudios clínicos con *meloxicam*

No obstante el favorable perfil farmacológico preclínico que pueda mostrar un fármaco, la re-

Tabla 2. Comparación de los índices terapéuticos (I.T.) del *meloxicam* con algunos AINEs de referencia con respecto a sus efectos ulcerogénicos (A.U.) y sus efectos antiinflamatorios (A.A.I.) en el modelo de artritis en la rata.

AINEs	A.U. DE ₅₀ (mg/kg p.o.)	A.A.I. DE ₅₀ (mg/kg p.o.)	I.T.
<i>Meloxicam</i>	2.47	0.12	20
<i>Indometacina</i>	2.35	0.67	3.5
<i>Diclofenaco</i>	2.71	1.24	2.2
<i>Piroxicam</i>	1.07	0.76	1.4
<i>Naproxeno</i>	11.1	11.8	0.9

Tabla 3. Selectividad del *meloxicam*, *diclofenaco*, *indometacina* y *piroxicam* en macrófagos de cobayo.

Inhibición de las enzimas COX-1 y COX-2 (CL ₅₀ (nmol/l))				
	<i>Meloxicam</i>	<i>Diclofenaco</i>	<i>Indometacina</i>	<i>Piroxicam</i>
COX-1	5.77	0.86	0.21	5.27
COX-2	1.91	1.91	3.39	175
COX-1 / COX-2	0.33	2.2	30	33

percusión del mismo en pruebas clínicas es lo que determina su utilidad real. A continuación se presenta una serie de estudios clínicos llevados a cabo en 1996 con *meloxicam*, lo cual nos pudiera permitir tener una idea adecuada sobre el impacto de su perfil farmacológico preclínico en su eficacia y tolerancia gastrointestinal.

Los estudios 1 y 2 muestran que tras la administración de *meloxicam* a la dosis de 15 mg/kg p.o., tanto por periodos cortos de 28 días como por periodos largos de 18 meses, persisten los efectos adversos gastrointestinales como los más comunes; en el segundo estudio se presentan efectos adversos gastrointestinales en 28% de los casos. Así, se infiere que el uso de esta dosificación se asocia con la inhibición de ambas isoformas COX.

A diferencia de lo que pudiera esperarse, la disminución de la dosis a 7.5 mg/kg p.o. (estudio 3), no mostró diferencias significativas en eficacia o tolerancia al compararse con la administración de la dosis de 15 mg/kg; es decir, aun disminuyendo la dosis se presentan efectos gastrointestinales considerables, aunque se conserva la eficacia antiinflamatoria del *meloxicam*.

En los estudios 4, 5 y 6 en los que se compara la eficacia y tolerabilidad del *meloxicam* y *piroxicam*, se observaron eficacia y tolerancia gastrointestinal similares para las dosis de 15 mg de *meloxicam* y 20 mg de *piroxicam*. Por otro lado, se observaron diferencias en la frecuencia de presentación de sangrado gastrointestinal al compararse las dosis de 7.5 mg de *meloxicam* contra 20 mg de *piroxicam*, pero únicamente al analizarse los datos por la prueba estadística de *t* de student y no cuando se analizan por análisis de varianza.

En el estudio 7 en el que se comparan los efectos de 7.5 mg de *meloxicam* contra 100 mg de *diclofenaco*, se observa una eficacia global similar, con un mayor número de retiros relacionados al uso de *diclofenaco*. La tolerancia gastrointestinal resultó comparable.

Finalmente, en el estudio 8 en el que se comparan el *meloxicam* a la dosis de 7.5 mg con el *naproxeno* 750 mg, se encuentran diferencias en la presentación de efectos adversos que favorece al *meloxicam*, aunque el número de retiros por ineficacia también fue mayor en el caso de este producto.

Tabla 4. Estudios clínicos con *meloxicam* efectuados en 1996.

TIPO DE ESTUDIO	AINEs UTILIZADOS	EFICACIA ANTINFLAMATORIA	TOLERANCIA
1. Estudio abierto en pacientes con artritis reumatoide. ¹⁸ 4 semanas	<i>Meloxicam</i> 15 mg/día p.o. n=22	Aceptable	Efectos adversos más comunes: dolor abdominal y dispepsia
2. Estudio multicéntrico en pacientes con artritis reumatoide. ¹⁹ > 18 meses	<i>meloxicam</i> 15 mg/día p.o. n=357	11.4 retiro por ineficacia	28% de los pacientes experimentaron efectos adversos gastrointestinales
3. Estudio comparativo doble ciego en pacientes con artritis reumatoide. ²⁰ 3 semanas	<i>meloxicam</i> 7.5 mg/día p.o. n=216 vs. <i>meloxicam</i> 15 mg/día p.o. n=207	Eficacia global similar	No existieron diferencias en la tolerancia.
4. Estudio multicéntrico comparativo en pacientes con artritis reumatoide. ²¹ 7 días	<i>meloxicam</i> 15 mg/día i.m. n=144 vs. <i>piroxicam</i> 20 mg/día i.m. n=66	Eficacia similar	Tolerancia local mejor <i>meloxicam</i> Tolerancia global similar
5. Estudio comparativo doble ciego en pacientes con osteoartritis de cadera. ²² 6 semanas	<i>meloxicam</i> 15 mg/día n=128 vs. <i>piroxicam</i> 20 mg/día n=127	No diferencias en efectividad	Mejor tolerancia global para <i>meloxicam</i> 21% vs. 23% de efectos adversos G.I. para <i>meloxicam</i> y <i>piroxicam</i> , respectivamente
6. Estudio doble ciego en pacientes sanos. ²³ 4 semanas	<i>meloxicam</i> 7.5 mg/día n=51 vs. <i>meloxicam</i> 15 mg/día n=51 vs. <i>piroxicam</i> 20 mg/día n= 51 vs. placebo 51 n=51		No diferencia en sangre en heces por Andeva Mayor sangrado con <i>piroxicam</i> por <i>t</i> de student
7. Estudio multicéntrico comparativo doble ciego en pacientes con osteoartritis de cadera y rodilla. ²⁴ 6 meses	<i>meloxicam</i> 7.5 mg/día p.o. n=336 vs. <i>diclofenaco</i> 100 mg n=336	Eficacia comparable 21 vs. 31 retiros por efectos adversos favoreciendo a <i>meloxicam</i>	No existieron diferencias en efectos adversos G.I.
8. Estudio comparativo doble ciego en pacientes con artritis reumatoide. ²⁵ 6 meses	<i>meloxicam</i> 7.5 mg/día n=199 vs. <i>naproxeno</i> 750 mg/día n=180	Menor número de discontinuaciones por ineficacia con <i>naproxeno</i>	Mejor tolerancia, <i>meloxicam</i> Efectos G.I. 30.3% vs. 44.7%

AINEs COX-2 selectivos en desarrollo

- CGP 28238 Como en el caso de *meloxicam*, la farmacología de este compuesto fue conocida antes de que se caracterizaran las isoformas de la COX. Este compuesto fue descrito como un potente agente antiinflamatorio con mejorada tolerancia gástrica y con carencia de efectos inhibitorios sobre la COX-1 en una preparación de vesículas seminales de bovino.²⁶ Posteriormente se describió su actividad selectiva COX-2 con un índice de 0.0002 en el modelo plaquetas humanas evaluando COX-1, y células mesangiales estimuladas por IL-1 evaluando COX-2; sin embargo, se observó un índice de selectividad para *diclofenaco* de 0.07 utilizando el mismo modelo.²⁷ La mejor tolerancia gástrica de este compuesto ha sido confirmada en humanos mediante estudios endoscópicos en comparación con *naproxeno*.²⁸
- DuP 697 Este producto fue reportado como un potente inhibidor en el modelo de inflamación por adyuvante en la rata, con una DL₅₀ de 0.2 mg/kg/día, sin que causara úlcera gástrica en dosis superiores a los 400 mg/kg.²⁹ Su selectividad COX-2 ha sido demostrada en el modelo de enzimas recombinantes humanas.³⁰
- L-745,337 En sistemas celulares intactos, este producto inhibió la isoforma COX-2 con un índice de selectividad menor a 0.01,^{31,32} mientras que en el modelo de edema por carragenina en la rata se observaron DE₅₀ de 2.0 mg/kg p.o., sin causar ulceración gástrica, incluso a dosis superiores a los 30 mg/kg p.o.³²

CONCLUSIONES

Es indudable que el descubrimiento de AINEs

con menor potencial ulcerogénico preclínico, aunado al conocimiento de la correlación existente con la inhibición selectiva de la isoforma COX-2, constituye un importante avance en el desarrollo de esta clase terapéutica y asimismo abre un amplio panorama de posibilidades que merece ser estudiado intensivamente.

Aunque existen discrepancias evidentes entre los modelos utilizados para evaluar la selectividad sobre la isoforma COX-2 *in vitro*, y su correlación con los modelos que evalúan el potencial inflamatorio y ulcerogénico *in vivo*, la evaluación sistemática en comparación con AINEs de referencia, seguramente permitirá la selección de aquellos con mayor utilidad potencial para uso clínico.

Según el análisis de los resultados aquí expuestos, no parece existir una correlación clara entre los estudios preclínicos y los clínicos, respecto a la expectativa de que el *meloxicam* represente un AINEs con menor potencial de efectos adversos gastrointestinales en comparación con otros AINEs en uso clínico actual. Una de las posibles explicaciones pudiera consistir en el hecho de que la selectividad COX-2 mostrada por el *meloxicam* en los estudios preclínicos resulte demasiado baja como para expresarse en estudios clínicos, de acuerdo a las dosis necesarias para producir su efecto antiinflamatorio.

Adicionalmente, debemos recordar que, aunque es comúnmente aceptado que la expresión de la isoforma COX-2 puede ser incrementada hasta en 20 veces por un estímulo inflamatorio, mientras que la isoforma COX-1 se incrementa tan sólo en forma limitada, se han encontrado resultados contradictorios en macrófagos de rata, en los cuales se demuestra un papel preponderante de la isoforma COX-1 en la síntesis de prostaglandinas en los estados basales y bajo estímulos, lo cual sugiere una posible participación de la isoforma COX-1 en los procesos inflamatorios.³³ Por otro lado, aunque se sabe que la isoforma COX-1 actúa predominantemente en el estómago y en los riñones, una cierta cantidad de la isoforma COX-2 ha sido encontrada en esos órganos.^{34,35} Así, resultan necesarios estudios adicionales que apoyen la hipótesis de la relación entre los estímulos inflamatorios y la síntesis preferencial de la isoforma COX-2.

Seguramente el desarrollo de estudios básicos

sobre el papel fisiológico de las isoformas COX-1 y COX-2, así como el estudio farmacológico de AINEs con mayor selectividad COX-2, permitirá conocer la relevancia real de estos agentes en el campo de la inflamación, así como en otras potenciales áreas de utilidad terapéutica.

SUMMARY

Discovery of the new non-steroidal antiinflammatory drugs (NSAID) with selective inhibitory activity against cyclooxygenase-2, has been related with the possibility to find medicaments which could produce a lesser incidence of gastrointestinal adverse reactions. In the present work it have been reviewed some aspects on the development of this new kind of drugs, and specially on *meloxicam* as the prototype.

BIBLIOGRAFÍA

1. Watson, B.W. and Kean, F. Walter. In: *Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs*. Ed. Mercel Dekker, 1^a ed. p. 9, 1987.
2. Insel, P. In: *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. Ed. McGraw-Hill, 9^a ed., p. 617, 1996.
3. Vane, J.R. "Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action of aspirine-like drugs". *Nature (New. Biol)*, **231**:232, 1971.
4. Raz, A.; Wyche, A.; Siegel, N. and Needleman, P. "Regulation of fibroblast cyclooxygenase synthesis by interleukin-1". *J. Biol. Chem.*, **263**: 3022, 1988.
5. Rosen, G.D.; Birkenmeier, T.M.; Raz, A. and Holtzman, M.I. "Identification of cyclooxygenase-related gene and its potential role in prostaglandin formation". *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **164**:1358, 1989.
6. Fu, J.Y.; Masferrer, J.L.; Seibert, K.; Raz, A. and Needleman, P. "The induction and suppression of prostaglandin H₂ synthasa (cyclooxygenase) in human monocytes". *J. Biol. Chem.*, **263**:16737, 1990.
7. Wong, W.Y.L.; DeWitt, D.L.; Smith, W.L. and Richards, J.S. "Rapid induction of prostaglandin endoperoxide synthasa induced by luteinizing hormone and cAMP is blocked by inhibitors of transcription and translation". *Mol. Endocrinol.*, **3**:1714, 1989.
8. Masferrer, J.L.; Zweifel, B.S.; Seibert, K. and Needleman, P. "Selective regulation of cellular cyclooxygenase by dexamethasone and endotoxine in mice". *J. Clin. Invest.*, **86**:1375, 1990.
9. Masferrer, J.L.; Seibert, K.; Zweifel, B.S. and Needleman, P. "Endogenous glucocorticoids regulate an inducible cyclooxygenase enzyme". *J. Proc. Natl. Acad. Sci.*, **89**:3917, 1992.
10. Sano, H.; Hla, T. and Maier, J.A.M. "In vivo cyclooxygenase expression in synovial tissues of patients with rheumatoid arthritis and rats with adjuvant and streptococcal cell wall arthritis". *J. Clin. Invest.*, **89**:97, 1992.
11. Masferrer, J.L.; Zweifel, B.L. and Manning, P.T. "Selective inhibition of inducible cyclooxygenase 2 *in vivo* is antiinflammatory and nonulcerogenic". *Proc. Natl. Acad. Sci., USA*. **91**: 3228, 1994.
12. Vane, J.R. and Mitchell J.A. "Appeton I. Inducible isoforms of cyclooxygenase and nitric oxide synthasa in inflammation". *Proc. Natl. Acad. Sci., USA*. **91**:2046, 1994.
13. Mitchell, J.A.; Akarasereenont, P.; Thiemermann, C.; Flower, J.R. and Vane, J. "Selectivity of nonsteroidal antiinflammatory drugs as inhibitors of constitutive and inducible cyclooxygenase". *Proc. Natl. Acad. Sci., USA*. **90**:11693, 1994.
14. Engelhardt, G.; Bogel, R.; Schnitzler, C. and Utzmann, R. "Meloxicam influence on arachidonic acid metabolism. Part 1. *In vitro* findings". *Biochem. Pharmacol.*, **91**:2046, 1995.
15. Rainsford, K.D. In: *Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs*. Ed. Mercel Dekker, 1^a ed. p. 215, 1987.
16. Engelhardt, G.; Homma, D.; Schlegel, K.; Utzmann, R. and Schnitzler, C. "Antiinflammatory, analgesic, antipyretic and related properties of meloxicam a new non-steroidal antiinflammatory agent with favourable gastrointestinal tolerance". *Inflammation Res.*, **44**:423, 1995.
17. Engelhardt, G.; Homma, D. and Schnitzler, C. "Meloxicam a potent inhibitor of adjuvant arthritis in the Lewis rat". *Inflammation Res.*, **45**:322, 1995.
18. Bevis, P.J.; Bird, H.A. and Lapham, G. "An open study to assess the safety and tolerability of meloxicam 15 mg in subjects with rheumatic disease and mild renal impairment". *Br. J. Rheumatol.*, **35** sup. 1:56, 1996.
19. Huskisson, E.C.; Ghozlan, R.; Kurthen, R.; Degner, F.L. and Bluhmki, E. "A long term study to evaluate the safety and efficacy of meloxicam therapy in patients with rheumatoid arthritis". *Br. J. Rheumatol.*, **35** sup 1:29, 1996.
20. Reginster, J.Y.; Distel, M. and Bluhmki, E. "A double blind three-week study to compare the

- efficacy and safety of *meloxicam* 7.5 mg and *meloxicam* 15 mg in patients with rheumatoid arthritis". *Br. J. Rheumatol.*, **35** sup 1:17, 1996.
21. Ghozlan P.R.; Bernhardt, M.; Velicitat, P. and Blumhki, E. "Tolerability of multiple administration of intramuscular *meloxicam*: a comparison with intramuscular *piroxicam* in patients with rheumatoid arthritis or osteoarthritis". *Br. J. Rheumatol.*, **35** sup 1:51, 1996.
 22. Linden, B.; Distel, M. and Blumhki, E. "A double-blind study to compare the efficacy and safety of *meloxicam* 15 mg with *piroxicam* 20 mg in patients with osteoarthritis of the hip". *Br. J. Rheumatol.*, **35** sup 1:35, 1996.
 23. Patola, L.; Santucci, L.; Furno, P.; Dionisi, M.S.; Dell'orso, S. and Romagnolli, M. "A 4-week, double-blind parallel-group study to compare the gastrointestinal effects of *meloxicam* 7.5 mg, *meloxicam* 15 mg, *piroxicam* 20 mg and placebo by means of faecal blood loss, endoscopy and symptom evaluation in healthy volunteers". *Br. J. Rheumatol.*, **35** sup 1:67, 1996.
 24. Hoise, J.; Distel, M. and Blumhki, E. "*Meloxicam* in osteoarthritis: a 6 month, double-blind comparison with *diclofenac* sodium". *Br. J. Rheumatol.*, **35** sup. 1:39, 1996.
 25. Wojtulewsky, J.A.; Schattenkirchner, M.; Barcelo, P.; Le-Loet, X.; Bevis, P.J.; Blumhki, E. and Distel M. "A six-month double-blind trial to compare the efficacy and safety of *meloxicam* 7.5 mg daily and *naproxen* 750 mg daily in patients with rheumatoid arthritis". *Br. J. Rheumatol.*, **35** sup 1:22, 1996.
 26. Wiesenberg-Boettcher, I.; SchWeizer, A.; Green, J.R.; Mueller, K.; Maerki, F. and Pfeilschifter, J. "The pharmacological profile of CGP 28238, a novel highly potent antiinflammatory compound". *Drug Exp. Clin Res.*, **15**:501, 1989.
 27. Klein, T.; Nusing, R.M.; Pfeilschifter, J. and Ullrich V. "Selective inhibition of cyclooxygenase 2". *Biochem Pharmacol*, **48**:1605, 1994.
 28. Bjarnanson, I.; Hayllar, J.; Parker, J.; Schupp, J. and Maepheron A. "A randomized, double-blind, crossover comparative endoscopy study on gastroduodenal tolerability of flosulide and *naproxen*". *Gastroenterology*, Sup. 4, **106**:A53, 1994.
 29. Gans, K.R.; Ganraight and Roman, R.J. "Antiinflammatory and safety profile of Dup 6976, a novel orally effective prostaglandin synthesis inhibitor". *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **254**: 180, 1990.
 30. Gierse, J.K.; Hauser, S.D. and Creely D.P. "Expression and selective inhibition of the constitutive inducible forms of human cyclooxygenase". *Biochem. J.*, **305**:479, 1995.
 31. Patrignani, P.; Panara, M. and Greco, A. "The antiinflammatory compounds L-745,337 and NS-398 are selective inhibitors of prostaglandin endoperoxide synthase-2 in human blood monocytes". *Pharmacol. Res.*, **31** (sup): 311, 1995.
 32. Chan, C.C.; Boyce, S. and Brideau, C. "Pharmacology of a selective cyclooxygenase-2 inhibitor L-745,337, a novel nonsteroidal antiinflammatory agent with an ulcerogenic sparing effect in rat and nonhuman primate stomach". *J. Exp. Pharmacol. Ther.*, **274**:1531, 1995.
 33. Wilborn, J.; De Witt, D.L. and Peters-Golden, M. "Expression and role of cyclooxygenase isoforms in alveolar and peritoneal macrophages". *Am. J. Physiol.*, **268**: L294, 1995.
 34. Harris, R.C.; McKanna, J.A.; Akai, Y.; Jacobson, H.R.; Dubois, R.N. and Breyer, M.D. "Cyclooxygenase-2 is associated with the macula densa of rat kidney and increases with salt restriction". *J. Clin. Invest.*, **94**:2504, 1994.
 35. Iseki, S. "Immunocytochemical localization of cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2 in the rat stomach". *Histochem. J.*, **27**:323, 1995.