

(11) Número de Publicação: **PT 1569650 E**

(51) Classificação Internacional:  
**A61K 31/495** (2007.10) **A61P 37/00** (2007.10)

**(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

(22) Data de pedido: <b>2003.05.26</b>	(73) Titular(es): <b>UCB FARCHIM S.A.</b>
(30) Prioridade(s): <b>2002.12.03 EP 02080064</b>	<b>Z.I. PLANCHY CHEMIN DE LA CROIX BLANCHE,</b>
(43) Data de publicação do pedido: <b>2005.09.07</b>	<b>10 C.P. 411 1630 BULLE</b> <b>CH</b>
(45) Data e BPI da concessão: <b>2008.05.28</b> <b>124/2008</b>	(72) Inventor(es): <b>CHRISTOPHE REVIRRON</b> <b>CH</b>
	(74) Mandatário: <b>ALBERTO HERMÍNIO MANIQUE CANELAS</b>
	<b>RUA VÍCTOR CORDON, 14 1249-103 LISBOA</b> <b>PT</b>

(54) Epígrafe: **UTILIZAÇÃO DE LEVOCETIRIZINA PARA O TRATAMENTO DA RINITE ALÉRGICA PERSISTENTE**

(57) Resumo:

**RESUMO**

**"UTILIZAÇÃO DE LEVOCETIRIZINA PARA O TRATAMENTO DA RINITE  
ALÉRGICA PERSISTENTE"**

A presente invenção refere-se à utilização farmacêutica de levocetirizina para o tratamento da rinite alérgica persistente.

**DESCRIÇÃO****"UTILIZAÇÃO DE LEVOCETIRIZINA PARA O TRATAMENTO DA RINITE  
ALÉRGICA PERSISTENTE"**

A presente invenção refere-se à utilização de levocetirizina para a preparação de fármacos eficazes no tratamento da rinite alérgica persistente.

O pedido de patente internacional 94/06429 descreve a utilização de levocetirizina para o tratamento da rinite alérgica sazonal e perenial.

*A pocket guide for physicians and nurses (2001) The allergic rhinitis and its impact on asthma workshop report in collaboration with the WHO (Um guia de bolso para médicos e enfermeiros (2001) Relatório sobre o Workshop A rinite alérgica e o seu impacto na asma em colaboração com a OMS)* propõe o tratamento da rinite persistente com anti-histamínicos H1 orais (pág. 18 e 22). A levocetirizina é mencionada na página 15 como um dos novos compostos desta classe de fármacos.

Foi agora surpreendentemente descoberto que a levocetirizina possui propriedades terapêuticas que a tornam particularmente útil no tratamento da rinite alérgica

persistente. Estas actividades não são observadas na dextrocetirizina.

O objectivo desta invenção refere-se ao tratamento da rinite alérgica persistente.

A presente invenção baseia-se no reconhecimento inesperado de que a administração de composições farmacêuticas compreendendo levocetirizina, ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, a um doente trata a rinite alérgica persistente.

A presente invenção envolve um método para o tratamento da rinite alérgica persistente que compreende a administração a um doente de uma quantidade terapêuticamente eficaz de levocetirizina ou de um seu sal farmacêuticamente aceitável.

A presente invenção também envolve a utilização de levocetirizina ou de um seu sal farmacêuticamente aceitável para a preparação de um medicamento destinado ao tratamento da rinite alérgica persistente.

A presente invenção refere-se à utilização de levocetirizina ou de um seu sal farmacêuticamente aceitável para a preparação de um medicamento destinado à diminuição dos sintomas da rinite alérgica persistente e à melhoria da qualidade de vida.

Noutro aspecto, a presente invenção refere-se a um método de tratamento da rinite alérgica persistente num doente através da administração de uma dose eficaz de levocetirizina ou de um seu sal farmacêuticamente aceitável.

O termo "cetirizina" refere-se ao racemato do ácido [2-[4-[(4 clorofenil)fenilmetil]-1-piperazinil]eto]acético e ao seu sal dicloridrato que é bem conhecido como dicloridrato de cetirizina; os seus enantiómeros levorotatório e dextrorotatório são conhecidos como levocetirizina e dextrocetirizina. Foram descritos processos para a preparação da cetirizina, um seu isómero óptico individual ou um seu sal farmacêuticamente aceitável na patente europeia 0 058 146, na patente do Reino Unido 2 225 320, na patente do Reino Unido 2 225 321, na patente americana 5 478 941, no pedido de patente europeia 0 601 026, no pedido de patente europeia 0 801 064 e no pedido de patente internacional WO 97137982.

O termo "levocetirizina" tal como é aqui utilizado significa o enantiómero levorotatório da cetirizina. Mais precisamente, significa que a substância activa compreende, pelo menos, 90% por peso, de modo preferido, pelo menos, 95% de peso, de um isómero óptico individual da cetirizina e, no máximo, 10% por peso, de modo preferido, no máximo, 5% por peso, do outro isómero óptico individual da cetirizina. Cada isómero óptico individual pode ser obtido por meios convencionais, *i.e.*, mediante resolução da

mistura racémica correspondente ou por síntese assimétrica. Cada isómero óptico individual pode ser obtido a partir da sua mistura racémica utilizando meios convencionais tais como os que são revelados no pedido de patente britânica n.º 2 225 321. Adicionalmente, cada isómero óptico individual pode ser preparado a partir da mistura racémica mediante resolução biocatalítica enzimática, tal como é revelada nas patentes americanas n.º 4 800 162 e 5 057 427.

O termo "sais farmacologicamente aceitáveis", tal como é aqui utilizado, refere-se não só a sais de adição com ácidos orgânicos e não orgânicos não tóxicos farmacologicamente aceitáveis, tais como os ácidos acético, cítrico, maleico, succínico, ascórbico, clorídrico, bromídrico, sulfúrico e fosfórico e similares, mas também aos seus sais de metal (por exemplo, sal de sódio ou de potássio) ou sais de amónio, os sais amina e os sais aminoácidos. Os melhores resultados foram obtidos com dicloridrato de levocetirizina.

Por doente entendemos crianças, adolescentes e adultos.

Pelo termo "rinite alérgica" entendemos um distúrbio sintomático nasal induzido por uma inflamação induzida por um IgE após a exposição da membrana nasal a um alérgeno. Os sintomas da rinite alérgica incluem rinorreia, obstrução nasal, comichão nasal, prurido ocular. O termo "rinite alérgica persistente", tal como é aqui

utilizado, refere-se a uma doença quando os sintomas duram mais de 4 dias por semanas e durante mais de 4 semanas. Está subdividida em rinite ligeira e moderada-grave. É denominada "ligeira" quando existe sono normal ou nenhuma diminuição das actividades diárias normais, desporto, lazer, trabalho normal e escola ou nenhuns sintomas incomodativos. É denominada "moderada-grave" quando existe um sono anormal ou diminuição das actividades diárias, desporto, lazer ou problemas causados no trabalho ou na escola ou sintomas incomodativos.

Uma quantidade terapeuticamente eficaz de levocetirizina ou de um seu sal farmacologicamente aceitável é utilizada para tratar ou aliviar os efeitos da rinite alérgica persistente. A dosagem depende essencialmente do método específico de administração e do objectivo do tratamento. O tamanho das doses individuais e o programa posológico podem ser determinados da melhor forma com base numa avaliação individual do caso relevante. Os métodos necessários para a determinação dos factores relevantes são familiares ao especialista.

Uma dose diária preferida fornece desde cerca de 0,0005 mg a cerca de 2 mg de levocetirizina ou de um seu sal farmacologicamente aceitável, por kg de peso corporal por doente. Uma dose diária particularmente preferida é de cerca de 0,001 a cerca de 2 mg por peso corporal por doente. Os melhores resultados foram obtidos com uma dose diária de cerca de 0,005 a 1 mg por kg de peso corporal por

doente. A dose pode ser administrada uma vez ao dia de tratamento ou dividida em doses mais pequenas, por exemplo, 1 a 4 vezes ao dia e, de modo preferido, 1 a 3 vezes ao dia, administradas ao longo de um período de tempo de cerca de 24 horas para alcançar a administração de uma dose total. Os melhores resultados obtidos com a administração de uma composição da invenção são de duas vezes ao dia para crianças; e 5 mg ao dia para adultos. As doses exactas com as quais as composições são administradas podem variar de acordo com o tipo de utilização, o modo de utilização, os requisitos do doente, conforme determinado por um profissional especializado. A dose exacta para um doente pode ser especificamente adaptada por um especialista tendo em conta a gravidade da doença, a formulação específica utilizada e outros fármacos que podem estar envolvidos.

As composições farmacêuticas utilizadas de acordo com a presente invenção podem ser administradas por qualquer meio convencional. As vias de administração incluem as vias intradérmica, transdérmica, administração de libertação lenta, intramuscular, oral e intranasal. Pode ser utilizada qualquer outra via de administração conveniente, por exemplo, a absorção através dos tecidos epiteliais ou mucocutâneos.

As formas farmacêuticas de acordo com a presente invenção podem ser preparadas de acordo com métodos convencionais utilizados por farmacêuticos. As formas podem ser administradas em conjunto com outros componentes ou

agentes biologicamente activos, surfactantes, excipientes, portadores, diluentes e veículos farmacêuticamente aceitáveis.

As composições farmacêuticas da invenção incluem qualquer portador inerte terapêutico convencional. As composições farmacêuticas podem conter aditivos inertes assim como aditivos farmacodinamicamente activos. As composições líquidas podem, por exemplo, tomar a forma de uma solução estéril que é miscível com água. Além disso, podem também estar presentes substâncias convencionalmente utilizadas como agentes conservantes, estabilizadores, agentes de retenção de humidade e de emulsificação, assim como substâncias como sais para a variação da pressão osmótica, substâncias para a variação do pH como tampões e outros aditivos. Caso seja desejado, pode ser incluído um antioxidante nas composições farmacêuticas. Os excipientes ou portadores farmacêuticamente aceitáveis para as composições incluem solução salina, solução salina tampoadada, dextrose ou água. As composições também podem compreender agentes de estabilização específicos tais como açúcares, incluindo manose e manitol. As substâncias portadoras e os diluentes podem ser orgânicas ou inorgânicas, por exemplo, água, gelatina, lactose, amido, estearato de magnésio, talco, goma-arábica, polialquilenoglicol e similares. Um pré-requisito é que todos os adjuvantes e substâncias utilizados na produção das composições farmacêuticas sejam não-tóxicos.

As composições farmacêuticas podem ser administradas por inalação por pulverização. Pode ser utilizada qualquer composição farmacêutica convencional para administração por inalação por pulverização. Outro modo preferido de administração é por aerossol.

A composição farmacêutica da invenção também pode ser formulada para aplicação tópica. A composição para aplicação tópica pode ser na forma de uma solução aquosa, loção ou geleia, uma solução oleosa ou suspensão ou uma pomada gorda ou de emulsão.

A composição farmacêutica da invenção também pode ser utilizada para a libertação lenta prolongada com um sistema terapêutico transdérmico em matriz de polímero ou com uma formulação apropriada para a libertação lenta oral.

As composições farmacêuticas de acordo com a presente invenção também podem ser administradas por via oral ou rectal. Também podem ser administradas por instilação nasal, aerossóis ou na forma de unguentos ou cremes. As composições farmacêuticas que podem ser utilizadas para a administração oral podem ser sólidas ou líquidas, por exemplo, na forma de comprimidos revestidos ou não revestidos, pílulas, drageias, cápsulas de gelatina, soluções, xaropes e similares. Para a administração por via rectal, as composições que contêm os compostos da presente invenção são geralmente utilizadas na forma de supositórios.

As formas farmacêuticas, tais como comprimidos, gotas, supositórios e similares, são preparadas mediante métodos farmacêuticos convencionais. Os compostos da presente invenção são misturados com um portador farmacêuticamente aceitável não-tóxico, sólido ou líquido, e possivelmente também misturados com um agente de dispersão, um agente de desintegração, um agente de estabilização e similares. Caso seja apropriado, também é possível adicionar conservantes, adoçantes, agentes de coloração e similares.

De modo preferido, as composições farmacêuticas da invenção são administradas na forma tradicional para administração oral, na forma de comprimidos revestidos por películas, lozangos, drageias e preparação líquida oral tal como xarope.

Os melhores resultados foram obtidos com uma forma de dosagem oral, em particular com formulações líquidas tais como xarope para crianças e comprimidos revestidos por película para adultos. Por exemplo, os doentes podem receber 2 doses de 0,25 mg/kg (dose diária total: 0,50 mg/kg/dia) de uma solução oral de dicloridrato de levocetirizina 10 mg/ml por dia; um ml da solução contém 20 gotas e cada gota de solução de dicloridrato de levocetirizina contém 0,5 mg.

Como exemplo de uma composição de acordo com a presente invenção, é preferida a formulação seguinte de um comprimido revestido por película: dicloridrato de levocetirizina, estearato de magnésio, celulose, lactose e dióxido de silício.

Como exemplo de uma composição, de acordo com a presente invenção, é preferida a formulação seguinte de um xarope: dicloridrato de levocetirizina, metil e propilparabenos, sacarina e água purificada.

As composições farmacêuticas da invenção são úteis no tratamento da rinite alérgica persistente. Estas composições podem aliviar os efeitos da rinite alérgica persistente.

Outra vantagem da invenção é a capacidade do processo de melhorar a qualidade de vida e todos os sintomas da rinite alérgica persistente.

Crê-se que o método da invenção seja particularmente adequado para a utilização em doentes susceptíveis de sofrerem de rinite alérgica persistente.

Outra vantagem da invenção é a de o dicloridrato de levocetirizina ter um efeito sobre a rinite de até 6 meses.

É demonstrado que o dicloridrato de levocetirizina tem um efeito sobre a qualidade de vida de até 6 meses.

É demonstrado que o dicloridrato de levocetirizina tem um efeito sobre a congestão nasal após 3 meses. Este dura até 3 meses.

A invenção é ainda definida por referência ao seguinte exemplo.

#### Exemplo

O objectivo do estudo relativo ao efeito clínico do dicloridrato de levocetirizina foi o de estabelecer com base na intenção de tratar (população ITT) se um tratamento de 6 meses com dicloridrato de levocetirizina pode melhorar a qualidade de vida e os sintomas clínicos de doentes adultos que sofrem de rinite alérgica persistente, quando comparado com placebo. Para os sintomas clínicos foi considerado que uma redução de 1 ponto na classificação é clinicamente relevante. Para a qualidade de vida relacionada com a saúde foi considerado que uma redução de 0,36 pontos na classificação é relevante. Os parâmetros secundários da eficácia incluem durações diferentes de tratamento, sintomas diferentes, questionários de qualidade de vida diferentes, a incidência de co-morbidades suspeitas de estarem relacionadas com a rinite alérgica e variáveis farmaco-económicas. A segurança deste tratamento a longo

prazo com dicloridrato de levocetirizina também foi avaliada.

A população alvo deste exemplo consistiu em adultos com mais de 18 anos de idade que sofrem de rinite alérgica persistente [*WHO Initiative on Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma* (ARIA - Iniciativa da OMS relativamente a Rinite Alérgica e o seu Impacto na Asma), 2000, páginas 5147-5149]. Para serem recrutados, os indivíduos tinham de ter sintomas suficientes de rinite durante o período de selecção. Excluídos foram doentes com infecção ocular ou de ORL durante as 2 semanas anteriores à visita inicial.

O estudo foi um estudo prospectivo, aleatorizado, com dupla ocultação, grupo paralelo e controlado com placebo com dicloridrato de levocetirizina.

A gravidade dos sintomas clínicos foi avaliada pelo SST5 (espirros, rinorreia, prurido nasal, prurido ocular e congestão nasal), sendo cada um avaliado com uma pontuação de 0 a 3. O impacto na qualidade de vida relacionada com a saúde foi medido utilizando o questionário relativo a qualidade de vida na rinoconjuntivite (RQLQ - *Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire*) (E. JUNIPER e G.H. GUYATT, Development and testing of a new measure of health status for clinical trials in rhinoconjunctivitis, *Clinical and Experimental Allergy* 1991; 21:77-83; E. JUNIPER, Measuring Health Related

Quality of Life in rhinitis, *J. Allergy Clin. Immunol.* 1997; 99:5742-9).

O tratamento do estudo durou 6 meses. Após o período de tratamento, os doentes entraram num período de seguimento de 1 semana.

O parâmetro de avaliação primário para a eficácia foi uma redução dos SST5 ao longo das primeiras 4 semanas de, pelo menos, 1 unidade da pontuação. O parâmetro de avaliação primário para a qualidade de vida foi uma redução no RQLQ após 4 semanas de, pelo menos, 0,36 unidades da pontuação total.

Os parâmetros secundários de eficácia incluíram a média de SST5, os questionários RQLQ e SF-36 nos diferentes pontos temporais do estudo e a incidência e a duração da medicação de resgate ao longo de 6 meses.

Os parâmetros exploratórios da eficácia incluíram a média de cada pontuação de rinite individual, cada domínio do RQLQ e cada escala do questionário SF-36 nos diferentes pontos temporais do estudo, a Escala de Avaliação Global após 4 semanas e 6 meses, a incidência das co-morbidades suspeitas de estarem relacionadas com a rinite alérgica e os custos farmaco-económicos directos e indirectos ao longo de 6 meses.

Em cada uma das oito visitas foram verificadas as entradas no livro-diário (SST5, RQLQ, parâmetros dos custos farmaco-económicos indirecto, medicação concomitante, consultas de doente externo e acontecimentos adversos) e transferidas para o Formulário de Registo Clínico e foram registados os parâmetros dos custos farmaco-económicos. Os doentes foram submetidos a exame físico, incluindo a medição dos sinais vitais. No início e no final do estudo também foram submetidos a um teste laboratorial de segurança, incluindo teste de gravidez nas mulheres, e nas visitas 4 e 7 preencheram uma escala de avaliação global.

Os acontecimentos adversos foram registados pelos doentes nos cartões do diário e discutidos com o investigador em cada visita. Os acontecimentos adversos graves tinham de ser comunicados imediatamente.

Foram utilizados comprimidos orais de dicloridrato de levocetirizina (5 mg) e o placebo correspondente, similares na sua aparência, forma e paladar. A dosagem recomendada do estudo foi de 1 comprimido por dia.

O tamanho da amostra foi baseado em 40% de melhoria relativa em relação ao placebo no questionário RQLQ, assumindo uma melhoria dos valores de linha de base para o placebo de 0,9. Para este questionário isto corresponde a uma diferença de 0,36 vs. placebo.

As características de início de estudo dos dois grupos de tratamento, incluindo os dados demográficos, eram comparáveis.

O estudo demonstra que o tratamento com dicloridrato de levocetirizina melhora os sintomas da rinite alérgica persistente (diferença de SST5 ao longo das primeiras 4 semanas: 1,14,  $p < 0,001$ ; sendo esta diferença mantida ao longo de todo o período do estudo) e a qualidade de vida (alteração dos valores de início de estudo da pontuação geral do RQLQ nas primeiras 4 semanas: 0,48,  $p < 0,001$ ; sendo esta diferença mantida ao longo de todo o período do estudo). Também é observada uma melhoria estatisticamente significativa em todos os pontos temporais relativamente a espirros, rinorreia, prurido nasal e prurido ocular. Além disso, é observada uma melhoria da obstrução nasal, que se torna estatisticamente diferente a partir dos 3 meses (diferença vs. placebo: 0,15,  $p = 0,009$ ). Além do mais, a administração a longo prazo da levocetirizina não envolveu preocupações de segurança particulares.

Este estudo fornece provas da actividade da levocetirizina na rinite alérgica persistente. É demonstrado que a levocetirizina é activa na obstrução nasal após um tratamento a longo prazo (igual ou mais de 3 meses).

Tabela I

Média de SST5 ao longo das primeiras quatro semanas de tratamento (População ITT (intenção de tratar))						
Trata- mento	N.º	Linha de base Média (DP)	Média (DP)	Média ajustada <sup>(a)</sup> (EP)	Dif. vs. placebo <sup>(b)</sup> (95 % IC)	valor p <sup>(c)</sup>
Placebo	271	8,90 (2,26)	6,61 (2,47)	6,56 (0,15)	1,14[0,75,	<0,001
Lctz 5 mg	276	9,02 (2,28)	5,53 (2,52)	5,43 (0,15)	1,52]	
<sup>(a)</sup> Média ajustada à pontuação de linha de base e ao país. <sup>(b)</sup> Placebo menos dicloridrato de levocetirizina (Lctz) 5 mg. <sup>(c)</sup> O valor p foi obtido a partir de uma análise de co-variância ANCOVA com a pontuação de linha de base como co-variável aleatória e o país e o tratamento como factores.						

Na tabela I é demonstrado que o tratamento com dicloridrato de levocetirizina melhora os sintomas da rinite alérgica persistente.

Tabela II

Alteração relativamente aos valores de linha de base da Pontuação Geral do RQLQ após as primeiras 4 semanas de tratamento (População ITT (intenção de tratar))						
		Linha de base	Alteração			
Trata- mento	N.º	Média (DP)	Média (DP)	Média ajustada <sup>(a)</sup> (EP)	Dif. vs. placebo <sup>(b)</sup> (95 % IC)	valor p <sup>(c)</sup>
Placebo	252	3,06 (0,94)	-0,99 (1,25)	-1,01 (0,07)	0,48 [0,29,	<0,001
Lctz 5 mg	257	3,04 (0,92)	-1,50 (1,18)	-1,49 (0,07)	0,67]	
<sup>(a)</sup> Média ajustada à pontuação de linha de base e ao país. <sup>(b)</sup> Placebo menos dicloridrato de levocetirizina 5mg. <sup>(c)</sup> O valor p foi obtido a partir de uma análise de co-variância ANCOVA com a pontuação de linha de base como co-variável aleatória e o país e o tratamento como factores.						

Na tabela II é demonstrado que o tratamento com dicloridrato de levocetirizina melhora a qualidade de vida.

Tabela III

Sintomas da congestão nasal avaliados ao longo de 24 horas, ao longo da primeira semana e das primeiras 4 semanas, 3, 4,5 e 6 meses de tratamento (População ITT (intenção de tratar))							
Perí- odo	Trata- mento	N.º	Linha de base Média (DP)	Média (DP)	Média ajustada <sup>(a)</sup> (EP)	Dif. vs. (95 % IC)	valor p <sup>(c)</sup>
Semana 1	Placebo	270	1,85 (0,71)	1,64 (0,77)	1,65 (0,04)	0,07 [- 0,04; 0,18]	0,203
	Lctz 5 mg	271	1,90 (0,69)	1,61 (0,83)	1,58 (0,04)		
Pri- meiras 4 se- manas	Placebo	271	1,85 (0,71)	1,49 (0,74)	1,48 (0,04)	0,08 [- 0,02; 0,19]	0,123
	Lctz 5 mg	276	1,91 (0,69)	1,44 (0,78)	1,40 (0,04)		
3 meses	Placebo	270	1,85 (0,71)	1,33 (0,74)	1,31 (0,04)	0,15 [0,04; 0,26]	0,009
	Lctz 5 mg	270	1,91 (0,69)	1,22 (0,78)	1,16 (0,04)		
4,5 meses	Placebo	270	1,85 (0,71)	1,29 (0,74)	1,27 (0,04)	0,15 [0,04; 0,26]	0,007
	Lctz 5 mg	276	1,91 (0,69)	1,17 (0,77)	1,11 (0,04)		
6 meses	Placebo	270	1,85 (0,71)	1,26 (0,74)	1,24 (0,04)	0,16 [0,05; 0,27]	0,005
	Lctz 5 mg	276	1,91 (0,69)	1,13 (0,76)	1,08 (0,04)		
<p><sup>(a)</sup> Média em estudo ajustada à pontuação de linha de base e ao país.</p> <p><sup>(b)</sup> Placebo menos dicloridrato de levocetirizina.</p> <p><sup>(c)</sup> O valor p foi obtido a partir de uma análise de co-variância ANCOVA com a pontuação de linha de base como co-variável aleatória e o país e o tratamento como factores.</p>							

Na tabela III é demonstrado que o dicloridrato de levocetirizina demonstra ser activo na obstrução nasal após um tratamento a longo prazo.

As seguintes abreviaturas são utilizadas no exemplo:

SST5	Pontuação total de 5 sintomas
ITT	Intenção de tratar
N.º	Número
DP	Desvio padrão
EP	Erro padrão da média
Dif.	Diferença
vs.	versus
IC	Intervalo de confiança
P	Probabilidade da diferença observada ser apenas um acaso
RQLQ	<i>Rhinoconjunctivitis Quality of Life</i> (qualidade de vida na rinoconjuntivite)

ANCOVA	Questionário de análise de co-variância
ORL	Otorrinolaringologia
SF-36	Formulário 36 do inquérito sobre resultados médicos
Lctz	Dicloridrato de levocetirizina.

É notada uma longa duração do efeito. A positividade do ensaio deve-se à falta de taquifilaxia, *i.e.*, não existe a necessidade de um "ajuste" do regime posológico durante 6 meses. A dosagem recomendada é constantemente eficaz ao longo do ensaio.

É claramente notada uma melhoria da qualidade de vida (QOL) durante o ensaio. Isto é central para a ARIA. É a primeira vez que um fármaco é capaz de alterar a qualidade de vida dos doentes durante um tempo tão prolongado. Isto é o mais perto possível de um efeito "modificador da doença".

A congestão nasal é tratada durante o ensaio. Curiosamente, a congestão nasal é um sintoma que foi aliviado durante o ensaio, *i.e.*, o efeito é gradual, sendo isto congruente com a observação de melhoria da qualidade de vida.

É demonstrado que o dicloridrato de levocetirizina é capaz de tratar a rinite persistente enquanto for administrado, mas também é capaz de modificar as actividades diárias dos doentes, indo para além de uma simples melhoria dos sintomas observada em ensaios de curta duração até ao presente.

Lisboa, 16 de Junho de 2008

**REIVINDICAÇÕES**

1. Utilização de levocetirizina ou de um seu sal farmacêuticamente aceitável para a preparação de um medicamento destinado ao tratamento da rinite alérgica persistente ou para a diminuição dos sintomas da rinite alérgica persistente e melhoria da qualidade de vida.

2. Utilização de acordo com a reivindicação 1, em que o medicamento se destina ao tratamento da rinorreia.

3. Utilização de acordo com a reivindicação 1, em que o medicamento se destina ao tratamento da obstrução nasal.

4. Utilização de acordo com a reivindicação 1, em que o medicamento se destina ao tratamento da comichão nasal.

5. Utilização de acordo com a reivindicação 1, em que o medicamento se destina ao tratamento dos espirros.

6. Utilização de acordo com a reivindicação 1, em que o medicamento se destina ao tratamento do prurido ocular.

7. Utilização de acordo com qualquer uma das

reivindicações 1 a 6, em que o sal é dicloridrato de levocetirizina.

8. Utilização de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, em que o medicamento é adaptado para a administração de uma dose diária de cerca de 0,0005 mg a cerca de 2 mg da referida levocetirizina ou do seu referido sal farmacêuticamente aceitável, por kg de peso corporal por doente.

Lisboa, 16 de Junho de 2008

**REFERÊNCIAS CITADAS NA DESCRIÇÃO**

*Esta lista de referências citadas pelo requerente é apenas para conveniência do leitor. A mesma não faz parte do documento da patente Europeia. Ainda que tenha sido tomado o devido cuidado ao compilar as referências, podem não estar excluídos erros ou omissões e o IEP declina quaisquer responsabilidades a esse respeito.*

**Documentos de patentes citadas na Descrição**

- US 9406429 B
- EP 0958146 A
- GB 2225320 A
- GB 2225321 A
- US 5478941 A
- EP 0601028 A
- EP 0801094 A
- WO 9737982 A
- US 4800162 A
- US 5057427 A

**Literatura que não é de patentes citada na Descrição**

- E. JUNIPER ; G.H. GUYATT. Development and testing of a new measure of health status for clinical trials in rhinoconjunctivitis. *Clinical and Experimental Allergy*, 1991, vol. 21, 77-83
- E. JUNIPER. Measuring Health Related Quality of Life in rhinitis. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1997, vol. 99, 742-9