



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) BR 112014000159-6 A2



(22) Data do Depósito: 13/04/2012

(43) Data da Publicação Nacional: 27/10/2020

(54) Título: COMPOSIÇÃO ORAL, E, USO DE UMA COMPOSIÇÃO ORAL

(51) Int. Cl.: A61K 31/00; A61P 11/14.

(30) Prioridade Unionista: 05/07/2011 GB 1111485.7.

(71) Depositante(es): BIOCOPEA LIMITED.

(72) Inventor(es): JOHN BREW; ROBIN MARK BANNISTER.

(86) Pedido PCT: PCT GB2012050816 de 13/04/2012

(87) Publicação PCT: WO 2013/004999 de 10/01/2013

(85) Data da Fase Nacional: 03/01/2014

(57) Resumo: COMPOSIÇÃO ORAL, E, USO DE UMA COMPOSIÇÃO ORAL O presente relatório descritivo descreve composições que compreendem uma pluralidade de compostos terapêuticos tendo atividade antitussiva, métodos e usos para tratar uma condição de tosse com tais composições.

propósito útil, o benefício de uma composição farmacêutica e/ou composto terapêutico para suprimir a tosse, chamados antitussivos, é altamente desejável.

[0003] As complicações da tosse pode ser classificada como aguda ou crônica. As complicações agudas incluem síncope da tosse (desmaios devido ao fluxo sanguíneo diminuído para o cérebro quando as tosse são prolongadas e vigorosas), insônia, vômito induzido pela tosse, ruptura de vesículas causando pneumotórax espontâneo (embora isto ainda permaneça para ser provado), hemorragia subconjuntiva ou “olho vermelho”, defecação pela tosse e nas mulheres com um útero prolapsado, urinação pela tosse. As complicações crônicas são comuns e incluem hérnias abdominais ou pélvicas, fraturas por fadiga das costelas inferiores e costochondrite.

[0004] Embora os remédios para a tosse sejam um remédio vendido sem receita comum para indivíduos que procuram atenção médica em ambulatório, a sua eficácia como um tratamento para uma tosse é duvidosa. Em 2006, o American College of Chest Physicians publicaram diretrizes que estabelecem que “a maioria das medicações para a tosse vendidas sem receita são ineficazes”, e vários relatos de pesquisa parecem confirmar esta conclusão. Por exemplo, o medicamento antitussivo que não opioide Dextrometorfan é comercializado como uma terapia para a tosse. Entretanto, a sua eficácia e adequabilidade como um tratamento para a tosse é questionável, visto que o seu sucesso aparente como um tratamento clínico foi atribuído a um efeito de placebo; o Dextrometorfan por si só não teve nenhuma eficácia no tratamento da tosse. (Ramsey *et al.*, Br. J. Clin. Pharmacol.) Similarmente, a pseudoefedrina descongestionante foi mostrada ter eficácia muito limitada no modelo de tosse induzida pelo ácido cítrico em porquinhos da Índia (Minamizawa *et al.*, J Pharmacol. Sci. 102(1); 136-142, 2006) e a maioria das literaturas falham ao demonstrar que a pseudoefedrina tem um efeito antitussivo. De fato, embora vários documentos descrevam os efeitos da

pseudoefedrina sobre a “tosse e resfriado” (que tem pouco significado no campo médico), nenhum descreve ou mesmo examina o efeito antitussivo direto. Por fim, um artigo de revisão relata que a suposição a cerca da eficácia da antihistamina difenhidramina contra a tosse em seres humanos não são de modo unívoco substanciado na literatura. (Bjornsdottir *et al.*, Pharma. World Sci. 29(6): 577-583, 2007). Em outras palavras, não existe nenhuma evidência forte de que as antihistaminas tenham alguma eficácia na tosse.

[0005] Assim, existe ainda uma necessidade quanto ao desenvolvimento de composições farmacêuticas e/ou compostos terapêuticos que tenham uma atividade antitussiva.

SUMÁRIO

[0006] Aspectos do presente relatório descritivo descrevem composições que compreendem uma pluralidade de compostos terapêuticos tendo atividade antitussiva. Os compostos terapêuticos incluem, sem limitação, uma metilxantina, um agente antitussivo não opiato, um agente antitussivo de opiato, um descongestionante, um expectorante, um agente mucolítico, uma antihistamina, um medicamento antiinflamatório não esteroideal (NSAID), um agente contra a dor neuropática, um terpeno, um inibidor de ACE, um antagonista do receptor de angiotensina II ou qualquer combinação dos mesmos. A composição aqui descrita pode reduzir um efeito colateral indesejado e/ou reduzir um sintoma associados com uma condição de tosse. A composição aqui descrita pode suprimir uma função do nervo vagal associada com uma tosse, suprimir uma função do nervo central associada com uma tosse, e/ou suprimir uma função de nervo periférico associada com uma tosse.

[0007] Aspectos do presente relatório descritivo também descrevem composições que compreendem uma metilxantina e uma pluralidade de compostos terapêuticos adicionais tendo atividade antitussiva. As metilxantinas incluem, sem limitação, Aminofilina, Cafeína, IBMX,

Paraxantina, Pentoxifilina, Teobromina, Teofilina, Xantina, ou qualquer combinação dos mesmos. Os compostos terapêuticos adicionais incluem, sem limitação, um agente antitussivo não opiato, um agente antitussivo de opiato, um descongestionante, um expectorante, um agente mucolítico, uma antihistamina, um medicamento antiinflamatório não esteroideal (NSAID), um agente contra a dor neuropática, um terpeno, um inibidor de ACE, um antagonista do receptor de angiotensina II ou qualquer combinação dos mesmos. A composição aqui descrita pode reduzir um efeito colateral indesejado e/ou reduzir um sintoma associado com uma condição de tosse. A composição aqui descrita pode suprimir uma função do nervo vagal associado com uma tosse, suprimir uma função do nervo central associado com uma tosse, e/ou suprimir uma função de nervo periférico associada com uma tosse.

[0008] Aspectos do presente relatório descritivo também descrevem métodos de tratar uma condição de tosse em um indivíduo. Os métodos descritos que compreendem a etapa de administrar uma composição farmacêutica aqui descrita a um indivíduo, em que a administração reduz um sintoma associado com a condição de tosse. A condição de tosse pode ser uma condição de tosse aguda, uma condição de tosse subaguda, ou uma condição de tosse crônica. A condição de tosse pode ser uma condição de tosse não produtiva ou uma condição de tosse produtiva. A condição de tosse pode ser uma tosse associada com uma doença ou distúrbio. A administração de uma composição farmacêutica também pode reduzir um efeito colateral indesejado no indivíduo.

[0009] Aspectos do presente relatório descritivo descrevem usos das composições e/ou compostos terapêuticos descrevem na fabricação de um medicamento para o tratamento de uma condição de tosse.

[00010] Aspectos do presente relatório descritivo descrevem usos das composições e/ou compostos terapêuticos descritos no tratamento de uma condição de tosse.

DESCRIÇÃO

[00011] O presente relatório descritivo descreve combinações de vários compostos terapêuticos que quando combinados produzem efeitos sinérgicos na redução de um sintoma associado com uma condição de tosse. Consequentemente, uma dose consideravelmente reduzida de ambos compostos terapêuticos pode ser dada para um efeito equivalente para cada composto terapêutico individual, reduzindo deste modo efeitos colaterais e carga medicamentosa.

[00012] Além disso, o presente relatório descritivo descreve que a administração das combinações descritas de vários compostos terapêuticos pela inalação, um efeito terapêutico é observado em um terço da dose oralmente administrada. Por intermédio da via inalada, os compostos terapêuticos aqui descritos são surpreendentemente potentes e não seguem a relação PK/PD oral, revelando que as combinações descritas de vários compostos terapêuticos têm um efeito substancialmente local no pulmão. Consequentemente, por intermédio da via inalada, menos medicamento é dado para um efeito oral equivalente, reduzindo assim efeitos colaterais e carga medicamentosa.

[00013] Aspectos do presente relatório descritivo descrevem, em parte, uma composição farmacêutica. Como aqui usado, o termo “composição farmacêutica” é sinônimo com “composição farmaceuticamente aceitável” e refere-se a uma concentração terapeuticamente eficaz de um ingrediente ativo, tal como, por exemplo, qualquer um dos compostos terapêuticos aqui descritos. Como aqui usado, o termo “farmaceuticamente aceitável” refere-se a qualquer entidade ou composição moleculares que não produzem uma reação adversa, alérgica ou outra não procurada ou não desejada quando administradas a um indivíduo. Uma composição farmacêutica aqui descrita é útil para aplicações médicas e veterinárias. Uma composição farmacêutica pode ser administrada a um indivíduo sozinha, ou em combinação com outros

ingredientes, agentes, medicamentos ou hormônios ativos suplementares.

[00014] Uma composição farmacêutica aqui descrita pode compreender um ou mais compostos terapêuticos aqui descritos. Em uma forma de realização, a composição farmacêutica aqui descrita pode compreender apenas um único composto terapêutico tendo atividade antitussiva. Em uma outra forma de realização, a composição farmacêutica aqui descrita pode compreender uma pluralidade de compostos terapêuticos tendo atividade antitussiva. Em aspectos desta forma de realização, uma composição farmacêutica aqui descrita compreende pelo menos um composto terapêutico tendo atividade antitussiva, pelo menos dois compostos terapêuticos tendo atividade antitussiva, pelo menos três compostos terapêuticos tendo atividade antitussiva, ou pelo menos quatro compostos terapêuticos tendo atividade antitussiva. Em outros aspectos desta forma de realização, uma composição farmacêutica aqui descrita compreende no máximo dois compostos terapêuticos tendo atividade antitussiva, no máximo três compostos terapêuticos tendo atividade antitussiva, ou no máximo quatro compostos terapêuticos tendo atividade antitussiva. Já em outros aspectos desta forma de realização, uma composição farmacêutica aqui descrita compreende de um a três compostos terapêuticos tendo atividade antitussiva, dois a quatro compostos terapêuticos tendo atividade antitussiva, dois a cinco compostos terapêuticos tendo atividade antitussiva, três a cinco compostos terapêuticos tendo atividade antitussiva, ou dois a três compostos terapêuticos tendo atividade antitussiva. Em aspectos desta forma de realização, um composto terapêutico tendo atividade antitussiva inclui, sem limitação, uma metilxantina, um agente antitussivo não opiato, um agente antitussivo de opiato, um descongestionante, um expectorante, um agente mucolítico, uma anti-histamina, um medicamento antiinflamatório não esteroidal (NSAID), um agente contra a dor neuropática, um terpeno, um inibidor de ACE, e/ou um antagonista do receptor de angiotensina II.

[00015] Em uma outra forma de realização, uma composição farmacêutica aqui descrita compreende uma metilxantina e um único composto terapêutico adicional tendo atividade antitussiva. Em uma outra forma de realização, uma composição farmacêutica aqui descrita compreende uma metilxantina e uma pluralidade de compostos terapêuticos adicionais tendo atividade antitussiva. Em aspectos desta forma de realização, uma composição farmacêutica aqui descrita compreende uma metilxantina e pelo menos um composto terapêutico adicional tendo atividade antitussiva, pelo menos dois compostos terapêuticos adicionais tendo atividade antitussiva, pelo menos três compostos terapêuticos adicionais tendo atividade antitussiva, pelo menos quatro compostos terapêuticos adicionais tendo atividade antitussiva. Em outros aspectos desta forma de realização, uma composição farmacêutica aqui descrita compreende uma metilxantina e no máximo um composto terapêutico adicional tendo atividade antitussiva, no máximo dois compostos terapêuticos adicionais tendo atividade antitussiva, no máximo três compostos terapêuticos adicionais tendo atividade antitussiva, no máximo quatro compostos terapêuticos adicionais tendo atividade antitussiva. Já em outros aspectos desta forma de realização, uma composição farmacêutica aqui descrita compreende uma metilxantina e de um a três compostos terapêuticos adicionais tendo atividade antitussiva, dois a quatro compostos terapêuticos adicionais tendo atividade antitussiva, dois a três compostos terapêuticos adicionais tendo atividade antitussiva, dois a cinco compostos terapêuticos adicionais tendo atividade antitussiva, ou de três a cinco compostos terapêuticos adicionais tendo atividade antitussiva. Em aspectos desta forma de realização, um composto terapêutico adicional tendo atividade antitussiva inclui, sem limitação, um agente antitussivo não opiato, um agente antitussivo de opiato, um descongestionante, um expectorante, um agente mucolítico, uma anti-histamina, um medicamento antiinflamatório não esteroideal (NSAID), um agente contra a dor neuropática, um terpeno, um inibidor de

ACE, e/ou um antagonista do receptor de angiotensina II.

[00016] Em uma outra forma de realização, uma composição farmacêutica aqui descrita compreende uma metilxantina e uma pluralidade de compostos terapêuticos tendo atividade antitussiva aqui descrita, em que a pluralidade de compostos terapêuticos não incluem um agente antitussivo não opiato aqui descrito. Em um aspecto desta forma de realização, uma composição farmacêutica aqui descrita compreende uma metilxantina e uma pluralidade de compostos terapêuticos tendo atividade antitussiva, em que a pluralidade de compostos terapêuticos não incluem Dextrometorfano.

[00017] Em uma outra forma de realização, uma composição farmacêutica aqui descrita compreende uma metilxantina e uma pluralidade de compostos terapêuticos tendo atividade antitussiva aqui descrita, em que a pluralidade de compostos terapêuticos não incluem uma anti-histamina aqui descrita. Em um aspecto desta forma de realização, uma composição farmacêutica aqui descrita compreende uma metilxantina e uma pluralidade de compostos terapêuticos tendo atividade antitussiva, em que a pluralidade de compostos terapêuticos não incluem Azatadina, Bromodifenidramina, Bromfeniramina, Carbinoxamina, Cetirizina, Clorfeniramina, Clemestina, Dexclorfeniramina, Dexbromfeniramina, Difenidramina, Doxilamina, Pirilamina, Tripelenamina, ou Tripolidina.

[00018] Uma composição farmacêutica aqui descrita pode reduzir um efeito colateral não desejado evocado pela administração de um ou mais dos compostos terapêuticos contidos na composição farmacêutica. Exemplos de efeitos colaterais não desejados, incluem, sem limitação, sedação, confusão mental cognitiva, vertigem, sonolência, hipertensão postural, problemas de coordenação, fraqueza, tremores, depressão respiratória, efeitos psicotrópicos, distúrbios do sono, insônia não desejada, estimulação do CNS, ganho de peso, mudança no apetite, mudança na função sexual, constipação, boca seca, erosão intestinal, ulcerações gástricas, inflamação renal, hipertensão

cardiovascular, estimulação cardiovascular, *hyperchlimina*, não ir em público, dor no peito, e/ou incontinência de esforço.

[00019] Em aspectos desta forma de realização, um efeito colateral indesejado associado com um agente antitussivo não opiato, inclui, sem limitação, sedação, efeito psicotrópico, alucinação, ou qualquer combinação dos mesmos. Em outros aspectos desta forma de realização, um efeito colateral indesejado associado com um agente antitussivo de opiato inclui, sem limitação, sedação, constipação, depressão respiratória, ou qualquer combinação dos mesmos. Já em outros aspectos desta forma de realização, um efeito colateral indesejado associado com um descongestionante inclui, sem limitação, insônia não desejada, estimulação do CNS, estimulação cardiovascular, taquicardia, ou qualquer combinação dos mesmos. Ainda em outros aspectos desta forma de realização, um efeito colateral indesejado associado com uma antihistamina inclui, sem limitação, sedação, boca seca, um efeito colateral com base sensorial, um efeito colateral antimuscarínico, ou qualquer combinação dos mesmos.

[00020] Em outros aspectos desta forma de realização, um efeito colateral indesejado associado com um NSAID, inclui, sem limitação, erosão intestinal, ulcerações gástricas, inflamação renal, hipertensão cardiovascular, ou qualquer combinação dos mesmos. Já em outros aspectos desta forma de realização, um efeito colateral indesejado associado com um agente contra a dor neuropática, inclui, sem limitação, confusão mental cognitiva, vertigem, sonolência, problemas de coordenação, fraqueza, tremores, ganho de peso, mudança no apetite, mudança na função sexual, distúrbios do sono, ou qualquer combinação dos mesmos. Ainda em outros aspectos desta forma de realização, um efeito colateral indesejado associado com um inibidor de ACE, inclui, sem limitação, tosse, *hyperchlimina*, hipertensão postural, vertigem, dor de cabeça, sonolência, fraqueza, ou qualquer combinação dos mesmos. Em outros aspectos desta forma de realização, um efeito colateral indesejado

associado com um antagonista do receptor de angiotensina 2, inclui, sem limitação, tosse, *hyperchlimina*, hipertensão postural, vertigem, dor de cabeça, sonolência, fraqueza, ou qualquer combinação dos mesmos.

[00021] Aspectos do presente relatório descritivo descrevem, em parte, um composto terapêutico. Um composto terapêutico é um composto que fornece atividade farmacológica ou outro efeito direto no diagnóstico, cura, mitigação, tratamento, ou prevenção de doença, ou para afetar a estrutura ou qualquer função do corpo do ser humano ou de animais. Qualquer forma adequada de um composto terapêutico pode ser escolhida. Um composto terapêutico aqui descrito pode ser usado na forma de um farmacologicamente aceitável sal, solvato, ou solvato de um sal, por exemplo, o cloridreto. Adicionalmente, o composto terapêutico aqui descrito pode ser fornecido como racematos, ou como enantiômeros individuais, incluindo os enantiômeros R ou S. Assim, o composto terapêutico aqui descrito pode compreender apenas um enantiômero R, apenas um enantiômero S, ou uma combinação tanto de um enantiômero R quanto de um enantiômero S de um composto terapêutico. Um composto terapêutico aqui descrito também pode ser fornecido como pró-medicação ou metabólito ativo.

[00022] Um composto terapêutico aqui descrito pode ter atividade antitussiva. Como aqui usado, o termo “atividade antitussiva” refere-se à capacidade de um composto terapêutico para reduzir um sintoma associado com uma condição de tosse, incluindo, sem limitação, a frequência de uma tosse, a severidade de uma tosse, o volume ou nível de ruído de uma tosse, rouquidão, garganta inflamada, dificuldade de respiração, congestão respiratória, respiração ofegante, constrição respiratória, inflamação respiratória, espasmos musculares associados com uma tosse, produção de muco, desfalecimento, insônia, vômito, hemorragia subconjuntiva (olho vermelho), defecação na tosse, urinação na tosse, hérnia abdominal, hérnia pélvica, costochondrite, e fraturas das costelas inferiores.

[00023] Em uma forma de realização, um composto terapêutico aqui descrito tendo atividade antitussiva reduz um sintoma associado com uma condição de tosse. Em aspectos desta forma de realização, um composto terapêutico tendo atividade antitussiva reduz um sintoma associado com uma condição de tosse, por exemplo, em pelo menos 10 %, pelo menos 15 %, pelo menos 20 %, pelo menos 25 %, pelo menos 30 %, pelo menos 35 %, pelo menos 40 %, pelo menos 45 %, pelo menos 50 %, pelo menos 55 %, pelo menos 60 %, pelo menos 65 %, pelo menos 70 %, pelo menos 75 %, pelo menos 80 %, pelo menos 85 %, pelo menos 90 % ou pelo menos 95 %. Em outros aspectos desta forma de realização, um composto terapêutico tendo atividade antitussiva reduz um sintoma associado com uma condição de tosse, por exemplo, em cerca de 10 % a cerca de 100 %, cerca de 20 % a cerca de 100 %, cerca de 30 % a cerca de 100 %, cerca de 40 % a cerca de 100 %, cerca de 50 % a cerca de 100 %, cerca de 60 % a cerca de 100 %, cerca de 70 % a cerca de 100 %, cerca de 80 % a cerca de 100 %, cerca de 10 % a cerca de 90 %, cerca de 20 % a cerca de 90 %, cerca de 30 % a cerca de 90 %, cerca de 40 % a cerca de 90 %, cerca de 50 % a cerca de 90 %, cerca de 60 % a cerca de 90 %, cerca de 70 % a cerca de 90 %, cerca de 10 % a cerca de 80 %, cerca de 20 % a cerca de 80 %, cerca de 30 % a cerca de 80 %, cerca de 40 % a cerca de 80 %, cerca de 50 % a cerca de 80 %, ou cerca de 60 % a cerca de 80 %, cerca de 10 % a cerca de 70 %, cerca de 20 % a cerca de 70 %, cerca de 30 % a cerca de 70 %, cerca de 40 % a cerca de 70 %, ou cerca de 50 % a cerca de 70 %.

[00024] Em uma outra forma de realização, um composto terapêutico aqui descrito tendo atividade antitussiva reduz a frequência de uma tosse ou o número de tosses que incorre em um dado período de tempo. Em aspectos desta forma de realização, um composto terapêutico tendo atividade antitussiva a frequência de uma tosse, por exemplo, em pelo menos 10 %, pelo menos 15 %, pelo menos 20 %, pelo menos 25 %, pelo menos 30 %, pelo

menos 35 %, pelo menos 40 %, pelo menos 45 %, pelo menos 50 %, pelo menos 55 %, pelo menos 60 %, pelo menos 65 %, pelo menos 70 %, pelo menos 75 %, pelo menos 80 %, pelo menos 85 %, pelo menos 90 % ou pelo menos 95 %. Em outros aspectos desta forma de realização, um composto terapêutico tendo atividade antitussiva reduz a frequência de uma tosse, por exemplo, em cerca de 10 % a cerca de 100 %, cerca de 20 % a cerca de 100 %, cerca de 30 % a cerca de 100 %, cerca de 40 % a cerca de 100 %, cerca de 50 % a cerca de 100 %, cerca de 60 % a cerca de 100 %, cerca de 70 % a cerca de 100 %, cerca de 80 % a cerca de 100 %, cerca de 10 % a cerca de 90 %, cerca de 20 % a cerca de 90 %, cerca de 30 % a cerca de 90 %, cerca de 40 % a cerca de 90 %, cerca de 50 % a cerca de 90 %, cerca de 60 % a cerca de 90 %, cerca de 70 % a cerca de 90 %, cerca de 10 % a cerca de 80 %, cerca de 20 % a cerca de 80 %, cerca de 30 % a cerca de 80 %, cerca de 40 % a cerca de 80 %, cerca de 50 % a cerca de 80 %, ou cerca de 60 % a cerca de 80 %, cerca de 10 % a cerca de 70 %, cerca de 20 % a cerca de 70 %, cerca de 30 % a cerca de 70 %, cerca de 40 % a cerca de 70 %, ou cerca de 50 % a cerca de 70 %.

[00025] Em uma outra forma de realização, um composto terapêutico aqui descrito tendo atividade antitussiva reduz a severidade de uma tosse. Em aspectos desta forma de realização, um composto terapêutico tendo atividade antitussiva reduz a severidade de uma tosse, por exemplo, em pelo menos 10 %, pelo menos 15 %, pelo menos 20 %, pelo menos 25 %, pelo menos 30 %, pelo menos 35 %, pelo menos 40 %, pelo menos 45 %, pelo menos 50 %, pelo menos 55 %, pelo menos 60 %, pelo menos 65 %, pelo menos 70 %, pelo menos 75 %, pelo menos 80 %, pelo menos 85 %, pelo menos 90 % ou pelo menos 95 %. Em outros aspectos desta forma de realização, um composto terapêutico tendo atividade antitussiva reduz a severidade de uma tosse, por exemplo, em cerca de 10 % a cerca de 100 %, cerca de 20 % a cerca de 100 %, cerca de 30 % a cerca de 100 %, cerca de 40 % a cerca de 100 %, cerca de

50 % a cerca de 100 %, cerca de 60 % a cerca de 100 %, cerca de 70 % a cerca de 100 %, cerca de 80 % a cerca de 100 %, cerca de 10 % a cerca de 90 %, cerca de 20 % a cerca de 90 %, cerca de 30 % a cerca de 90 %, cerca de 40 % a cerca de 90 %, cerca de 50 % a cerca de 90 %, cerca de 60 % a cerca de 90 %, cerca de 70 % a cerca de 90 %, cerca de 10 % a cerca de 80 %, cerca de 20 % a cerca de 80 %, cerca de 30 % a cerca de 80 %, cerca de 40 % a cerca de 80 %, cerca de 50 % a cerca de 80 %, ou cerca de 60 % a cerca de 80 %, cerca de 10 % a cerca de 70 %, cerca de 20 % a cerca de 70 %, cerca de 30 % a cerca de 70 %, cerca de 40 % a cerca de 70 %, ou cerca de 50 % a cerca de 70 %.

[00026] Em uma outra forma de realização, um composto terapêutico aqui descrito tendo atividade antitussiva reduz espasmos musculares associados com uma tosse. Em aspectos desta forma de realização, um composto terapêutico tendo atividade antitussiva reduz espasmos musculares associados com uma tosse, por exemplo, em pelo menos 10 %, pelo menos 15 %, pelo menos 20 %, pelo menos 25 %, pelo menos 30 %, pelo menos 35 %, pelo menos 40 %, pelo menos 45 %, pelo menos 50 %, pelo menos 55 %, pelo menos 60 %, pelo menos 65 %, pelo menos 70 %, pelo menos 75 %, pelo menos 80 %, pelo menos 85 %, pelo menos 90 % ou pelo menos 95 %. Em outros aspectos desta forma de realização, um composto terapêutico tendo atividade antitussiva reduz espasmos musculares associados com uma tosse, por exemplo, em cerca de 10 % a cerca de 100 %, cerca de 20 % a cerca de 100 %, cerca de 30 % a cerca de 100 %, cerca de 40 % a cerca de 100 %, cerca de 50 % a cerca de 100 %, cerca de 60 % a cerca de 100 %, cerca de 70 % a cerca de 100 %, cerca de 80 % a cerca de 100 %, cerca de 10 % a cerca de 90 %, cerca de 20 % a cerca de 90 %, cerca de 30 % a cerca de 90 %, cerca de 40 % a cerca de 90 %, cerca de 50 % a cerca de 90 %, cerca de 60 % a cerca de 90 %, cerca de 70 % a cerca de 90 %, cerca de 10 % a cerca de 80 %, cerca de 20 % a cerca de 80 %, cerca de 30 % a cerca de 80 %, cerca de 40 %

a cerca de 80 %, cerca de 50 % a cerca de 80 %, ou cerca de 60 % a cerca de 80 %, cerca de 10 % a cerca de 70 %, cerca de 20 % a cerca de 70 %, cerca de 30 % a cerca de 70 %, cerca de 40 % a cerca de 70 %, ou cerca de 50 % a cerca de 70 %.

[00027] Em uma outra forma de realização, um composto terapêutico aqui descrito tendo atividade antitussiva reduz o volume ou nível de ruído de uma tosse. Em aspectos desta forma de realização, um composto terapêutico tendo atividade antitussiva reduz o volume ou nível de ruído de uma tosse, por exemplo, em pelo menos 10 %, pelo menos 15 %, pelo menos 20 %, pelo menos 25 %, pelo menos 30 %, pelo menos 35 %, pelo menos 40 %, pelo menos 45 %, pelo menos 50 %, pelo menos 55 %, pelo menos 60 %, pelo menos 65 %, pelo menos 70 %, pelo menos 75 %, pelo menos 80 %, pelo menos 85 %, pelo menos 90 % ou pelo menos 95 %. Em outros aspectos desta forma de realização, um composto terapêutico tendo atividade antitussiva reduz o volume ou nível de ruído de uma tosse, por exemplo, em cerca de 10 % a cerca de 100 %, cerca de 20 % a cerca de 100 %, cerca de 30 % a cerca de 100 %, cerca de 40 % a cerca de 100 %, cerca de 50 % a cerca de 100 %, cerca de 60 % a cerca de 100 %, cerca de 70 % a cerca de 100 %, cerca de 80 % a cerca de 100 %, cerca de 10 % a cerca de 90 %, cerca de 20 % a cerca de 90 %, cerca de 30 % a cerca de 90 %, cerca de 40 % a cerca de 90 %, cerca de 50 % a cerca de 90 %, cerca de 60 % a cerca de 90 %, cerca de 70 % a cerca de 90 %, cerca de 10 % a cerca de 80 %, cerca de 20 % a cerca de 80 %, cerca de 30 % a cerca de 80 %, cerca de 40 % a cerca de 80 %, cerca de 50 % a cerca de 80 %, ou cerca de 60 % a cerca de 80 %, cerca de 10 % a cerca de 70 %, cerca de 20 % a cerca de 70 %, cerca de 30 % a cerca de 70 %, cerca de 40 % a cerca de 70 %, ou cerca de 50 % a cerca de 70 %.

[00028] O mecanismo da tosse é um arco reflexivo que é iniciado pela estimulação das fibras do nervo sensorial que pertence aos ramos do nervo vagal distribuído por todo o trato respiratório com a maior concentração nas

vias aéreas superiores. Estas fibras respondem aos estímulos químicos e/ou mecânicos. Depois da estimulação, os impulsos viajam para longe ao longo dos nervos (membro aferente), para os gânglios terminais do nervo intermediário, onde os nervos conectores intersectam para transmitir ainda mais impulsos para o centro da tosse na medula. No cérebro, todos os impulsos nervosos são integrados, e um conjunto coordenado de impulsos nervosos são gerados para os nervos (membro eferente) que levam para os músculos expiratórios que contraem para produzir uma tosse eficaz. Uma composição farmacêutica ou um composto terapêutico aqui descrito têm um efeito antitussivo que pode funcionar em um ou em uma combinação de sítios ao longo do arco reflexivo.

[00029] Em uma forma de realização, um composto terapêutico aqui descrito tendo atividade antitussiva suprime uma função do nervo vagal associado com uma tosse. Em aspectos desta forma de realização, um composto terapêutico tendo atividade antitussiva suprime a função do nervo vagal associada com uma tosse, por exemplo, em pelo menos 10 %, pelo menos 15 %, pelo menos 20 %, pelo menos 25 %, pelo menos 30 %, pelo menos 35 %, pelo menos 40 %, pelo menos 45 %, pelo menos 50 %, pelo menos 55 %, pelo menos 60 %, pelo menos 65 %, pelo menos 70 %, pelo menos 75 %, pelo menos 80 %, pelo menos 85 %, pelo menos 90 % ou pelo menos 95 %. Em outros aspectos desta forma de realização, um composto terapêutico tendo atividade antitussiva suprime a função do nervo vagal associado com uma tosse, por exemplo, em cerca de 10 % a cerca de 100 %, cerca de 20 % a cerca de 100 %, cerca de 30 % a cerca de 100 %, cerca de 40 % a cerca de 100 %, cerca de 50 % a cerca de 100 %, cerca de 60 % a cerca de 100 %, cerca de 70 % a cerca de 100 %, cerca de 80 % a cerca de 100 %, cerca de 10 % a cerca de 90 %, cerca de 20 % a cerca de 90 %, cerca de 30 % a cerca de 90 %, cerca de 40 % a cerca de 90 %, cerca de 50 % a cerca de 90 %, cerca de 60 % a cerca de 90 %, cerca de 70 % a cerca de 90 %, cerca de 10

% a cerca de 80 %, cerca de 20 % a cerca de 80 %, cerca de 30 % a cerca de 80 %, cerca de 40 % a cerca de 80 %, cerca de 50 % a cerca de 80 %, ou cerca de 60 % a cerca de 80 %, cerca de 10 % a cerca de 70 %, cerca de 20 % a cerca de 70 %, cerca de 30 % a cerca de 70 %, cerca de 40 % a cerca de 70 %, ou cerca de 50 % a cerca de 70 %.

[00030] Em uma outra forma de realização, um composto terapêutico aqui descrito tendo atividade antitussiva suprime uma função do nervo central associado com uma tosse. Em aspectos desta forma de realização, um composto terapêutico tendo atividade antitussiva suprime a função do nervo central associada com uma tosse, por exemplo, em pelo menos 10 %, pelo menos 15 %, pelo menos 20 %, pelo menos 25 %, pelo menos 30 %, pelo menos 35 %, pelo menos 40 %, pelo menos 45 %, pelo menos 50 %, pelo menos 55 %, pelo menos 60 %, pelo menos 65 %, pelo menos 70 %, pelo menos 75 %, pelo menos 80 %, pelo menos 85 %, pelo menos 90 % ou pelo menos 95 %. Em outros aspectos desta forma de realização, um composto terapêutico tendo atividade antitussiva suprime a função do nervo central associado com uma tosse, por exemplo, em cerca de 10 % a cerca de 100 %, cerca de 20 % a cerca de 100 %, cerca de 30 % a cerca de 100 %, cerca de 40 % a cerca de 100 %, cerca de 50 % a cerca de 100 %, cerca de 60 % a cerca de 100 %, cerca de 70 % a cerca de 100 %, cerca de 80 % a cerca de 100 %, cerca de 10 % a cerca de 90 %, cerca de 20 % a cerca de 90 %, cerca de 30 % a cerca de 90 %, cerca de 40 % a cerca de 90 %, cerca de 50 % a cerca de 90 %, cerca de 60 % a cerca de 90 %, cerca de 70 % a cerca de 90 %, cerca de 10 % a cerca de 80 %, cerca de 20 % a cerca de 80 %, cerca de 30 % a cerca de 80 %, cerca de 40 % a cerca de 80 %, cerca de 50 % a cerca de 80 %, ou cerca de 60 % a cerca de 80 %, cerca de 10 % a cerca de 70 %, cerca de 20 % a cerca de 70 %, cerca de 30 % a cerca de 70 %, cerca de 40 % a cerca de 70 %, ou cerca de 50 % a cerca de 70 %.

[00031] Em uma outra forma de realização, um composto terapêutico

aqui descrito tendo atividade antitussiva suprime uma função de nervo periférico associada com uma tosse. Em aspectos desta forma de realização, um composto terapêutico tendo atividade antitussiva suprime a função de nervo periférico associada com uma tosse, por exemplo, em pelo menos 10 %, pelo menos 15 %, pelo menos 20 %, pelo menos 25 %, pelo menos 30 %, pelo menos 35 %, pelo menos 40 %, pelo menos 45 %, pelo menos 50 %, pelo menos 55 %, pelo menos 60 %, pelo menos 65 %, pelo menos 70 %, pelo menos 75 %, pelo menos 80 %, pelo menos 85 %, pelo menos 90 % ou pelo menos 95 %. Em outros aspectos desta forma de realização, um composto terapêutico tendo atividade antitussiva suprime a função de nervo periférico associada com uma tosse, por exemplo, em cerca de 10 % a cerca de 100 %, cerca de 20 % a cerca de 100 %, cerca de 30 % a cerca de 100 %, cerca de 40 % a cerca de 100 %, cerca de 50 % a cerca de 100 %, cerca de 60 % a cerca de 100 %, cerca de 70 % a cerca de 100 %, cerca de 80 % a cerca de 100 %, cerca de 10 % a cerca de 90 %, cerca de 20 % a cerca de 90 %, cerca de 30 % a cerca de 90 %, cerca de 40 % a cerca de 90 %, cerca de 50 % a cerca de 90 %, cerca de 60 % a cerca de 90 %, cerca de 70 % a cerca de 90 %, cerca de 10 % a cerca de 80 %, cerca de 20 % a cerca de 80 %, cerca de 30 % a cerca de 80 %, cerca de 40 % a cerca de 80 %, cerca de 50 % a cerca de 80 %, ou cerca de 60 % a cerca de 80 %, cerca de 10 % a cerca de 70 %, cerca de 20 % a cerca de 70 %, cerca de 30 % a cerca de 70 %, cerca de 40 % a cerca de 70 %, ou cerca de 50 % a cerca de 70 %.

[00032] Um composto terapêutico aqui descrito pode ser uma metilxantina. Como aqui usado, o termo “metilxantina” refere-se a uma classe de compostos terapêuticos compostos de várias purinas tendo dois átomos de oxigênio ligados ao anel de seis membros de átomos de carbono e nitrogênio que atuam como um relaxante do músculo liso, vasodilatador, e/ou diurético. Metilxantinas atuam como broncodilatadores pelo relaxamento dos músculos lisos brônquicos, dilatando deste modo as vias aéreas do trato respiratório

inflamadas ou de outro modo constringidas. As metilxantinas são 1) inibidores da fosfodiesterase não seletivos competitivos que incitam cAMP intracelular, ativam PKA, inibem TNF- α , e inibem a síntese de leucotrieno, reduzindo deste modo a inflamação e imunidade inata; e 2) antagonistas do receptor de adenosina não seletivos, que bloqueiam os receptores A1, A2, e A3, inibindo deste modo a broncoconstrição e efeitos que induzem sonolência da adenosina. As metilxantinas naturalmente ocorrem em tanto quanto sessenta espécies de planta diferentes incluindo a planta de café, planta de cacau, planta de chá, e a planta de cola. Os exemplos de metilxantinas adequadas incluem, sem limitação, Aminofilina, Cafeína (1,3,7-trimetil-1H-purina-2,6(3H,7H)-diona), IBMX, Paraxantina, Pentoxifilina, Teobromina (3,7-diidro-3,7-dimetil-1H-purina-2,6-diona), Teofilina (1,3-dimetil-7H-purina-2,6-diona) e Xantina (3,7-diidro-purina-2,6-diona).

[00033] Um composto terapêutico aqui descrito pode ser um agente antitussivo não opiato. Como aqui usado, o termo “agente antitussivo não opiato” refere-se a uma classe de compostos terapêuticos com base em não opióide que atuam nos sistemas nervosos central e periférico para suprimir o reflexo da tosse. Um agente antitussivo não opiato é preferivelmente um antagonista de NMDA. Os exemplos de agentes antitussivos não opiato adequados incluem, sem limitação, Benproperina, Benzonato, Bibenzônio, Butamirato, Cloperastina, Clofedanol, Dextrometorfano, Dibunato, Dimemorfano, Dropropizina, Fedrilato, Indantadol, Isoaminil, Morclofona, Meprotixol, Nepinalona, Oxolamina, Oxeladin, Piperidiona, Pentoxiverina, Prenoxdiazina, e Zipeprol.

[00034] Um composto terapêutico aqui descrito pode ser um agente antitussivo de opiato. Como aqui usado, o termo “agente antitussivo de opiato” refere-se a uma classe de compostos terapêuticos com base em opióide que atuam nos sistemas nervosos central e periférico para suprimir o reflexo da tosse. Os exemplos de opiatos adequados incluem, sem limitação,

Alfentanil, Alfametilfentanil, Buprenorfina, Carfentanil, Codeína, Diamorfina, Diidrocodeína, Etil Morfina, Etorfina, Fentanil, Hidrocodona, Hidromorfona, Loperamida, Morfina, Noscapina, Oripavina, Oximorfona, Oxycodona, Papaverina, Pentazocina, Petidina, Propoxifeno, Remifentanil, Sufentanil, Tebaína, Tipepidina, e Tramadol.

[00035] Um composto terapêutico aqui descrito pode ser um descongestionante. Como aqui usado, o termo “descongestionante” refere-se a uma classe de compostos terapêuticos que promovem a secreção, liquefação, ou expulsão de catarro da flegma ou muco do trato respiratório. Os descongestionantes atuam fazendo com que os vasos sanguíneos inflamados no nariz e sinos se contraíam, reduzindo deste modo a inflamação e a formação de muco. Um descongestionante é preferivelmente um agonista do receptor α -adrenérgico. Os exemplos de descongestionantes adequados incluem, sem limitação, Efedrina, Levmetanfetamina, Nafazolina, Oximetazolina, Fenilefrina, Fenilpropanolamina, Propilhexedrina, Pseudoefedrina, Sinefrina, e Tetrahidrozolina.

[00036] Um composto terapêutico aqui descrito pode ser um expectorante. Como aqui usado, o termo “expectorante” refere-se a uma classe de compostos terapêuticos que promovem a secreção, liquefação, ou expulsão de catarro da flegma ou muco do trato respiratório. Os expectorantes funcionam pela quebra das ligações entre as mucoproteínas que criam a espessura ou viscosidade do muco no trato respiratório, aumentando deste modo o fluxo de muco e tornando mais fácil de removê-lo do corpo através da tosse. Os exemplos de expectorantes adequados incluem, sem limitação, Ambroxol, Bicarbonato de Amônio, Carbonato de Amônio, Bromhexina, Iodeto de Cálcio, Carbocisteína, Guaiacol, Benzoato de Guaicacol, Carbonato de Guaiacol, Fosfato de Guaiacol, Guaifenesina, Guaitilina, Ácido Iodídrico, Glicerol Iodado, Guaiacolsulfonato de Potássio, Iodeto de Potássio, Citrato de Sódio, Iodeto de Sódio, Estoraque Terebento, Terpin, Trifólio, Raiz de Althea,

Pentassulfeto de Antimônio, Creosoto, Ipecacuanha (Xarope de Ipeca), Levoverbenona, Senega, e Tiloxapol.

[00037] Um composto terapêutico aqui descrito pode ser um agente mucolítico. Como aqui usado, o termo “agente mucolítico” refere-se a uma classe de compostos terapêuticos que promovem a secreção, liquefação, ou expulsão de catarro da flegma ou muco do trato respiratório. Os exemplos de agentes mucolíticos adequados incluem, sem limitação, Acetilcisteína, Bromhexina, Carbocisteína, Domiodol, Erdostina, Letostina, Lisozima, Cloridreto de Mecisteína, Mesna, Sobrerol, Estepronina, Tiopronin, Tiloxapol, Ambroxol, Cloreto de Amônio, Dornase Alfa, Eprazinona, Erdosteína, Letosteína, e Neltenexina.

[00038] Um composto terapêutico aqui descrito pode ser uma anti-histamina. Como aqui usado, o termo “antihistamina” refere-se a uma classe de compostos terapêuticos que inibem a ação da histamina por intermédio de um ou mais receptores de histamina. Tipicamente, uma anti-histamina que bloqueia os receptores H1 é usada para tratar a tosse, um resfriado, e/ou uma reação alérgica. Os exemplos de antihistaminas adequadas incluem, sem limitação, Acrivastina, Alimemazina, Astemizol, Azatadina, Bromodifenidramina, Bromfeniramina, Carbinoxamina, Cetirizina, Clorfeniramina, Clemastina, Ciproheptadina, Desloratadina, Dexclorfeniramina, Dextrobromfeniramina, Dimenhidrinato, Difenidramina, Doxilamina, Fexofenadina, Hidroxizina, Levocetirizina, Loratadina, Meclizina, Mizolastina, Quetiapina, Feniramina, Prometazina, Pirilamina, Tripelenamina, e Triprolidina.

[00039] Um composto terapêutico aqui descrito pode ser um NSAID. Como aqui usado, o termo “NSAID” refere-se a uma classe de compostos terapêuticos com propriedades analgésicas, anti-inflamatórias, e antipiréticas. NSAIDs reduzem a inflamação pelo bloqueio da ciclooxigenase. NSAIDs podem ser classificados com base na sua estrutura química ou mecanismo de

ação. Os exemplos não limitantes de NSAIDs incluem um NSAID derivado de salicilato, um NSAID derivado de p-amino fenol, um NSAID derivado do ácido propiônico, um NSAID derivado do ácido acético, um NSAID derivado do ácido enólico, um NSAID derivado do ácido fenâmico, um inibidor da ciclooxigenase não seletivo (COX), um inibidor da ciclooxigenase 1 seletivo (COX 1), e um inibidor da ciclooxigenase 2 seletivo (COX 2). Um NSAID pode ser um profeno. Os exemplos de um NSAID derivado de salicilato adequado incluem, sem limitação, Ácido acetilsalicílico (aspirina), Diflunisal, Salicilato de Hidroxiletila, e Salsalato. Os exemplos de um NSAID derivado de p-amino fenol adequados incluem, sem limitação, Paracetamol e Fenacetina. Os exemplos de um NSAID derivado do ácido propiônico adequado incluem, sem limitação, Alminoprofeno, Benoxaprofeno, Dexcetoprofeno, Fenoprofeno, Flurbiprofeno, Ibuprofeno, Indoprofeno, Cetoprofeno, Loxoprofeno, Naproxen, Oxaprozin, Pranoprofeno, e Suprofeno. Os exemplos de um NSAID derivado do ácido Acético adequado incluem, sem limitação, Aceclofenaco, Acemetacina, Actarit, Alcofenaco, Aloxipirina, Anfenaco, Aminofenazona, Antrafenina, Azapropazona, Benorilato, Benzidamina, Butibufeno, Clortenoxacina, Salicilato de Colina, Clometacina, Diclofenaco, Emorfazona, Epirizol, Etodolac, Feclobuzona, Felbinac, Fenbufeno, Fenclofenac, Glafenina, Indometacina, Ceterolac, Lactil Fenetidín, Metamizol, Ácido Metiazínico, Mofebutazona, Mofezolac, Nabumetona, Nifenazona, Ácido Niflúmico, Oxametacina, Pipebuzona, Propifenazona, Proquazona, Ácido Protozínico, Salicilamida, Sulindac, Tiaramida, Tinoridina, e Zomepirac. Os exemplos de um NSAID derivado do ácido enólico (Oxicam) adequados incluem, sem limitação, Droxicam, Isoxicam, Lornoxicam, Meloxicam, Piroxicam, e Tenoxicam. Os exemplos de um NSAID derivado do ácido fenâmico adequados incluem, sem limitação, ácido Flufenâmico, ácido Mefenâmico, ácido Meclofenâmico, e ácido Tolfenâmico. Os exemplos de um inibidor de COX-2 seletivo adequados

incluem, sem limitação, Celecoxib, Etoricoxib, Firocoxib, Lumiracoxib, Meloxicam, Parecoxib, Rofecoxib, e Valdecoxib.

[00040] Um composto terapêutico aqui descrito pode ser um agente contra a dor neuropática. Como aqui usado, o termo “agente contra a dor neuropática” refere-se a uma classe de compostos terapêuticos com propriedades analgésicas, antidepressivas, anticonvulsivas, antiepiléticas, e/ou antiespasmódicas. Os agentes contra a dor neuropática são tipicamente, inibidores de neurotransmissores e/ou inibidores de canal iônico. Os exemplos de agentes contra a dor neuropática adequados incluem, sem limitação, Acetazolamida, Amitriptilina, Óxido de Amitriptilina, Baclofen, Butriptilina, Carbamazepina, Carisoprodol, Clobazam, Clomipramina, Conotoxinas, Ciclobenzaprina, Demexiptilina, Desipramina, Diazepam, Dibenzeprin, Dimetacrina, Doxepin, Duloexetina, Etotoína, Felbamato, Fosfenitoína, Gabapentina, Imipramina, Óxido de Imipramina, Cetamina, Lamotriguina, Lidocaína, Lignocaína, Lofepramina, Mefenitoína, Melitracen, Metapramina, Metaxalona, Metadona, Metocarbamol, Nitroxazepina, Nortriptilina, Noxiptilina, Oxcarbazepina, Fenobarbital, Fensuximida, Fenitoína, Pipofezina, Pregabalina, Progabida, Propizepina, Proriptilina, Quinupramina, Estiripentol, Tiagabina, Topiramato, Trimetadiona, Valproato, Venlafaxina, Vigabatrina, e Zonisamida.

[00041] Um composto terapêutico aqui descrito pode ser um terpeno. Como aqui usado, o termo “terpeno” refere-se a uma classe de compostos terapêuticos com propriedades analgésicas, anticonvulsivas, e/ou antispasmódicas. Os terpenos parecem funcionar, em parte, como um bloqueador do canal de cálcio TripM8 envolvido na sinalização neurológica. Um terpeno está tipicamente na forma de um óleo. Os exemplos de terpenos adequados incluem, sem limitação, óleo de cânfora, citronela, óleo de trevo, óleo de eucalipto, óleo de gengibre, óleo de monarda, 1-mentol, óleo de limão, limoneno, óleo de manjerona, óleo de menta, óleo de neroli, óleo de

hortelã, óleo de pinho, óleo de rosa, óleo de alecrim, óleo de menta, óleo da árvore do chá, óleo de tomilho, e óleo de menta aquática.

[00042] Um composto terapêutico aqui descrito pode ser um inibidor de ACE. Os inibidores de ACE reduzem a atividade do sistema de renina-angiotensina-aldosterona e são usados primariamente para tratar a hipertensão, nefropatia diabética, e insuficiência cardíaca congestiva. Entretanto, um efeito colateral comum de inibidores de ACE é a tosse. Assim, a administração de uma metilxantina em conjunção com um inibidor de ACE seria uma medida pré-ativa para reduzir ou prevenir o início de um efeito colateral de tosse produzido pelo inibidor de ACE. Os exemplos de inibidores de ACE adequados incluem, sem limitação, Captopril, Enalapril, Lisinopril, Meleato, e Ramipril.

[00043] Um composto terapêutico aqui descrito pode ser um antagonista do receptor de angiotensina II. O antagonista do receptor de Angiotensina II modula a atividade do sistema de renina-angiotensina-aldosterona e são usados primariamente para tratar a hipertensão, nefropatia diabética, e insuficiência cardíaca congestiva. Entretanto, um efeito colateral comum de antagonistas do receptor de angiotensina II é a tosse. Assim, a administração de uma metilxantina em conjunção com um antagonista do receptor de angiotensina II seria uma medida pró-ativa para reduzir ou prevenir o início de um efeito colateral de tosse produzido pelo antagonista do receptor de angiotensina II. Os exemplos de antagonistas do receptor de angiotensina II adequados incluem, sem limitação, Azilsartana, Candesartana, Eprosartana, Irbesartana, Losartana, Olmesartana, Telmisartana, e Valsartana.

[00044] Uma composição farmacêutica aqui descrita pode opcionalmente incluir um carregador farmaceuticamente aceitável que facilita o processamento de um ingrediente ativo dentro das composições farmaceuticamente aceitáveis. Como aqui usado, o termo “carregador farmacologicamente aceitável” é sinônimo com “carregador farmacológico” e

significa qualquer carregador que substancialmente não tem nenhum efeito nocivo de longa duração ou permanente quando administrado e abrange termos tais como “veículo, estabilizante, diluente, aditivo, auxiliar ou excipiente farmacologicamente aceitáveis.” Um tal carregador no geral é misturado com um composto ativo ou permitido diluir ou incluir o composto ativo e pode ser um agente sólido, semi-sólido, ou líquido. É entendido que os ingredientes ativos podem ser solúveis ou podem ser liberados como uma suspensão no carregador ou diluente desejados. Qualquer uma de uma variedade de carregadores farmacêuticamente aceitáveis pode ser usada incluindo, sem limitação, meios aquosos tais como, por exemplo, água, solução salina, glicina, ácido hialurônico e os semelhantes; os carregadores sólidos tais como, por exemplo, manitol, lactose, amido, estearato de magnésio, sacarina sódica, talco, celulose, glicose, sacarose, carbonato de magnésio, e os semelhantes; solventes; meios de dispersão; revestimentos; agentes antibacterianos e antifúngicos; agentes isotônicos e retardantes de absorção; ou qualquer outro ingrediente inativo. A seleção de um carregador farmacologicamente aceitável pode depender do modo de administração. Exceto na medida em que qualquer carregador farmacologicamente aceitável seja incompatível com o ingrediente ativo, o seu uso nas composições farmacêuticamente aceitáveis é considerado. Os exemplos não limitante de usos específicos de tais carregadores farmacêuticos podem ser encontrados em *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems* (Howard C. Ansel *et al.*, eds., Lippincott Williams & Wilkins Publishers, 7a ed. 1999); *REMBINGTON: THE SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY* (Alfonso R. Gennaro ed., Lippincott, Williams & Wilkins, 20a ed. 2000); *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics* (Joel G. Hardman *et al.*, eds., McGraw-Hill Professional, 10a ed. 2001); e *Handbook of Pharmaceutical Excipients* (Raymond C. Rowe *et al.*, APhA Publications, 4a edição 2003). Estes protocolos são procedimentos de rotina e qualquer uma

das modificações estão bem dentro do escopo de uma pessoa habilitada na técnica e da descrição aqui.

[00045] Uma composição farmacêutica aqui descrita pode opcionalmente incluir, sem limitação, outros componentes farmaceuticamente aceitáveis (ou componentes farmacêuticos), incluindo, sem limitação, tampões, preservantes, ajustadores de tonicidade, sais, antioxidantes, agentes ajustadores de osmolalidade, substâncias fisiológicas, substâncias farmacológicas, agentes de volume, agentes emulsificantes, agentes umidificantes, agentes flavorizantes, agentes corantes, e os semelhantes. Vários tampões e meios de ajustar o pH podem ser usados para preparar uma composição farmacêutica aqui descrita, contanto que a preparação resultante seja farmaceuticamente aceitável. Tais tampões incluem, sem limitação, tampões de acetato, tampões de citrato, tampões de fosfato, solução salina tamponada neutra, solução salina tamponada com fosfato e tampões de borato. É entendido que ácidos ou bases podem ser usados para ajustar o pH de uma composição como necessário. Os antioxidantes farmaceuticamente aceitáveis incluem, sem limitação, metabissulfito de sódio, tiosulfato de sódio, acetilcisteína, hidroxianisol butilado e hidroxitolueno butilado. Os preservantes úteis incluem, sem limitação, cloreto de benzalcônio, clorobutanol, timerosal, acetato fenilmercúrico, nitrato fenilmercúrico, uma composição de óxi cloro estabilizada e quelantes, tais como, por exemplo, DTPA ou DTPA-bisamida, DTPA cálcico, e CaNaDTPA-bisamida. Os ajustadores de tonicidade úteis em uma composição farmacêutica incluem, sem limitação, sais tais como, por exemplo, cloreto de sódio, cloreto de potássio, manitol ou glicerina e outros ajustadores de tonicidade farmaceuticamente aceitável. A composição farmacêutica pode ser fornecida como um sal e pode ser formada com muitos ácidos, incluindo mas não limitados a, clorídrico, sulfúrico, acético, láctico, tartárico, málico, succínico, etc. Os sais tendem a serem mais solúveis em solventes aquosos ou outros

solventes protônicos do que o são as formas de base livre correspondentes. É entendido que estas e outras substâncias conhecidas na técnica da farmacologia podem ser incluídas em uma composição farmacêutica.

[00046] Um composto terapêutico aqui descrito, ou uma composição que compreenda um tal composto terapêutico, podem ser formulados para a liberação local ou sistêmica usando as vias tópicas, enterais ou parenterais de administração. Adicionalmente, um composto terapêutico aqui descrito pode ser formulado por si só em uma composição farmacêutica, ou pode ser formulado junto com um ou mais outros compostos terapêuticos aqui descritos em uma única composição farmacêutica.

[00047] Um composto terapêutico aqui descrito, ou uma composição que compreenda um tal composto terapêutico, podem ser fabricados em uma formulação inalada. As formulações inaladas adequadas para a administração enteral ou parenteral incluem, sem limitação, aerossóis, pós-secos. Um composto ou composição terapêuticos aqui descritos pretendidos para tal administração podem ser preparados de acordo com qualquer método conhecido na técnica para a fabricação de composições farmacêuticas.

[00048] Em tais formas de dosagem inaladas, o composto terapêutico pode ser preparado para a liberação como um aerossol em um propelente líquido para o uso em um inalador pressurizado (PDI) ou outro de dose medida (MDI). Os propelentes adequados para o uso em um PDI ou MDI incluem, sem limitação, CFC-12, HFA-134a, HFA-227, HCFC-22 (difluoroclorometano), HFA-152 (difluoroetano e isobutano). Um composto terapêutico também pode ser liberado usando um nebulizador ou outro sistema de liberação de aerossol. Um composto terapêutico pode ser preparado para a liberação como um pó seco para o uso em um inalador de pó seco (DPI). Um pó seco para o uso nos inaladores usualmente terão um diâmetro aerodinâmico médio de massa de menos do que 30 μm , preferivelmente menos do que 20 μm e mais preferivelmente menos do que 10

pm. Micropartículas tendo diâmetros aerodinâmicos na faixa de cerca de 5 pm a cerca de 0,5 pm no geral serão depositados nos bronquíolos respiratórios, ao passo que partículas menores, tendo diâmetros aerodinâmicos na faixa de cerca de 2 pm a cerca de 0,05 pm, são prováveis de serem depositados nos alvéolos. Um DPI pode ser um mecanismo de liberação passiva, que conta com a inspiração do indivíduo para introduzir as partículas dentro dos pulmões, ou um mecanismo de liberação ativa, que requer um mecanismo para a liberação do pó ao indivíduo. Como aqui descrito, um efeito antitussivo equivalente para a metilxantina inalada requer apenas um terço da dose da mesma metilxantina oralmente administrada. Nas formulações inalatórias, uma quantidade terapêutica eficaz de um composto terapêutico aqui descrito para uma formulação inalada pode estar entre cerca de 0,0001 % (p/v) a cerca de 60 % (p/v), cerca de 0,001 % (p/v) a cerca de 40,0 % (p/v), ou cerca de 0,01 % (p/v) a cerca de 20,0 % (p/v). Nas formulações inalatórias, uma quantidade terapêutica eficaz de um composto terapêutico aqui descrito para uma formulação inalada também pode estar entre cerca de 0,0001 % (p/w) a cerca de 60 % (p/w), cerca de 0,001 % (p/w) a cerca de 40,0 % (p/w), ou cerca de 0,01 % (p/w) a cerca de 20,0 % (p/w).

[00049] Um composto terapêutico aqui descrito, ou uma composição que compreende um tal composto terapêutico, pode ser fabricado em uma formulação sólida. As formulações sólidas adequadas para a administração enteral ou parenteral incluem, sem limitação, cápsulas, tabletes, pílulas, comprimidos, pastilhas, pós e grânulos adequados para a inalação ou para a reconstituição em soluções ou dispersões injetáveis estéreis. Um composto ou composição terapêuticas aqui descritos intencionados para tal administração podem ser preparados de acordo com qualquer método conhecido na técnica para a fabricação de composições farmacêuticas. Em tais formas de dosagem sólida, o composto terapêutico pode ser misturado com (a) pelo menos um excipiente habitual inerte (ou carregador), tal como, por exemplo, citrato de

sódio ou fosfato de dicálcio ou (b) enchedores ou extensores, como por exemplo, amido, lactose, sacarose, glicose, manitol, isomalte, e ácido silícico, (c) aglutinantes, tais como, por exemplo, carboximetilcelulose, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarose e acácia, (d) umectantes, tais como, por exemplo, glicerol, (e) agentes desintegrantes, tais como, por exemplo, ágar-ágar, carbonato de cálcio, amido de milho, amido de batata, amido de tapioca, ácido algínico, certos silicatos complexos e carbonato de sódio, (f) retardantes de solução, tais como, por exemplo, parafina, (g) aceleradores de absorção, tais como, por exemplo, compostos de amônio quaternário, (h) agentes de umectação, tais como, por exemplo, álcool cetílico e monoestearato de glicerol, (i) adsorventes, tais como, por exemplo, caulim e bentonita, (j) lubrificantes, tais como, por exemplo, talco, ácido esteárico, estearato de cálcio, estearato de magnésio, polietileno glicóis sólidos, lauril sulfato de sódio ou misturas dos mesmos, e (k) agentes de tamponização. Os tabletes podem ser não revestidos ou eles podem ser revestidos pelas técnicas conhecidas para retardar a desintegração e absorção no trato gastrointestinal e fornecem deste modo uma ação prolongada em um período mais longo. Por exemplo, um material de retardo de tempo tal como monoestearato de glicerila ou diestearato de glicerila pode ser utilizado. Nas formulações sólidas, uma quantidade terapêutica eficaz de um composto terapêutico aqui descrito tipicamente pode estar entre cerca de 0,0001 % (p/w) a cerca de 60 % (p/w), cerca de 0,001 % (p/w) a cerca de 40,0 % (p/w), ou cerca de 0,01 % (p/w) a cerca de 20,0 % (p/w).

[00050] Um composto terapêutico aqui descrito, ou uma composição que compreende um tal composto terapêutico, pode ser fabricado em uma formulação semi-sólida. As formulações semi-sólidas adequadas para a administração tópica incluem, sem limitação, unguentos, cremes, pomadas, e géis. Um composto ou composição terapêuticos aqui descritos intencionados para tal administração podem ser preparados de acordo com qualquer método

conhecido na técnica para a fabricação de composições farmacêuticas. Nas formulações semi-sólidas, uma quantidade terapêutica eficaz de um composto terapêutico aqui descrito tipicamente pode estar entre cerca de 0,0001 % (p/v) a cerca de 60 % (p/v), cerca de 0,001 % (p/v) a cerca de 40,0 % (p/v), ou cerca de 0,01 % (p/v) a cerca de 20,0 % (p/v). Nas formulações semi-sólido, uma quantidade terapêutica eficaz de um composto terapêutico aqui descrito tipicamente também pode estar entre cerca de 0,0001 % (p/w) a cerca de 60 % (p/w), cerca de 0,001 % (p/w) a cerca de 40,0 % (p/w), ou cerca de 0,01 % (p/w) a cerca de 20,0 % (p/w).

[00051] Um composto terapêutico aqui descrito, ou uma composição que compreende um tal composto terapêutico, pode ser fabricado em uma formulação líquida. As formulações líquidas adequadas para a administração enteral ou parenteral incluem, sem limitação, soluções, xaropes, elixires, dispersões, emulsões, e suspensões. Um composto ou composição terapêuticos aqui descritos intencionados para tal administração podem ser preparados de acordo com qualquer método conhecido na técnica para a fabricação de composições farmacêuticas. Em tais formas de dosagem líquida, um composto ou composição terapêuticos aqui descritos podem ser misturados com (a) carregadores aquosos e não aquosos adequados, (b) diluentes, (c) solventes, tais como, por exemplo, água, etanol, propileno glicol, polietileno glicol, glicerol, óleos vegetais, tais como, por exemplo, óleo de colza e óleo de oliva, e ésteres orgânicos injetáveis tais como oleato de etila; e/ou agentes de fluidez, tais como, por exemplo, tensoativos ou agentes de revestimento como lecitina. No caso de dispersões e suspensões, a fluidez também pode ser controlada pela manutenção de um tamanho de partícula particular. Nas formulações líquidas, uma quantidade terapêutica eficaz de um composto terapêutico aqui descrito tipicamente pode estar entre cerca de 0,0001 % (p/v) a cerca de 60 % (p/v), cerca de 0,001 % (p/v) a cerca de 40,0 % (p/v), ou cerca de 0,01 % (p/v) a cerca de 20,0 % (p/v).

[00052] Os xaropes e elixires podem ser formulados com agentes adoçantes, por exemplo glicerol, propileno glicol, sorbitol ou sacarose. Tais formulações também podem conter um demulcente, um preservante, agentes flavorizantes, e agentes corantes.

[00053] As suspensões líquidas podem ser formuladas pela suspensão de um composto terapêutico aqui descrito em mistura com excipientes adequados para a fabricação de suspensões aquosas. Tais excipientes são agentes de suspensão, por exemplo, carboximetilcelulose sódica, metilcelulose, hidroxipropilmetilcelulose, alginato de sódio, pectina, polivinil pirrolidona, álcool polivinílico, goma natural, ágar, goma tragacanto e goma acácia; agentes de dispersão ou umectação podem ser um fosfatídeo de ocorrência natural, por exemplo lecitina, ou produtos de condensação de um óxido de alquilenos com ácidos graxos, por exemplo estearato de polioxietileno, ou produtos de condensação de óxido de etileno com álcoois alifáticos de cadeia longa, por exemplo heptadecaetilenooxicetanol, ou produtos de condensação de óxido de etileno com ésteres parciais derivados de ácidos graxos, por exemplo monooleato de polioxietileno sorbitano.

[00054] As suspensões oleosas podem ser formuladas colocando-se em suspensão um composto terapêutico aqui descrito em mistura com (a) óleos vegetais, tais como, por exemplo, óleo de amêndoa, óleo de amendoim, óleo de abacate, óleo de canola, óleo de mamona, óleo de coco, óleo de milho, óleo de semente de algodão, óleo de semente de uva, óleo de avelã, óleo de cânhamo, óleo de linhaça, óleo de oliva, óleo de palma, óleo de amendoim, óleo de colza, óleo de farelo de arroz, óleo de cártamo, óleo de gergelim, óleo de feijão de soja, óleo de soja, óleo de girassol, óleo de noz, óleo de germe de trigo, ou uma combinação dos mesmos, (b) um ácido graxo saturado, um ácido graxo não saturado, ou uma combinação dos mesmos, tais como, por exemplo, ácido palmítico, ácido esteárico, ácido oléico, ácido linoléico, ácido linolênico, ou uma combinação dos mesmos, (c) óleo mineral tal como, por

exemplo, parafina líquida, (d) tensoativos ou detergentes. As suspensões oleosas podem conter um agente espessante, por exemplo cera de abelha, parafina dura ou álcool cetílico. Agentes adoçantes, tais como aqueles apresentados acima, e agentes flavorizantes podem ser adicionados para fornecer uma preparação oral palatável. Estas composições podem ser preservados pela adição de um antioxidante tal como ácido ascórbico.

[00055] Os pós e grânulos dispersáveis adequados para a preparação de uma suspensão aquosa pela adição de água fornecem os compostos terapêuticos combinados em mistura com um agente dispersante ou umectante, agente de suspensão e um ou mais preservantes.

[00056] Um composto terapêutico aqui descrito pode estar na forma de emulsões de óleo em água. A fase oleosa pode ser um óleo vegetal como aqui descrito ou um óleo mineral como aqui descrito ou misturas dos mesmos. Os agentes emulsificantes adequados podem ser gomas que ocorrem naturalmente, tais como, por exemplo, goma acácia ou goma tragacanto, fosfatídeos que ocorrem naturalmente, por exemplo, feijão de soja, lecitina, e ésteres ou ésteres parciais derivados de ácidos graxos e anidridos de hexitol, por exemplo, monooleato de sorbitano e produtos de condensação dos ditos ésteres parciais com óxido de etileno, por exemplo, monooleato de polioxietileno sorbitano.

[00057] Um composto terapêutico aqui descrito, ou uma composição que compreende um tal composto terapêutico, também pode ser incorporado em uma plataforma de liberação de medicamento de modo a obter um perfil de liberação controlada com o tempo. Uma tal plataforma de liberação de medicamento compreende um composto terapêutico aqui descrito disperso dentro de uma matriz polimérica, tipicamente uma matriz biodegradável, bioerodível, e/ou bio-reabsorvível. Como aqui usado, o termo “polímero” refere-se aos homo- ou copolímeros sintéticos, homo- ou copolímeros que ocorrem naturalmente, assim como modificações ou derivados sintéticos dos

mesmos tendo uma estrutura linear, ramificada ou de estrela. Os copolímeros podem ser dispostos em qualquer forma, tal como, por exemplo, aleatória, de bloco, segmentada, blocos cônicos, enxerto, ou tribloco. Os polímeros são no geral polímeros de condensação. Os polímeros podem ser ainda modificados para realçar a suas propriedades mecânicas ou de degradação pela introdução de agentes de reticulação ou mudando a hidrofobicidade dos resíduos laterais. Se polímeros reticulados são usualmente menos do que 5 % reticulados, usualmente menos do que 1 % reticulados.

[00058] Os polímeros adequados incluem, sem limitação, alginatos, poliésteres alifáticos, oxalatos de polialquileno, poliamidas, poliamidoésteres, polianidridos, policarbonatos, poliésteres, polietileno glicol, ácidos carboxílicos, poliidroxicarboxílicos, poliortoésteres, polioxaésteres, polipeptídeos, polifosfazenos, polissacarídeos, e poliuretanos. O polímero usualmente compreende pelo menos cerca de 10 % (p/w), pelo menos cerca de 20 % (p/w), pelo menos cerca de 30 % (p/w), pelo menos cerca de 40 % (p/w), pelo menos cerca de 50 % (p/w), pelo menos cerca de 60 % (p/w), pelo menos cerca de 70 % (p/w), pelo menos cerca de 80 % (p/w), ou pelo menos cerca de 90 % (p/w) da plataforma de liberação de medicamento. Os exemplos de polímeros biodegradáveis, bioerodíveis, e/ou bioreabsorvíveis e métodos úteis para fabricar uma plataforma de liberação de medicamento são descritos, por exemplo, em Drost, *et al.*, *Controlled Release Formulation*, Patente U.S. 4.756.911; Smith, *et al.*, *Sustained Release Drug Delivery Devices*, Patente U.S. 5.378.475; Wong e Kochinke, *Formulation for Controlled Release of Drugs by Combining Hydrophilic and Hydrophobic Agents*, Patente U.S. 7.048.946; Hughes, *et al.*, *Compositions and Methods for Localized Therapy of the Eye*, Publicação da Patente U.S. 2005/0181017; Hughes, *Hypotensive Lipid-Containing Biodegradable Intraocular Implants and Related Methods*, Publicação de Patente U.S. 2005/0244464; Altman, *et al.*, *Silk Fibroin Hydrogels and Uses Thereof*, Publicação de Patente U.S.

2011/0008437; cada uma das quais é incorporada por referência em sua totalidade.

[00059] Em aspectos desta forma de realização, um polímero que compõe a matriz é um polipeptídeo tal como, por exemplo, fibroína da seda, queratina, ou colágeno. Em outros aspectos desta forma de realização, um polímero que compõe a matriz é um polissacarídeo tal como, por exemplo, celulose, agarose, elastina, quitosano, quitina, ou um glicosaminoglicano como sulfato de condroitina, sulfato de dermatana, sulfato de queratana, ou ácido hialurônico. Já em outros aspectos desta forma de realização, um polímero que compõe a matriz é um poliéster tal como, por exemplo, ácido D-lático, ácido L-lático, ácido lático racêmico, ácido glicólico, caprolactona, e combinações dos mesmos.

[00060] Uma pessoa de habilidade comum na técnica avalia que a seleção de um polímero adequado para formar uma plataforma de liberação de medicamento descrita adequada depende de vários fatores. Os fatores mais relevantes na seleção do(s) polímero(s) apropriado(s), incluem, sem limitação, a compatibilidade do polímero com o medicamento, as cinéticas de liberação desejadas de medicamento, as cinéticas de biodegradação desejadas da plataforma no sítio de implantação, as cinéticas bioerodíveis desejadas da plataforma no sítio de implantação, cinéticas bio-reabsorvíveis desejadas da plataforma no sítio de implantação, desempenho mecânico *in vivo* da plataforma, temperaturas de processamento, biocompatibilidade da plataforma, e tolerância do paciente. Outros fatores relevantes que, em algum grau, ditam o comportamento *in vitro* e *in vivo* do polímero incluem a composição química, distribuição espacial dos constituintes, o peso molecular do polímero e o grau de cristalinidade.

[00061] Uma plataforma de liberação de medicamento inclui tanto uma plataforma de liberação prolongada de liberação de medicamento e uma plataforma de liberação prolongada de liberação de medicamento. Como aqui

usado, o termo “liberação prolongada” refere-se à liberação de um composto terapêutico aqui descrito em um período de cerca de sete dias ou mais. Como aqui usado, o termo “liberação prolongada” refere-se à liberação de um composto terapêutico aqui descrito em um período de tempo de menos do que cerca de sete dias.

[00062] Em aspectos desta forma de realização, uma plataforma de liberação prolongada de liberação de medicamento libera um composto terapêutico aqui descrito com cinéticas de liberação substancialmente de ordem zero em um período de, por exemplo, cerca de 7 dias depois da administração, cerca de 15 dias depois da administração, cerca de 30 dias depois da administração, cerca de 45 dias depois da administração, cerca de 60 dias depois da administração, cerca de 75 dias depois da administração, ou cerca de 90 dias depois da administração. Em outros aspectos desta forma de realização, uma plataforma de liberação prolongada de liberação de medicamento libera um composto terapêutico aqui descrito com cinéticas de liberação substancialmente de ordem zero em um período de, por exemplo, pelo menos 7 dias depois da administração, pelo menos 15 dias depois da administração, pelo menos 30 dias depois da administração, pelo menos 45 dias depois da administração, pelo menos 60 dias depois da administração, pelo menos 75 dias depois da administração, ou pelo menos 90 dias depois da administração.

[00063] Em aspectos desta forma de realização, uma plataforma de liberação prolongada de liberação de medicamento libera um composto terapêutico aqui descrito com cinéticas de liberação substancialmente de primeira ordem em um período de, por exemplo, cerca de 7 dias depois da administração, cerca de 15 dias depois da administração, cerca de 30 dias depois da administração, cerca de 45 dias depois da administração, cerca de 60 dias depois da administração, cerca de 75 dias depois da administração, ou cerca de 90 dias depois da administração. Em outros aspectos desta forma de

realização, uma plataforma de liberação prolongada de liberação de medicamento libera um composto terapêutico aqui descrito com cinéticas de liberação substancialmente de primeira ordem em um período de, por exemplo, pelo menos 7 dias depois da administração, pelo menos 15 dias depois da administração, pelo menos 30 dias depois da administração, pelo menos 45 dias depois da administração, pelo menos 60 dias depois da administração, pelo menos 75 dias depois da administração, ou pelo menos 90 dias depois da administração.

[00064] Em aspectos desta forma de realização, uma plataforma de liberação de medicamento libera um composto terapêutico aqui descrito com cinéticas de liberação substancialmente de ordem zero em um período de, por exemplo, cerca de 1 dia depois da administração, cerca de 2 dias depois da administração, cerca de 3 dias depois da administração, cerca de 4 dias depois da administração, cerca de 5 dias depois da administração, ou cerca de 6 dias depois da administração. Em outros aspectos desta forma de realização, uma plataforma de liberação de medicamento libera um composto terapêutico aqui descrito com cinéticas de liberação substancialmente de ordem zero em um período de, por exemplo, no máximo 1 dia depois da administração, no máximo 2 dias depois da administração, no máximo 3 dias depois da administração, no máximo 4 dias depois da administração, no máximo 5 dias depois da administração, ou no máximo 6 dias depois da administração.

[00065] Em aspectos desta forma de realização, uma plataforma de liberação de medicamento libera um composto terapêutico aqui descrito com cinéticas de liberação substancialmente de primeira ordem em um período de, por exemplo, cerca de 1 dia depois da administração, cerca de 2 dias depois da administração, cerca de 3 dias depois da administração, cerca de 4 dias depois da administração, cerca de 5 dias depois da administração, ou cerca de 6 dias depois da administração. Em outros aspectos desta forma de realização, uma plataforma de liberação de medicamento libera um composto terapêutico

aqui descrito com cinéticas de liberação substancialmente de primeira ordem em um período de, por exemplo, no máximo 1 dia depois da administração, no máximo 2 dias depois da administração, no máximo 3 dias depois da administração, no máximo 4 dias depois da administração, no máximo 5 dias depois da administração, ou no máximo 6 dias depois da administração.

[00066] Aspectos do presente relatório descritivo descrevem, em parte, um método de tratar um indivíduo com uma condição de tosse. Em uma forma de realização, o método compreende a etapa de administrar a um indivíduo em necessidade do mesmo uma composição farmacêutica aqui descrita, em que a administração reduz um sintoma associado com a condição de tosse, tratando deste modo o indivíduo.

[00067] Uma condição de tosse refere-se a um distúrbio com base no nervo vagal onde um indivíduo tem um reflexo súbito (o reflexo da tosse), que pode ocorrer repetitivamente, fisiologicamente designado para limpar as passagens respiratórias grandes de qualquer um de vários irritantes, partículas, micróbios ou outros organismos, secreções, etc., e que é usualmente acompanhada por um som distinto. Uma tosse compreende uma inalação, uma exalação forçada contra uma glote fechada, e uma liberação de ar dos pulmões que imediatamente segue à abertura da glote. O reflexo da tosse é iniciado pela estimulação de dois tipos de nervos aferentes, os receptores que se adaptam rapidamente mielinados e as fibras C não mielinadas com terminações nos pulmões.

[00068] Uma tosse pode ser classificada pela sua duração, caráter, qualidade, e tempo. Por exemplo, uma tosse pode ser classificada como uma tosse aguda, uma tosse subaguda, ou uma tosse crônica. Uma tosse aguda é uma onde existe um início súbito de uma tosse e tal tosse está presente em um indivíduo por três semanas ou menos. Uma tosse subaguda é uma onde a tosse está presente em um indivíduo durante cerca de três semanas a cerca de oito semanas. Uma tosse crônica é uma onde a tosse está presente em um

indivíduo por cerca de oito semanas ou mais.

[00069] Uma tosse também pode ser classificada como uma tosse não produtiva (seca) ou uma tosse produtiva. Uma tosse não produtiva é uma onde nenhuma flegma ou catarro é expelido do sistema respiratório durante uma tosse. Uma tosse produtiva é uma onde nenhuma flegma ou catarro é expelido do sistema respiratório durante uma tosse. Uma tosse também pode ser classificada com base nas ocorrências tais como quando da ocorrência apenas à noite, que ocorrem tanto durante a noite quanto de dia, ou que ocorrem apenas durante o dia.

[00070] Uma tosse pode ser inicialmente ocasionada por muitos fatores, incluindo sem limitação, asma; bronquite; aspiração ou asfixia; doença do refluxo gastroesofágico (GERD); infecção do trato respiratório pelas bactérias, vírus, ou outros parasitas; inflamação; algumas medicações, tais como, por exemplo, inibidores de ACE; poluição; gotejamento pós nasal; ato de fumar; irritação do nervo vagal; doenças do canal auditivo externo; doença pulmonar, tal como bronquiectasia, fibrose cística, doença pulmonar intersticial e sarcoidose; tumores ou outro câncer nos pulmões; hábito (tosse de hábito); um tic ou outros distúrbios tais como síndrome de Tourette (tosse de tic); e, doenças cardiovasculares tais como insuficiência cardíaca, infartação pulmonar e aneurismo aórtico.

[00071] Onde uma tosse é o resultado de uma infecção do trato respiratório, algumas de tais infecções incluem sem limitação um resfriado, crupe, coqueluche, pneumonia, e tuberculose. A asma é uma causa comum de tosse crônica. Onde uma tosse é o único sintoma da asma (além da hiperresponsividade e reversibilidade brônquica), a asma é chamada asma variante da tosse. A tosse atópica é uma tosse que ocorre em indivíduos que têm uma história familiar de hipersensibilidade alérgica (atopia) e um alto número de eosinófilos no catarro, mas função das vias aéreas normais. Uma tosse psicogênica pode surgir sem um fator iniciador físico, potencialmente

devido a problemas emocionais ou psicológicos. Uma tosse pós-infecciosa, como aqui usada, refere-se a uma tosse que persiste depois que a infecção ou outro fator que inicialmente ocasionou a tosse foram depurados. Uma tosse pós-infecciosa é tipicamente uma tosse não produtiva acompanhada por uma sensação de coceira nos pulmões, peito ou garganta, e pode persistir por semanas depois da remoção do fator iniciador. A causa real da tosse pós-infecciosa pode ser a inflamação devido ao fator iniciador, que por sua vez produz desconforto ou a sensação de coceira, que produz mais tosse. Ironicamente depois, a própria tosse pós-infecciosa serve como a causa da tosse.

[00072] Os aspectos do presente relatório descritivo descrevem, em parte, tratar um indivíduo que sofre de uma condição de tosse. Como aqui usado, o termo “tratar,” refere-se a reduzir ou eliminar em um indivíduo um sintoma clínico de uma condição de tosse; ou retardo ou prevenção em um indivíduo do início de um sintoma clínico de uma condição de tosse. Por exemplo, o termo “tratar” pode significar reduzir um sintoma de uma condição caracterizada por uma condição de tosse, por exemplo, em pelo menos 20 %, pelo menos 25 %, pelo menos 30 %, pelo menos 35 %, pelo menos 40 %, pelo menos 45 %, pelo menos 50 %, pelo menos 55 %, pelo menos 60 %, pelo menos 65 %, pelo menos 70 %, pelo menos 75 %, pelo menos 80 %, pelo menos 85 %, pelo menos 90 %, pelo menos 95 %, ou pelo menos 100 %. Como um outro exemplo, o termo “tratar” pode significar controlar uma tosse tal como, por exemplo, reduzir o número de tosses por período de tempo dado e/ou a severidade da tosse. Os sintomas reais associados com uma condição de tosse são bem conhecidos e podem ser determinados por uma pessoa de habilidade comum na técnica levando-se em conta fatores, incluindo, sem limitação, a localização da condição de tosse, a causa da condição de tosse, a severidade da condição de tosse, e/ou o tecido ou órgão afetados pela condição de tosse. Aqueles de habilidade na técnica

conhecerão os sintomas apropriados ou indicadores associados com um tipo específico de condição de tosse e saberão como determinar se um indivíduo é um candidato para o tratamento como aqui descrito.

[00073] Os sintomas da condição de tosse incluem, sem limitação, tosse, rouquidão, garganta inflamada, dificuldade de respiração, congestão respiratória, constrição respiratória, inflamação respiratória, produção de muco, desfalecimento, insônia, vômito, hemorragia subconjuntiva (olho vermelho), defecação na tosse, urinação na tosse, hérnia abdominal, hérnia pélvica, costochondrite, e fraturas das costelas inferiores. Os sintomas reais associados com uma condição de tosse são bem conhecidos e podem ser determinados por uma pessoa de habilidade comum na técnica levando-se em conta fatores, incluindo, sem limitação, a localização da condição de tosse, a cause da condição de tosse, a severidade da condição de tosse, o tecido ou órgão afetados pela condição de tosse.

[00074] Em uma forma de realização, uma condição de tosse compreende uma condição de tosse aguda.

[00075] Em uma outra forma de realização, uma condição de tosse compreende um condição de tosse subaguda.

[00076] Em uma outra forma de realização, uma condição de tosse compreende uma condição de tosse crônica.

[00077] Em uma outra forma de realização, uma condição de tosse compreende um condição de tosse não produtiva.

[00078] Em uma outra forma de realização, uma condição de tosse compreende um condição de tosse produtiva.

[00079] Em uma outra forma de realização, uma condição de tosse compreende uma tosse associada com uma doença ou distúrbio. Em aspectos desta forma de realização, a doença ou distúrbio incluem uma asma, uma tosse atópica uma bronquite, uma doença do refluxo gastroesofágico (GERD), uma infecção do trato respiratório, uma inflamação, uma medicação, um

poluente, um gotejamento pós-nasal, um evento de fumar, uma irritação do nervo vago, uma doença do canal auditivo externo, uma doença pulmonar, um tumor pulmonar, uma tosse de hábito, um tic, uma síndrome de Tourette, uma doença cardiovascular, uma tosse pós-infecciosa. Em um aspecto desta forma de realização, a doença pulmonar inclui, sem limitação, uma bronquiectasia, uma fibrose cística, uma doença pulmonar intersticial, uma sarcoidose, uma COPD. Em um outro aspecto desta forma de realização, a doença cardiovascular inclui, sem limitação, uma insuficiência cardíaca, uma infartação pulmonar e um aneurismo aórtico. Já em um outro aspecto desta forma de realização, a infecção do trato respiratório inclui, sem limitação, um resfriado, cruce, coqueluche, pneumonia, e tuberculose.

[00080] Uma composição ou composto são administrados a um indivíduo. Um indivíduo é tipicamente um ser humano. Tipicamente, qualquer indivíduo que seja um candidato para um tratamento de condição de tosse convencional é um candidato para o tratamento de uma condição de tosse aqui descrito. A avaliação pré-operatória tipicamente inclui história de rotina e exame físico além de consentimento informado completo que descreve todos os riscos e benefícios relevantes do procedimento.

[00081] Uma composição farmacêutica aqui descrita pode compreender um composto terapêutico em uma quantidade terapêutica eficaz. Como aqui usado, o termo “quantidade eficaz” é sinônimo com “quantidade terapêutica eficaz”, “dose eficaz”, ou “dose terapêutica eficaz” e quando usado em referência ao tratamento de uma condição de tosse refere-se à dose mínima de um composto terapêutico aqui descrito necessário para se obter o efeito terapêutico desejado e inclui uma dose suficiente para reduzir um sintoma associado com uma condição de tosse. A eficácia de um composto terapêutico aqui descrito no tratamento de uma condição de tosse pode ser determinada pela observação de uma melhora em um indivíduo com base em um ou mais sintomas clínicos, e/ou indicadores fisiológicos associados com a

condição de tosse. Uma melhora em uma condição de tosse também pode ser indicada por uma necessidade reduzida para uma terapia concorrente.

[00082] A quantidade eficaz apropriada de um composto terapêutico aqui descrito a ser administrada a um indivíduo para uma condição de tosse particular pode ser determinada por uma pessoa de habilidade comum na técnica levando-se em conta fatores, incluindo, sem limitação, o tipo de condição de tosse, a localização da condição de tosse, a causa da condição de tosse, a severidade da condição de tosse, o grau de alívio desejado, a duração do alívio desejado, o composto terapêutico particular usado, a taxa de excreção do composto terapêutico usado, as farmacodinâmicas do composto terapêutico usado, da natureza dos outros compostos a serem incluídos na composição, a via particular de administração, as características particulares, história e fatores de risco do paciente, tal como, por exemplo, idade, peso, saúde geral e os semelhantes, ou qualquer combinação dos mesmos. Adicionalmente, onde a administração repetida de um composto terapêutico é usado, uma quantidade eficaz de um composto terapêutico dependerá ainda de fatores, incluindo, sem limitação, a frequência de administração, a meia-vida do composto terapêutico, ou qualquer combinação dos mesmos. É conhecido por uma pessoa de habilidade comum na técnica que uma quantidade eficaz de um composto terapêutico aqui descrito pode ser extrapolado de ensaios *in vitro* e estudos de administração *in vivo* usando modelos de animal antes da administração aos seres humanos.

[00083] Amplas variações na quantidade eficaz necessária devem ser esperados em vista das eficiências diferentes das várias vias de administração. Por exemplo, a administração oral de um composto terapêutico aqui descrito no geral seria esperado requerer níveis de dosagem mais altos do que a administração pela inalação. Similarmente, a administração sistêmica de um composto terapêutico aqui descrito seria esperado requerer níveis de dosagem mais altos do que uma administração local. Variações nestes níveis de

dosagem podem ser ajustados usando rotinas empíricas padrão de otimização, que são bem conhecidas por uma pessoa de habilidade comum na técnica. Os níveis e padrões de dosagem terapêutica eficaz precisos são preferivelmente determinados pelo médico atendente em consideração aos fatores identificados acima. Uma pessoa habilitada na técnica reconhecerá que a condição do indivíduo pode ser monitorada por todo o curso de terapia e que a quantidade eficaz de um composto terapêutico aqui descrito que é administrada pode ser ajustada consequentemente.

[00084] Em aspectos desta forma de realização, uma quantidade terapêutica eficaz de um composto terapêutico aqui descrito reduz um sintoma associado com uma condição de tosse, por exemplo, em pelo menos 10 %, pelo menos 15 %, pelo menos 20 %, pelo menos 25 %, pelo menos 30 %, pelo menos 35 %, pelo menos 40 %, pelo menos 45 %, pelo menos 50 %, pelo menos 55 %, pelo menos 60 %, pelo menos 65 %, pelo menos 70 %, pelo menos 75 %, pelo menos 80 %, pelo menos 85 %, pelo menos 90 %, pelo menos 95 % ou pelo menos 100 %. Em outros aspectos desta forma de realização, uma quantidade terapêutica eficaz de um composto terapêutico aqui descrito reduz um sintoma associado com uma condição de tosse, por exemplo, em no máximo 10 %, no máximo 15 %, no máximo 20 %, no máximo 25 %, no máximo 30 %, no máximo 35 %, no máximo 40 %, no máximo 45 %, no máximo 50 %, no máximo 55 %, no máximo 60 %, no máximo 65 %, no máximo 70 %, no máximo 75 %, no máximo 80 %, no máximo 85 %, no máximo 90 %, no máximo 95 % ou no máximo 100 %. Já em outros aspectos desta forma de realização, uma quantidade terapêutica eficaz de um composto terapêutico aqui descrito reduz um sintoma associado com uma condição de tosse, por exemplo, em cerca de 10 % a cerca de 100 %, cerca de 10 % a cerca de 90 %, cerca de 10 % a cerca de 80 %, cerca de 10 % a cerca de 70 %, cerca de 10 % a cerca de 60 %, cerca de 10 % a cerca de 50 %, cerca de 10 % a cerca de 40 %, cerca de 20 % a cerca de 100 %, cerca

de 20 % a cerca de 90 %, cerca de 20 % a cerca de 80 %, cerca de 20 % a cerca de 20 %, cerca de 20 % a cerca de 60 %, cerca de 20 % a cerca de 50 %, cerca de 20 % a cerca de 40 %, cerca de 30 % a cerca de 100 %, cerca de 30 % a cerca de 90 %, cerca de 30 % a cerca de 80 %, cerca de 30 % a cerca de 70 %, cerca de 30 % a cerca de 60 %, ou cerca de 30 % a cerca de 50 %.

[00085] Em outros aspectos desta forma de realização, uma quantidade terapêutica eficaz de um composto terapêutico aqui descrito no geral está na faixa de cerca de 0,001 mg/kg/dia a cerca de 100 mg/kg/dia. Em aspectos desta forma de realização, uma quantidade eficaz de um composto terapêutico aqui descrito pode ser, por exemplo, pelo menos 0,001 mg/kg/dia, pelo menos 0,01 mg/kg/dia, pelo menos 0,1 mg/kg/dia, pelo menos 1,0 mg/kg/dia, pelo menos 5,0 mg/kg/dia, pelo menos 10 mg/kg/dia, pelo menos 15 mg/kg/dia, pelo menos 20 mg/kg/dia, pelo menos 25 mg/kg/dia, pelo menos 30 mg/kg/dia, pelo menos 35 mg/kg/dia, pelo menos 40 mg/kg/dia, pelo menos 45 mg/kg/dia, ou pelo menos 50 mg/kg/dia. Em outros aspectos desta forma de realização, uma quantidade eficaz de um composto terapêutico aqui descrito pode estar na faixa de, por exemplo, cerca de 0,001 mg/kg/dia a cerca de 10 mg/kg/dia, cerca de 0,001 mg/kg/dia a cerca de 15 mg/kg/dia, cerca de 0,001 mg/kg/dia a cerca de 20 mg/kg/dia, cerca de 0,001 mg/kg/dia a cerca de 25 mg/kg/dia, cerca de 0,001 mg/kg/dia a cerca de 30 mg/kg/dia, cerca de 0,001 mg/kg/dia a cerca de 35 mg/kg/dia, cerca de 0,001 mg/kg/dia a cerca de 40 mg/kg/dia, cerca de 0,001 mg/kg/dia a cerca de 45 mg/kg/dia, cerca de 0,001 mg/kg/dia a cerca de 50 mg/kg/dia, cerca de 0,001 mg/kg/dia a cerca de 75 mg/kg/dia, ou cerca de 0,001 mg/kg/dia a cerca de 100 mg/kg/dia. Já em outros aspectos desta forma de realização, uma quantidade eficaz de um composto terapêutico aqui descrito pode estar na faixa de, por exemplo, cerca de 0,01 mg/kg/dia a cerca de 10 mg/kg/dia, cerca de 0,01 mg/kg/dia a cerca de 15 mg/kg/dia, cerca de 0,01 mg/kg/dia a cerca de 20 mg/kg/dia, cerca de 0,01 mg/kg/dia a cerca de 25 mg/kg/dia, cerca de 0,01 mg/kg/dia a cerca de

30 mg/kg/dia, cerca de 0,01 mg/kg/dia a cerca de 35 mg/kg/dia, cerca de 0,01 mg/kg/dia a cerca de 40 mg/kg/dia, cerca de 0,01 mg/kg/dia a cerca de 45 mg/kg/dia, cerca de 0,01 mg/kg/dia a cerca de 50 mg/kg/dia, cerca de 0,01 mg/kg/dia a cerca de 75 mg/kg/dia, ou cerca de 0,01 mg/kg/dia a cerca de 100 mg/kg/dia. Ainda em outros aspectos desta forma de realização, uma quantidade eficaz de um composto terapêutico aqui descrito pode estar na faixa de, por exemplo, cerca de 0,1 mg/kg/dia a cerca de 10 mg/kg/dia, cerca de 0,1 mg/kg/dia a cerca de 15 mg/kg/dia, cerca de 0,1 mg/kg/dia a cerca de 20 mg/kg/dia, cerca de 0,1 mg/kg/dia a cerca de 25 mg/kg/dia, cerca de 0,1 mg/kg/dia a cerca de 30 mg/kg/dia, cerca de 0,1 mg/kg/dia a cerca de 35 mg/kg/dia, cerca de 0,1 mg/kg/dia a cerca de 40 mg/kg/dia, cerca de 0,1 mg/kg/dia a cerca de 45 mg/kg/dia, cerca de 0,1 mg/kg/dia a cerca de 50 mg/kg/dia, cerca de 0,1 mg/kg/dia a cerca de 75 mg/kg/dia, ou cerca de 0,1 mg/kg/dia a cerca de 100 mg/kg/dia.

[00086] Em outros aspectos desta forma de realização, uma quantidade eficaz de um composto terapêutico aqui descrito pode estar na faixa de, por exemplo, cerca de 1 mg/kg/dia a cerca de 10 mg/kg/dia, cerca de 1 mg/kg/dia a cerca de 15 mg/kg/dia, cerca de 1 mg/kg/dia a cerca de 20 mg/kg/dia, cerca de 1 mg/kg/dia a cerca de 25 mg/kg/dia, cerca de 1 mg/kg/dia a cerca de 30 mg/kg/dia, cerca de 1 mg/kg/dia a cerca de 35 mg/kg/dia, cerca de 1 mg/kg/dia a cerca de 40 mg/kg/dia, cerca de 1 mg/kg/dia a cerca de 45 mg/kg/dia, cerca de 1 mg/kg/dia a cerca de 50 mg/kg/dia, cerca de 1 mg/kg/dia a cerca de 75 mg/kg/dia, ou cerca de 1 mg/kg/dia a cerca de 100 mg/kg/dia. Já em outros aspectos desta forma de realização, uma quantidade eficaz de um composto terapêutico aqui descrito pode estar na faixa de, por exemplo, cerca de 5 mg/kg/dia a cerca de 10 mg/kg/dia, cerca de 5 mg/kg/dia a cerca de 15 mg/kg/dia, cerca de 5 mg/kg/dia a cerca de 20 mg/kg/dia, cerca de 5 mg/kg/dia a cerca de 25 mg/kg/dia, cerca de 5 mg/kg/dia a cerca de 30 mg/kg/dia, cerca de 5 mg/kg/dia a cerca de 35 mg/kg/dia, cerca de 5

mg/kg/dia a cerca de 40 mg/kg/dia, cerca de 5 mg/kg/dia a cerca de 45 mg/kg/dia, cerca de 5 mg/kg/dia a cerca de 50 mg/kg/dia, cerca de 5 mg/kg/dia a cerca de 75 mg/kg/dia, ou cerca de 5 mg/kg/dia a cerca de 100 mg/kg/dia.

[00087] Em outros aspectos desta forma de realização, uma quantidade terapêutica eficaz de um composto terapêutico aqui descrito no geral está na faixa de cerca de 1 mg/dia a cerca de 3.000 mg/dia. Em aspectos desta forma de realização, uma quantidade eficaz de um composto terapêutico aqui descrito pode ser, por exemplo, pelo menos 50 mg/dia, pelo menos 100 mg/dia, pelo menos 150 mg/dia, pelo menos 200 mg/dia, pelo menos 250 mg/dia, pelo menos 300 mg/dia, pelo menos 350 mg/dia, pelo menos 400 mg/dia, pelo menos 450 mg/dia, pelo menos 500 mg/dia, pelo menos 550 mg/dia, pelo menos 600 mg/dia, pelo menos 650 mg/dia, pelo menos 700 mg/dia, pelo menos 750 mg/dia, pelo menos 800 mg/dia, pelo menos 850 mg/dia, pelo menos 900 mg/dia, pelo menos 950 mg/dia, pelo menos 1.000 mg/dia, pelo menos 1,50 mg/dia, pelo menos 1.100 mg/dia, pelo menos 1.150 mg/dia, pelo menos 1.200 mg/dia, pelo menos 1.250 mg/dia, pelo menos 1.300 mg/dia, pelo menos 1.350 mg/dia, pelo menos 1.400 mg/dia, pelo menos 1.450 mg/dia, pelo menos 1.500 mg/dia, pelo menos 1.600 mg/dia, pelo menos 1.700 mg/dia, pelo menos 1.800 mg/dia, pelo menos 1.900 mg/dia, pelo menos 2.000 mg/dia, pelo menos 2.100 mg/dia, pelo menos 2.200 mg/dia, pelo menos 2.300 mg/dia, pelo menos 2.400 mg/dia, pelo menos 2.500 mg/dia, pelo menos 2.600 mg/dia, pelo menos 2.700 mg/dia, pelo menos 2.800 mg/dia, pelo menos 2.900 mg/dia, ou pelo menos 3.000 mg/dia. Já em outros aspectos desta forma de realização, uma quantidade eficaz de um composto terapêutico aqui descrito pode estar entre, por exemplo, cerca de 50 mg/dia a cerca de 1.000 mg/dia, cerca de 100 mg/dia a cerca de 1.000 mg/dia, cerca de 150 mg/dia a cerca de 1.000 mg/dia, cerca de 200 mg/dia a cerca de 1.000 mg/dia, cerca de 250 mg/dia a cerca de 1.000

mg/dia, cerca de 300 mg/dia a cerca de 1.000 mg/dia, cerca de 350 mg/dia a cerca de 1.000 mg/dia, cerca de 400 mg/dia a cerca de 1.000 mg/dia, cerca de 450 mg/dia a cerca de 1.000 mg/dia, cerca de 500 mg/dia a cerca de 1.000 mg/dia, cerca de 50 mg/dia a cerca de 1.500 mg/dia, cerca de 100 mg/dia a cerca de 1.500 mg/dia, cerca de 150 mg/dia a cerca de 1.500 mg/dia, cerca de 200 mg/dia a cerca de 1.500 mg/dia, cerca de 250 mg/dia a cerca de 1.500 mg/dia, cerca de 300 mg/dia a cerca de 1.500 mg/dia, cerca de 350 mg/dia a cerca de 1.500 mg/dia, cerca de 400 mg/dia a cerca de 1.500 mg/dia, cerca de 450 mg/dia a cerca de 1.500 mg/dia, cerca de 500 mg/dia a cerca de 1.500 mg/dia, cerca de 1.000 mg/dia a cerca de 3.000 mg/dia, cerca de 1.100 mg/dia a cerca de 3.000 mg/dia, cerca de 1.200 mg/dia a cerca de 3.000 mg/dia, cerca de 1.3000 mg/dia a cerca de 3.000 mg/dia, cerca de 1.400 mg/dia a cerca de 3.000 mg/dia, cerca de 1.500 mg/dia a cerca de 3.000 mg/dia, cerca de 1.600 mg/dia a cerca de 3.000 mg/dia, cerca de 1.700 mg/dia a cerca de 3.000 mg/dia, cerca de 1.800 mg/dia a cerca de 3.000 mg/dia, cerca de 1.900 mg/dia a cerca de 3.000 mg/dia, ou cerca de 2.000 mg/dia a cerca de 3.000 mg/dia.

[00088] Em outros aspectos desta forma de realização, uma quantidade terapêutica eficaz de uma metilxantina aqui descrita no geral está na faixa de cerca de 0,001 mg/kg/dia a cerca de 100 mg/kg/dia. Em aspectos desta forma de realização, uma quantidade eficaz de uma metilxantina aqui descrita pode ser, por exemplo, pelo menos 0,001 mg/kg/dia, pelo menos 0,01 mg/kg/dia, pelo menos 0,1 mg/kg/dia, pelo menos 1,0 mg/kg/dia, pelo menos 5,0 mg/kg/dia, pelo menos 10 mg/kg/dia, pelo menos 15 mg/kg/dia, pelo menos 20 mg/kg/dia, pelo menos 25 mg/kg/dia, pelo menos 30 mg/kg/dia, pelo menos 35 mg/kg/dia, pelo menos 40 mg/kg/dia, pelo menos 45 mg/kg/dia, ou pelo menos 50 mg/kg/dia. Em outros aspectos desta forma de realização, uma quantidade eficaz de uma metilxantina aqui descrita pode estar na faixa de, por exemplo, cerca de 0,001 mg/kg/dia a cerca de 10 mg/kg/dia, cerca de 0,001 mg/kg/dia a cerca de 15 mg/kg/dia, cerca de 0,001 mg/kg/dia a cerca de

20 mg/kg/dia, cerca de 0,001 mg/kg/dia a cerca de 25 mg/kg/dia, cerca de 0,001 mg/kg/dia a cerca de 30 mg/kg/dia, cerca de 0,001 mg/kg/dia a cerca de 35 mg/kg/dia, cerca de 0,001 mg/kg/dia a cerca de 40 mg/kg/dia, cerca de 0,001 mg/kg/dia a cerca de 45 mg/kg/dia, cerca de 0,001 mg/kg/dia a cerca de 50 mg/kg/dia, cerca de 0,001 mg/kg/dia a cerca de 75 mg/kg/dia, ou cerca de 0,001 mg/kg/dia a cerca de 100 mg/kg/dia. Já em outros aspectos desta forma de realização, uma quantidade eficaz de uma metilxantina aqui descrita pode estar na faixa de, por exemplo, cerca de 0,01 mg/kg/dia a cerca de 10 mg/kg/dia, cerca de 0,01 mg/kg/dia a cerca de 15 mg/kg/dia, cerca de 0,01 mg/kg/dia a cerca de 20 mg/kg/dia, cerca de 0,01 mg/kg/dia a cerca de 25 mg/kg/dia, cerca de 0,01 mg/kg/dia a cerca de 30 mg/kg/dia, cerca de 0,01 mg/kg/dia a cerca de 35 mg/kg/dia, cerca de 0,01 mg/kg/dia a cerca de 40 mg/kg/dia, cerca de 0,01 mg/kg/dia a cerca de 45 mg/kg/dia, cerca de 0,01 mg/kg/dia a cerca de 50 mg/kg/dia, cerca de 0,01 mg/kg/dia a cerca de 75 mg/kg/dia, ou cerca de 0,01 mg/kg/dia a cerca de 100 mg/kg/dia. Ainda em outros aspectos desta forma de realização, uma quantidade eficaz de uma metilxantina aqui descrita pode estar na faixa de, por exemplo, cerca de 0,1 mg/kg/dia a cerca de 10 mg/kg/dia, cerca de 0,1 mg/kg/dia a cerca de 15 mg/kg/dia, cerca de 0,1 mg/kg/dia a cerca de 20 mg/kg/dia, cerca de 0,1 mg/kg/dia a cerca de 25 mg/kg/dia, cerca de 0,1 mg/kg/dia a cerca de 30 mg/kg/dia, cerca de 0,1 mg/kg/dia a cerca de 35 mg/kg/dia, cerca de 0,1 mg/kg/dia a cerca de 40 mg/kg/dia, cerca de 0,1 mg/kg/dia a cerca de 45 mg/kg/dia, cerca de 0,1 mg/kg/dia a cerca de 50 mg/kg/dia, cerca de 0,1 mg/kg/dia a cerca de 75 mg/kg/dia, ou cerca de 0,1 mg/kg/dia a cerca de 100 mg/kg/dia.

[00089] Em outros aspectos desta forma de realização, uma quantidade eficaz de uma metilxantina aqui descrita pode estar na faixa de, por exemplo, cerca de 1 mg/kg/dia a cerca de 10 mg/kg/dia, cerca de 1 mg/kg/dia a cerca de 15 mg/kg/dia, cerca de 1 mg/kg/dia a cerca de 20 mg/kg/dia, cerca de 1

mg/kg/dia a cerca de 25 mg/kg/dia, cerca de 1 mg/kg/dia a cerca de 30 mg/kg/dia, cerca de 1 mg/kg/dia a cerca de 35 mg/kg/dia, cerca de 1 mg/kg/dia a cerca de 40 mg/kg/dia, cerca de 1 mg/kg/dia a cerca de 45 mg/kg/dia, cerca de 1 mg/kg/dia a cerca de 50 mg/kg/dia, cerca de 1 mg/kg/dia a cerca de 75 mg/kg/dia, ou cerca de 1 mg/kg/dia a cerca de 100 mg/kg/dia. Já em outros aspectos desta forma de realização, uma quantidade eficaz de uma metilxantina aqui descrita pode estar na faixa de, por exemplo, cerca de 5 mg/kg/dia a cerca de 10 mg/kg/dia, cerca de 5 mg/kg/dia a cerca de 15 mg/kg/dia, cerca de 5 mg/kg/dia a cerca de 20 mg/kg/dia, cerca de 5 mg/kg/dia a cerca de 25 mg/kg/dia, cerca de 5 mg/kg/dia a cerca de 30 mg/kg/dia, cerca de 5 mg/kg/dia a cerca de 35 mg/kg/dia, cerca de 5 mg/kg/dia a cerca de 40 mg/kg/dia, cerca de 5 mg/kg/dia a cerca de 45 mg/kg/dia, cerca de 5 mg/kg/dia a cerca de 50 mg/kg/dia, cerca de 5 mg/kg/dia a cerca de 75 mg/kg/dia, ou cerca de 5 mg/kg/dia a cerca de 100 mg/kg/dia.

[00090] Em outros aspectos desta forma de realização, uma quantidade terapêutica eficaz de uma metilxantina aqui descrita no geral está na faixa de cerca de 1 mg/dia a cerca de 3.000 mg/dia. Em aspectos desta forma de realização, uma quantidade eficaz de uma metilxantina aqui descrita pode ser, por exemplo, pelo menos 50 mg/dia, pelo menos 100 mg/dia, pelo menos 150 mg/dia, pelo menos 200 mg/dia, pelo menos 250 mg/dia, pelo menos 300 mg/dia, pelo menos 350 mg/dia, pelo menos 400 mg/dia, pelo menos 450 mg/dia, pelo menos 500 mg/dia, pelo menos 550 mg/dia, pelo menos 600 mg/dia, pelo menos 650 mg/dia, pelo menos 700 mg/dia, pelo menos 750 mg/dia, pelo menos 800 mg/dia, pelo menos 850 mg/dia, pelo menos 900 mg/dia, pelo menos 950 mg/dia, pelo menos 1.000 mg/dia, pelo menos 1,50 mg/dia, pelo menos 1.100 mg/dia, pelo menos 1.150 mg/dia, pelo menos 1.200 mg/dia, pelo menos 1.250 mg/dia, pelo menos 1.300 mg/dia, pelo menos 1.350 mg/dia, pelo menos 1.400 mg/dia, pelo menos 1.450 mg/dia,

pelo menos 1.500 mg/dia, pelo menos 1.600 mg/dia, pelo menos 1.700 mg/dia, pelo menos 1.800 mg/dia, pelo menos 1.900 mg/dia, pelo menos 2.000 mg/dia, pelo menos 2.100 mg/dia, pelo menos 2.200 mg/dia, pelo menos 2.300 mg/dia, pelo menos 2.400 mg/dia, pelo menos 2.500 mg/dia, pelo menos 2.600 mg/dia, pelo menos 2.700 mg/dia, pelo menos 2.800 mg/dia, pelo menos 2.900 mg/dia, ou pelo menos 3.000 mg/dia. Já em outros aspectos desta forma de realização, uma quantidade eficaz de uma metilxantina aqui descrita pode estar entre, por exemplo, cerca de 50 mg/dia a cerca de 1.000 mg/dia, cerca de 100 mg/dia a cerca de 1.000 mg/dia, cerca de 150 mg/dia a cerca de 1.000 mg/dia, cerca de 200 mg/dia a cerca de 1.000 mg/dia, cerca de 250 mg/dia a cerca de 1.000 mg/dia, cerca de 300 mg/dia a cerca de 1.000 mg/dia, cerca de 350 mg/dia a cerca de 1.000 mg/dia, cerca de 400 mg/dia a cerca de 1.000 mg/dia, cerca de 450 mg/dia a cerca de 1.000 mg/dia, cerca de 500 mg/dia a cerca de 1.000 mg/dia, cerca de 50 mg/dia a cerca de 1.500 mg/dia, cerca de 100 mg/dia a cerca de 1.500 mg/dia, cerca de 150 mg/dia a cerca de 1.500 mg/dia, cerca de 200 mg/dia a cerca de 1.500 mg/dia, cerca de 250 mg/dia a cerca de 1.500 mg/dia, cerca de 300 mg/dia a cerca de 1.500 mg/dia, cerca de 350 mg/dia a cerca de 1.500 mg/dia, cerca de 400 mg/dia a cerca de 1.500 mg/dia, cerca de 450 mg/dia a cerca de 1.500 mg/dia, cerca de 500 mg/dia a cerca de 1.500 mg/dia, cerca de 1.000 mg/dia a cerca de 3.000 mg/dia, cerca de 1.100 mg/dia a cerca de 3.000 mg/dia, cerca de 1.200 mg/dia a cerca de 3.000 mg/dia, cerca de 1.300 mg/dia a cerca de 3.000 mg/dia, cerca de 1.400 mg/dia a cerca de 3.000 mg/dia, cerca de 1.500 mg/dia a cerca de 3.000 mg/dia, cerca de 1.600 mg/dia a cerca de 3.000 mg/dia, cerca de 1.700 mg/dia a cerca de 3.000 mg/dia, cerca de 1.800 mg/dia a cerca de 3.000 mg/dia, cerca de 1.900 mg/dia a cerca de 3.000 mg/dia, ou cerca de 2.000 mg/dia a cerca de 3.000 mg/dia.

[00091] Em aspectos desta forma de realização, em conjunção com uma metilxantina, uma quantidade terapêutica eficaz de um antitussivo não

opiato aqui descrita no geral está na faixa de cerca de 0,01 mg/kg/dia a cerca de 50 mg/kg/dia. Em outros aspectos desta forma de realização, em conjunção com uma metilxantina, uma quantidade eficaz de um antitussivo não opiato aqui descrita pode ser, por exemplo, pelo menos 0,01 mg/kg/dia, pelo menos 0,025 mg/kg/dia, pelo menos 0,05 mg/kg/dia, pelo menos 0,075 mg/kg/dia, pelo menos 0,1 mg/kg/dia, pelo menos 0,25 mg/kg/dia, pelo menos 0,5 mg/kg/dia, pelo menos 0,75 mg/kg/dia, pelo menos 1,0 mg/kg/dia, pelo menos 2,5 mg/kg/dia, pelo menos 5,0 mg/kg/dia, pelo menos 7,5 mg/kg/dia, pelo menos 10 mg/kg/dia, pelo menos 25 mg/kg/dia, ou pelo menos 50 mg/kg/dia. Já em outros aspectos desta forma de realização, em conjunção com uma metilxantina, uma quantidade eficaz de um antitussivo não opiato aqui descrita pode ser, por exemplo, pelo menos 0,1 mg/kg/dia, pelo menos 0,2 mg/kg/dia, pelo menos 0,3 mg/kg/dia, pelo menos 0,4 mg/kg/dia, pelo menos 0,5 mg/kg/dia, pelo menos 0,6 mg/kg/dia, pelo menos 0,7 mg/kg/dia, pelo menos 0,8 mg/kg/dia, pelo menos 0,9 mg/kg/dia, pelo menos 1,0 mg/kg/dia, pelo menos 1,25 mg/kg/dia, pelo menos 1,5 mg/kg/dia, pelo menos 1,75 mg/kg/dia, pelo menos 2,0 mg/kg/dia, pelo menos 2,25 mg/kg/dia, pelo menos 2,5 mg/kg/dia, pelo menos 2,75 mg/kg/dia, pelo menos 3,0 mg/kg/dia, pelo menos 3,25 mg/kg/dia, pelo menos 3,5 mg/kg/dia, pelo menos 3,75 mg/kg/dia, pelo menos 4,0 mg/kg/dia, pelo menos 4,25 mg/kg/dia, pelo menos 4,5 mg/kg/dia, pelo menos 4,75 mg/kg/dia, ou pelo menos 5,0 mg/kg/dia. Já em outros aspectos desta forma de realização, em conjunção com uma metilxantina, uma quantidade eficaz de um antitussivo não opiato aqui descrita pode ser, por exemplo, de cerca de 0,01 mg/kg/dia a cerca de 0,1 mg/kg/dia, cerca de 0,01 mg/kg/dia a cerca de 0,5 mg/kg/dia, cerca de 0,01 mg/kg/dia a cerca de 1 mg/kg/dia, cerca de 0,01 mg/kg/dia a cerca de 5 mg/kg/dia, cerca de 0,01 mg/kg/dia a cerca de 10 mg/kg/dia, cerca de 0,1 mg/kg/dia a cerca de 0,1 mg/kg/dia, cerca de 0,1 mg/kg/dia a cerca de 0,5 mg/kg/dia, cerca de 0,1 mg/kg/dia a cerca de 1 mg/kg/dia, cerca de 0,1

mg/kg/dia a cerca de 5 mg/kg/dia, ou cerca de 0,1 mg/kg/dia a cerca de 10 mg/kg/dia.

[00092] Em aspectos desta forma de realização, em conjunção com uma metilxantina, uma quantidade terapêutica eficaz de um antitussivo não opiato aqui descrita no geral está na faixa de cerca de 1 mg/dia a cerca de 500 mg/dia. Em outros aspectos desta forma de realização, em conjunção com uma metilxantina, uma quantidade eficaz de um antitussivo não opiato aqui descrita pode ser, por exemplo, pelo menos 1 mg/dia, pelo menos 5 mg/dia, pelo menos 10 mg/dia, pelo menos 25 mg/dia, pelo menos 50 mg/dia, pelo menos 75 mg/dia, pelo menos 100 mg/dia, pelo menos 150 mg/dia, pelo menos 200 mg/dia, pelo menos 250 mg/dia, pelo menos 300 mg/dia, pelo menos 350 mg/dia, pelo menos 400 mg/dia, pelo menos 450 mg/dia, ou pelo menos 500 mg/dia. Já em outros aspectos desta forma de realização, em conjunção com uma metilxantina, uma quantidade eficaz de um antitussivo não opiato aqui descrita pode ser, por exemplo, de cerca de 1 mg/dia a cerca de 100 mg/dia, cerca de 1 mg/dia a cerca de 150 mg/dia, cerca de 1 mg/dia a cerca de 200 mg/dia, cerca de 1 mg/dia a cerca de 250 mg/dia, cerca de 1 mg/dia a cerca de 300 mg/dia, cerca de 1 mg/dia a cerca de 350 mg/dia, cerca de 1 mg/dia a cerca de 400 mg/dia, cerca de 1 mg/dia a cerca de 450 mg/dia, cerca de 1 mg/dia a cerca de 500 mg/dia, cerca de 10 mg/dia a cerca de 100 mg/dia, cerca de 10 mg/dia a cerca de 150 mg/dia, cerca de 10 mg/dia a cerca de 200 mg/dia, cerca de 10 mg/dia a cerca de 250 mg/dia, cerca de 10 mg/dia a cerca de 300 mg/dia, cerca de 10 mg/dia a cerca de 350 mg/dia, cerca de 10 mg/dia a cerca de 400 mg/dia, cerca de 10 mg/dia a cerca de 450 mg/dia, ou cerca de 10 mg/dia a cerca de 500 mg/dia.

[00093] Em aspectos desta forma de realização, em conjunção com uma metilxantina, uma quantidade terapêutica eficaz de um antitussivo de opiato aqui descrita no geral está na faixa de cerca de 0,01 mg/kg/dia a cerca de 10 mg/kg/dia. Em outros aspectos desta forma de realização, em conjunção

com uma metilxantina, uma quantidade eficaz de um antitussivo de opiato aqui descrita pode ser, por exemplo, pelo menos 0,01 mg/kg/dia, pelo menos 0,025 mg/kg/dia, pelo menos 0,05 mg/kg/dia, pelo menos 0,075 mg/kg/dia, pelo menos 0,1 mg/kg/dia, pelo menos 0,25 mg/kg/dia, pelo menos 0,5 mg/kg/dia, pelo menos 0,75 mg/kg/dia, pelo menos 1,0 mg/kg/dia, pelo menos 2,5 mg/kg/dia, pelo menos 5,0 mg/kg/dia, pelo menos 7,5 mg/kg/dia, ou pelo menos 10 mg/kg/dia. Já em outros aspectos desta forma de realização, em conjunção com uma metilxantina, uma quantidade eficaz de um antitussivo de opiato aqui descrita pode ser, por exemplo, de cerca de 0,01 mg/kg/dia a cerca de 0,1 mg/kg/dia, cerca de 0,01 mg/kg/dia a cerca de 0,5 mg/kg/dia, cerca de 0,01 mg/kg/dia a cerca de 1 mg/kg/dia, cerca de 0,01 mg/kg/dia a cerca de 5 mg/kg/dia, cerca de 0,01 mg/kg/dia a cerca de 10 mg/kg/dia, cerca de 0,1 mg/kg/dia a cerca de 0,1 mg/kg/dia, cerca de 0,1 mg/kg/dia a cerca de 0,5 mg/kg/dia, cerca de 0,1 mg/kg/dia a cerca de 1 mg/kg/dia, cerca de 0,1 mg/kg/dia a cerca de 5 mg/kg/dia, ou cerca de 0,1 mg/kg/dia a cerca de 10 mg/kg/dia.

[00094] Em aspectos desta forma de realização, em conjunção com uma metilxantina, uma quantidade terapêutica eficaz de um antitussivo de opiato aqui descrita no geral está na faixa de cerca de 0,1 mg/dia a cerca de 100 mg/dia. Em outros aspectos desta forma de realização, em conjunção com uma metilxantina, uma quantidade eficaz de um antitussivo de opiato aqui descrita pode ser, por exemplo, pelo menos 0,1 mg/dia, pelo menos 0,5 mg/dia, pelo menos 1 mg/dia, pelo menos 5 mg/dia, pelo menos 10 mg/dia, pelo menos 20 mg/dia, pelo menos 30 mg/dia, pelo menos 40 mg/dia, pelo menos 50 mg/dia, pelo menos 60 mg/dia, pelo menos 70 mg/dia, pelo menos 80 mg/dia, pelo menos 90 mg/dia, ou pelo menos 100 mg/dia. Já em outros aspectos desta forma de realização, em conjunção com uma metilxantina, uma quantidade eficaz de um antitussivo de opiato aqui descrita pode ser, por exemplo, de cerca de 0,1 mg/dia a cerca de 10 mg/dia, cerca de 0,1 mg/dia a

cerca de 20 mg/dia, cerca de 0,1 mg/dia a cerca de 40 mg/dia, cerca de 0,1 mg/dia a cerca de 60 mg/dia, cerca de 0,1 mg/dia a cerca de 80 mg/dia, cerca de 0,1 mg/dia a cerca de 100 mg/dia, cerca de 1 mg/dia a cerca de 10 mg/dia, cerca de 1 mg/dia a cerca de 20 mg/dia, cerca de 1 mg/dia a cerca de 40 mg/dia, cerca de 1 mg/dia a cerca de 60 mg/dia, cerca de 1 mg/dia a cerca de 80 mg/dia, cerca de 1 mg/dia a cerca de 100 mg/dia, cerca de 2,5 mg/dia a cerca de 10 mg/dia, cerca de 2,5 mg/dia a cerca de 20 mg/dia, cerca de 2,5 mg/dia a cerca de 40 mg/dia, cerca de 2,5 mg/dia a cerca de 60 mg/dia, cerca de 2,5 mg/dia a cerca de 80 mg/dia, ou cerca de 2,5 mg/dia a cerca de 100 mg/dia.

[00095] Em outros aspectos desta forma de realização, em conjunção com uma metilxantina, uma quantidade terapêutica eficaz de um descongestionante, um expectorante, e/ou um agente mucolítico aqui descrita no geral está na faixa de cerca de 0,001 mg/kg/dia a cerca de 100 mg/kg/dia. Em aspectos desta forma de realização, em conjunção com uma metilxantina, uma quantidade terapêutica eficaz de um descongestionante, um expectorante, e/ou um agente mucolítico aqui descrita pode ser, por exemplo, pelo menos 0,001 mg/kg/dia, pelo menos 0,01 mg/kg/dia, pelo menos 0,1 mg/kg/dia, pelo menos 1,0 mg/kg/dia, pelo menos 5,0 mg/kg/dia, pelo menos 10 mg/kg/dia, pelo menos 15 mg/kg/dia, pelo menos 20 mg/kg/dia, pelo menos 25 mg/kg/dia, pelo menos 30 mg/kg/dia, pelo menos 35 mg/kg/dia, pelo menos 40 mg/kg/dia, pelo menos 45 mg/kg/dia, ou pelo menos 50 mg/kg/dia. Em outros aspectos desta forma de realização, em conjunção com uma metilxantina, uma quantidade terapêutica eficaz de um descongestionante, um expectorante, e/ou um agente mucolítico aqui descrita pode estar na faixa de, por exemplo, cerca de 0,001 mg/kg/dia a cerca de 10 mg/kg/dia, cerca de 0,001 mg/kg/dia a cerca de 15 mg/kg/dia, cerca de 0,001 mg/kg/dia a cerca de 20 mg/kg/dia, cerca de 0,001 mg/kg/dia a cerca de 25 mg/kg/dia, cerca de 0,001 mg/kg/dia a cerca de 30 mg/kg/dia, cerca de 0,001 mg/kg/dia a cerca de

35 mg/kg/dia, cerca de 0,001 mg/kg/dia a cerca de 40 mg/kg/dia, cerca de 0,001 mg/kg/dia a cerca de 45 mg/kg/dia, cerca de 0,001 mg/kg/dia a cerca de 50 mg/kg/dia, cerca de 0,001 mg/kg/dia a cerca de 75 mg/kg/dia, ou cerca de 0,001 mg/kg/dia a cerca de 100 mg/kg/dia. Já em outros aspectos desta forma de realização, em conjunção com uma metilxantina, uma quantidade terapêutica eficaz de um descongestionante, um expectorante, e/ou um agente mucolítico aqui descrita pode estar na faixa de, por exemplo, cerca de 0,01 mg/kg/dia a cerca de 10 mg/kg/dia, cerca de 0,01 mg/kg/dia a cerca de 15 mg/kg/dia, cerca de 0,01 mg/kg/dia a cerca de 20 mg/kg/dia, cerca de 0,01 mg/kg/dia a cerca de 25 mg/kg/dia, cerca de 0,01 mg/kg/dia a cerca de 30 mg/kg/dia, cerca de 0,01 mg/kg/dia a cerca de 35 mg/kg/dia, cerca de 0,01 mg/kg/dia a cerca de 40 mg/kg/dia, cerca de 0,01 mg/kg/dia a cerca de 45 mg/kg/dia, cerca de 0,01 mg/kg/dia a cerca de 50 mg/kg/dia, cerca de 0,01 mg/kg/dia a cerca de 75 mg/kg/dia, ou cerca de 0,01 mg/kg/dia a cerca de 100 mg/kg/dia. Ainda em outros aspectos desta forma de realização, em conjunção com uma metilxantina, uma quantidade terapêutica eficaz de um descongestionante, um expectorante, e/ou um agente mucolítico aqui descrita pode estar na faixa de, por exemplo, cerca de 0,1 mg/kg/dia a cerca de 10 mg/kg/dia, cerca de 0,1 mg/kg/dia a cerca de 15 mg/kg/dia, cerca de 0,1 mg/kg/dia a cerca de 20 mg/kg/dia, cerca de 0,1 mg/kg/dia a cerca de 25 mg/kg/dia, cerca de 0,1 mg/kg/dia a cerca de 30 mg/kg/dia, cerca de 0,1 mg/kg/dia a cerca de 35 mg/kg/dia, cerca de 0,1 mg/kg/dia a cerca de 40 mg/kg/dia, cerca de 0,1 mg/kg/dia a cerca de 45 mg/kg/dia, cerca de 0,1 mg/kg/dia a cerca de 50 mg/kg/dia, cerca de 0,1 mg/kg/dia a cerca de 75 mg/kg/dia, ou cerca de 0,1 mg/kg/dia a cerca de 100 mg/kg/dia.

[00096] Em outros aspectos desta forma de realização, em conjunção com uma metilxantina, uma quantidade terapêutica eficaz de um descongestionante, um expectorante, e/ou um agente mucolítico aqui descrita pode estar na faixa de, por exemplo, cerca de 1 mg/kg/dia a cerca de 10

mg/kg/dia, cerca de 1 mg/kg/dia a cerca de 15 mg/kg/dia, cerca de 1 mg/kg/dia a cerca de 20 mg/kg/dia, cerca de 1 mg/kg/dia a cerca de 25 mg/kg/dia, cerca de 1 mg/kg/dia a cerca de 30 mg/kg/dia, cerca de 1 mg/kg/dia a cerca de 35 mg/kg/dia, cerca de 1 mg/kg/dia a cerca de 40 mg/kg/dia, cerca de 1 mg/kg/dia a cerca de 45 mg/kg/dia, cerca de 1 mg/kg/dia a cerca de 50 mg/kg/dia, cerca de 1 mg/kg/dia a cerca de 75 mg/kg/dia, ou cerca de 1 mg/kg/dia a cerca de 100 mg/kg/dia. Já em outros aspectos desta forma de realização, em conjunção com uma metilxantina, uma quantidade terapêutica eficaz de um descongestionante, um expectorante, e/ou um agente mucolítico aqui descrita pode estar na faixa de, por exemplo, cerca de 5 mg/kg/dia a cerca de 10 mg/kg/dia, cerca de 5 mg/kg/dia a cerca de 15 mg/kg/dia, cerca de 5 mg/kg/dia a cerca de 20 mg/kg/dia, cerca de 5 mg/kg/dia a cerca de 25 mg/kg/dia, cerca de 5 mg/kg/dia a cerca de 30 mg/kg/dia, cerca de 5 mg/kg/dia a cerca de 35 mg/kg/dia, cerca de 5 mg/kg/dia a cerca de 40 mg/kg/dia, cerca de 5 mg/kg/dia a cerca de 45 mg/kg/dia, cerca de 5 mg/kg/dia a cerca de 50 mg/kg/dia, cerca de 5 mg/kg/dia a cerca de 75 mg/kg/dia, ou cerca de 5 mg/kg/dia a cerca de 100 mg/kg/dia.

[00097] Em aspectos desta forma de realização, em conjunção com uma metilxantina, uma quantidade terapêutica eficaz de um descongestionante, um expectorante, e/ou um agente mucolítico aqui descrita no geral está na faixa de cerca de 1 mg/dia a cerca de 6.000 mg/dia. Em outros aspectos desta forma de realização, em conjunção com uma metilxantina, uma quantidade terapêutica eficaz de um descongestionante, um expectorante, e/ou um agente mucolítico aqui descrita pode ser, por exemplo, pelo menos 50 mg/dia, pelo menos 100 mg/dia, pelo menos 150 mg/dia, pelo menos 200 mg/dia, pelo menos 250 mg/dia, pelo menos 300 mg/dia, pelo menos 350 mg/dia, pelo menos 400 mg/dia, pelo menos 450 mg/dia, pelo menos 500 mg/dia, pelo menos 550 mg/dia, pelo menos 600 mg/dia, pelo

menos 650 mg/dia, pelo menos 700 mg/dia, pelo menos 750 mg/dia, pelo menos 800 mg/dia, pelo menos 850 mg/dia, pelo menos 900 mg/dia, pelo menos 950 mg/dia, pelo menos 1.000 mg/dia, pelo menos 1,50 mg/dia, pelo menos 1.100 mg/dia, pelo menos 1.150 mg/dia, pelo menos 1.200 mg/dia, pelo menos 1.250 mg/dia, pelo menos 1.300 mg/dia, pelo menos 1.350 mg/dia, pelo menos 1.400 mg/dia, pelo menos 1.450 mg/dia, pelo menos 1.500 mg/dia, pelo menos 1.600 mg/dia, pelo menos 1.700 mg/dia, pelo menos 1.800 mg/dia, pelo menos 1.900 mg/dia, pelo menos 2.000 mg/dia, pelo menos 2.100 mg/dia, pelo menos 2.200 mg/dia, pelo menos 2.300 mg/dia, pelo menos 2.400 mg/dia, pelo menos 2.500 mg/dia, pelo menos 2.600 mg/dia, pelo menos 2.700 mg/dia, pelo menos 2.800 mg/dia, pelo menos 2.900 mg/dia, pelo menos 3.000 mg/dia, pelo menos 3.500 mg/dia, pelo menos 4.000 mg/dia, pelo menos 4.500 mg/dia, pelo menos 5.000 mg/dia, pelo menos 5.500 mg/dia, ou pelo menos 6.000 mg/dia.

[00098] Já em outros aspectos desta forma de realização, em conjunção com uma metilxantina, uma quantidade terapêutica eficaz de um descongestionante, um expectorante, e/ou um agente mucolítico aqui descrita pode estar entre, por exemplo, cerca de 50 mg/dia a cerca de 1.000 mg/dia, cerca de 100 mg/dia a cerca de 1.000 mg/dia, cerca de 150 mg/dia a cerca de 1.000 mg/dia, cerca de 200 mg/dia a cerca de 1.000 mg/dia, cerca de 250 mg/dia a cerca de 1.000 mg/dia, cerca de 300 mg/dia a cerca de 1.000 mg/dia, cerca de 350 mg/dia a cerca de 1.000 mg/dia, cerca de 400 mg/dia a cerca de 1.000 mg/dia, cerca de 450 mg/dia a cerca de 1.000 mg/dia, cerca de 500 mg/dia a cerca de 1.000 mg/dia, cerca de 50 mg/dia a cerca de 1.500 mg/dia, cerca de 100 mg/dia a cerca de 1.500 mg/dia, cerca de 150 mg/dia a cerca de 1.500 mg/dia, cerca de 200 mg/dia a cerca de 1.500 mg/dia, cerca de 250 mg/dia a cerca de 1.500 mg/dia, cerca de 300 mg/dia a cerca de 1.500 mg/dia, cerca de 350 mg/dia a cerca de 1.500 mg/dia, cerca de 400 mg/dia a cerca de 1.500 mg/dia, cerca de 450 mg/dia a cerca de 1.500 mg/dia, cerca de 500

[illegible]

a cerca de 6.000 mg/dia, cerca de 1.700 mg/dia a cerca de 6.000 mg/dia, cerca de 1.800 mg/dia a cerca de 6.000 mg/dia, cerca de 1.900 mg/dia a cerca de 6.000 mg/dia, cerca de 2.000 mg/dia a cerca de 6.000 mg/dia, cerca de 2.500 mg/dia a cerca de 6.000 mg/dia, cerca de 3.000 mg/dia a cerca de 6.000 mg/dia, cerca de 3.500 mg/dia a cerca de 6.000 mg/dia, cerca de 4.000 mg/dia a cerca de 6.000 mg/dia, cerca de 4.500 mg/dia a cerca de 6.000 mg/dia, ou cerca de 5.000 mg/dia a cerca de 6.000 mg/dia.

[00099] Em aspectos desta forma de realização, em conjunção com uma metilxantina, uma quantidade terapêutica eficaz de uma antihistamina aqui descrita no geral está na faixa de cerca de 0,001 mg/kg/dia a cerca de 50 mg/kg/dia. Em outros aspectos desta forma de realização, em conjunção com uma metilxantina, uma quantidade eficaz de uma antihistamina aqui descrita pode ser, por exemplo, pelo menos 0,001 mg/kg/dia, pelo menos 0,0025 mg/kg/dia, pelo menos 0,005 mg/kg/dia, pelo menos 0,0075 mg/kg/dia, pelo menos 0,01 mg/kg/dia, pelo menos 0,025 mg/kg/dia, pelo menos 0,05 mg/kg/dia, pelo menos 0,075 mg/kg/dia, pelo menos 0,1 mg/kg/dia, pelo menos 0,25 mg/kg/dia, pelo menos 0,5 mg/kg/dia, pelo menos 0,75 mg/kg/dia, pelo menos 1,0 mg/kg/dia, pelo menos 2,5 mg/kg/dia, pelo menos 5,0 mg/kg/dia, pelo menos 7,5 mg/kg/dia, pelo menos 10 mg/kg/dia, pelo menos 25 mg/kg/dia, ou pelo menos 50 mg/kg/dia. Já em outros aspectos desta forma de realização, em conjunção com uma metilxantina, uma quantidade eficaz de uma antihistamina aqui descrita pode ser, por exemplo, pelo menos 0,1 mg/kg/dia, pelo menos 0,2 mg/kg/dia, pelo menos 0,3 mg/kg/dia, pelo menos 0,4 mg/kg/dia, pelo menos 0,5 mg/kg/dia, pelo menos 0,6 mg/kg/dia, pelo menos 0,7 mg/kg/dia, pelo menos 0,8 mg/kg/dia, pelo menos 0,9 mg/kg/dia, pelo menos 1,0 mg/kg/dia, pelo menos 1,25 mg/kg/dia, pelo menos 1,5 mg/kg/dia, pelo menos 1,75 mg/kg/dia, pelo menos 2,0 mg/kg/dia, pelo menos 2,25 mg/kg/dia, pelo menos 2,5 mg/kg/dia, pelo menos 2,75 mg/kg/dia, pelo menos 3,0 mg/kg/dia, pelo menos 3,25

mg/kg/dia, pelo menos 3,5 mg/kg/dia, pelo menos 3,75 mg/kg/dia, pelo menos 4,0 mg/kg/dia, pelo menos 4,25 mg/kg/dia, pelo menos 4,5 mg/kg/dia, pelo menos 4,75 mg/kg/dia, ou pelo menos 5,0 mg/kg/dia. Já em outros aspectos desta forma de realização, em conjunção com uma metilxantina, uma quantidade eficaz de uma antihistamina aqui descrita pode ser, por exemplo, de cerca de 0,001 mg/kg/dia a cerca de 0,1 mg/kg/dia, cerca de 0,001 mg/kg/dia a cerca de 0,5 mg/kg/dia, cerca de 0,001 mg/kg/dia a cerca de 1 mg/kg/dia, cerca de 0,001 mg/kg/dia a cerca de 5 mg/kg/dia, cerca de 0,001 mg/kg/dia a cerca de 10 mg/kg/dia, cerca de 0,01 mg/kg/dia a cerca de 0,1 mg/kg/dia, cerca de 0,01 mg/kg/dia a cerca de 0,5 mg/kg/dia, cerca de 0,01 mg/kg/dia a cerca de 1 mg/kg/dia, cerca de 0,01 mg/kg/dia a cerca de 5 mg/kg/dia, cerca de 0,01 mg/kg/dia a cerca de 10 mg/kg/dia, cerca de 0,1 mg/kg/dia a cerca de 0,1 mg/kg/dia, cerca de 0,1 mg/kg/dia a cerca de 0,5 mg/kg/dia, cerca de 0,1 mg/kg/dia a cerca de 1 mg/kg/dia, cerca de 0,1 mg/kg/dia a cerca de 5 mg/kg/dia, ou cerca de 0,1 mg/kg/dia a cerca de 10 mg/kg/dia.

[000100] Em aspectos desta forma de realização, em conjunção com uma metilxantina, uma quantidade terapêutica eficaz de uma antihistamina aqui descrita no geral está na faixa de cerca de 1 mg/dia a cerca de 500 mg/dia. Em outros aspectos desta forma de realização, em conjunção com uma metilxantina, uma quantidade eficaz de uma antihistamina aqui descrita pode ser, por exemplo, pelo menos 1 mg/dia, pelo menos 5 mg/dia, pelo menos 10 mg/dia, pelo menos 25 mg/dia, pelo menos 50 mg/dia, pelo menos 75 mg/dia, pelo menos 100 mg/dia, pelo menos 150 mg/dia, pelo menos 200 mg/dia, pelo menos 250 mg/dia, pelo menos 300 mg/dia, pelo menos 350 mg/dia, pelo menos 400 mg/dia, pelo menos 450 mg/dia, ou pelo menos 500 mg/dia. Já em outros aspectos desta forma de realização, em conjunção com uma metilxantina, uma quantidade eficaz de uma antihistamina aqui descrita pode ser, por exemplo, de cerca de 1 mg/dia a cerca de 100 mg/dia, cerca de 1

mg/dia a cerca de 150 mg/dia, cerca de 1 mg/dia a cerca de 200 mg/dia, cerca de 1 mg/dia a cerca de 250 mg/dia, cerca de 1 mg/dia a cerca de 300 mg/dia, cerca de 1 mg/dia a cerca de 350 mg/dia, cerca de 1 mg/dia a cerca de 400 mg/dia, cerca de 1 mg/dia a cerca de 450 mg/dia, cerca de 1 mg/dia a cerca de 500 mg/dia, cerca de 10 mg/dia a cerca de 100 mg/dia, cerca de 10 mg/dia a cerca de 150 mg/dia, cerca de 10 mg/dia a cerca de 200 mg/dia, cerca de 10 mg/dia a cerca de 250 mg/dia, cerca de 10 mg/dia a cerca de 300 mg/dia, cerca de 10 mg/dia a cerca de 350 mg/dia, cerca de 10 mg/dia a cerca de 400 mg/dia, cerca de 10 mg/dia a cerca de 450 mg/dia, ou cerca de 10 mg/dia a cerca de 500 mg/dia.

[000101] Em outros aspectos desta forma de realização, em conjunção com uma metilxantina, uma quantidade terapêutica eficaz de um NSAID aqui descrita no geral está na faixa de cerca de 0,001 mg/kg/dia a cerca de 100 mg/kg/dia. Em aspectos desta forma de realização, uma quantidade eficaz de uma metilxantina aqui descrita pode ser, por exemplo, pelo menos 0,001 mg/kg/dia, pelo menos 0,01 mg/kg/dia, pelo menos 0,1 mg/kg/dia, pelo menos 1,0 mg/kg/dia, pelo menos 5,0 mg/kg/dia, pelo menos 10 mg/kg/dia, pelo menos 15 mg/kg/dia, pelo menos 20 mg/kg/dia, pelo menos 25 mg/kg/dia, pelo menos 30 mg/kg/dia, pelo menos 35 mg/kg/dia, pelo menos 40 mg/kg/dia, pelo menos 45 mg/kg/dia, ou pelo menos 50 mg/kg/dia. Em outros aspectos desta forma de realização, em conjunção com uma metilxantina, uma quantidade terapêutica eficaz de um NSAID aqui descrita pode estar na faixa de, por exemplo, cerca de 0,001 mg/kg/dia a cerca de 10 mg/kg/dia, cerca de 0,001 mg/kg/dia a cerca de 15 mg/kg/dia, cerca de 0,001 mg/kg/dia a cerca de 20 mg/kg/dia, cerca de 0,001 mg/kg/dia a cerca de 25 mg/kg/dia, cerca de 0,001 mg/kg/dia a cerca de 30 mg/kg/dia, cerca de 0,001 mg/kg/dia a cerca de 35 mg/kg/dia, cerca de 0,001 mg/kg/dia a cerca de 40 mg/kg/dia, cerca de 0,001 mg/kg/dia a cerca de 45 mg/kg/dia, cerca de 0,001 mg/kg/dia a cerca de 50 mg/kg/dia, cerca de 0,001 mg/kg/dia a cerca de 75

mg/kg/dia, ou cerca de 0,001 mg/kg/dia a cerca de 100 mg/kg/dia. Já em outros aspectos desta forma de realização, em conjunção com uma metilxantina, uma quantidade terapêutica eficaz de um NSAID aqui descrita pode estar na faixa de, por exemplo, cerca de 0,01 mg/kg/dia a cerca de 10 mg/kg/dia, cerca de 0,01 mg/kg/dia a cerca de 15 mg/kg/dia, cerca de 0,01 mg/kg/dia a cerca de 20 mg/kg/dia, cerca de 0,01 mg/kg/dia a cerca de 25 mg/kg/dia, cerca de 0,01 mg/kg/dia a cerca de 30 mg/kg/dia, cerca de 0,01 mg/kg/dia a cerca de 35 mg/kg/dia, cerca de 0,01 mg/kg/dia a cerca de 40 mg/kg/dia, cerca de 0,01 mg/kg/dia a cerca de 45 mg/kg/dia, cerca de 0,01 mg/kg/dia a cerca de 50 mg/kg/dia, cerca de 0,01 mg/kg/dia a cerca de 75 mg/kg/dia, ou cerca de 0,01 mg/kg/dia a cerca de 100 mg/kg/dia. Ainda em outros aspectos desta forma de realização, em conjunção com uma metilxantina, uma quantidade terapêutica eficaz de um NSAID aqui descrita pode estar na faixa de, por exemplo, cerca de 0,1 mg/kg/dia a cerca de 10 mg/kg/dia, cerca de 0,1 mg/kg/dia a cerca de 15 mg/kg/dia, cerca de 0,1 mg/kg/dia a cerca de 20 mg/kg/dia, cerca de 0,1 mg/kg/dia a cerca de 25 mg/kg/dia, cerca de 0,1 mg/kg/dia a cerca de 30 mg/kg/dia, cerca de 0,1 mg/kg/dia a cerca de 35 mg/kg/dia, cerca de 0,1 mg/kg/dia a cerca de 40 mg/kg/dia, cerca de 0,1 mg/kg/dia a cerca de 45 mg/kg/dia, cerca de 0,1 mg/kg/dia a cerca de 50 mg/kg/dia, cerca de 0,1 mg/kg/dia a cerca de 75 mg/kg/dia, ou cerca de 0,1 mg/kg/dia a cerca de 100 mg/kg/dia.

[000102] Em outros aspectos desta forma de realização, em conjunção com uma metilxantina, uma quantidade terapêutica eficaz de um NSAID aqui descrita pode estar na faixa de, por exemplo, cerca de 1 mg/kg/dia a cerca de 10 mg/kg/dia, cerca de 1 mg/kg/dia a cerca de 15 mg/kg/dia, cerca de 1 mg/kg/dia a cerca de 20 mg/kg/dia, cerca de 1 mg/kg/dia a cerca de 25 mg/kg/dia, cerca de 1 mg/kg/dia a cerca de 30 mg/kg/dia, cerca de 1 mg/kg/dia a cerca de 35 mg/kg/dia, cerca de 1 mg/kg/dia a cerca de 40 mg/kg/dia, cerca de 1 mg/kg/dia a cerca de 45 mg/kg/dia, cerca de 1

mg/kg/dia a cerca de 50 mg/kg/dia, cerca de 1 mg/kg/dia a cerca de 75 mg/kg/dia, ou cerca de 1 mg/kg/dia a cerca de 100 mg/kg/dia. Já em outros aspectos desta forma de realização, em conjunção com uma metilxantina, uma quantidade terapêutica eficaz de um NSAID aqui descrita pode estar na faixa de, por exemplo, cerca de 5 mg/kg/dia a cerca de 10 mg/kg/dia, cerca de 5 mg/kg/dia a cerca de 15 mg/kg/dia, cerca de 5 mg/kg/dia a cerca de 20 mg/kg/dia, cerca de 5 mg/kg/dia a cerca de 25 mg/kg/dia, cerca de 5 mg/kg/dia a cerca de 30 mg/kg/dia, cerca de 5 mg/kg/dia a cerca de 35 mg/kg/dia, cerca de 5 mg/kg/dia a cerca de 40 mg/kg/dia, cerca de 5 mg/kg/dia a cerca de 45 mg/kg/dia, cerca de 5 mg/kg/dia a cerca de 50 mg/kg/dia, cerca de 5 mg/kg/dia a cerca de 75 mg/kg/dia, ou cerca de 5 mg/kg/dia a cerca de 100 mg/kg/dia.

[000103] Em outros aspectos desta forma de realização, em conjunção com uma metilxantina, uma quantidade terapêutica eficaz de um NSAID aqui descrita no geral está na faixa de cerca de 1 mg/dia a cerca de 1.200 mg/dia. Em aspectos desta forma de realização, em conjunção com uma metilxantina, uma quantidade terapêutica eficaz de um NSAID aqui descrita pode ser, por exemplo, pelo menos 50 mg/dia, pelo menos 100 mg/dia, pelo menos 150 mg/dia, pelo menos 200 mg/dia, pelo menos 250 mg/dia, pelo menos 300 mg/dia, pelo menos 350 mg/dia, pelo menos 400 mg/dia, pelo menos 450 mg/dia, pelo menos 500 mg/dia, pelo menos 550 mg/dia, pelo menos 600 mg/dia, pelo menos 650 mg/dia, pelo menos 700 mg/dia, pelo menos 750 mg/dia, pelo menos 800 mg/dia, pelo menos 850 mg/dia, pelo menos 900 mg/dia, pelo menos 950 mg/dia, pelo menos 1.000 mg/dia, pelo menos 1,050 mg/dia, pelo menos 1.100 mg/dia, pelo menos 1.150 mg/dia, ou pelo menos 1.200 mg/dia. Já em outros aspectos desta forma de realização, em conjunção com uma metilxantina, uma quantidade terapêutica eficaz de um NSAID aqui descrita pode estar entre, por exemplo, cerca de 50 mg/dia a cerca de 800 mg/dia, cerca de 100 mg/dia a cerca de 800 mg/dia, cerca de 150 mg/dia a

cerca de 800 mg/dia, cerca de 200 mg/dia a cerca de 800 mg/dia, cerca de 250 mg/dia a cerca de 800 mg/dia, cerca de 300 mg/dia a cerca de 800 mg/dia, cerca de 350 mg/dia a cerca de 800 mg/dia, cerca de 400 mg/dia a cerca de 800 mg/dia, cerca de 450 mg/dia a cerca de 800 mg/dia, cerca de 500 mg/dia a cerca de 800 mg/dia, cerca de 50 mg/dia a cerca de 1.000 mg/dia, cerca de 100 mg/dia a cerca de 1.000 mg/dia, cerca de 150 mg/dia a cerca de 1.000 mg/dia, cerca de 200 mg/dia a cerca de 1.000 mg/dia, cerca de 250 mg/dia a cerca de 1.000 mg/dia, cerca de 300 mg/dia a cerca de 1.000 mg/dia, cerca de 350 mg/dia a cerca de 1.000 mg/dia, cerca de 400 mg/dia a cerca de 1.000 mg/dia, cerca de 450 mg/dia a cerca de 1.000 mg/dia, cerca de 500 mg/dia a cerca de 1.000 mg/dia, cerca de 50 mg/dia a cerca de 1.200 mg/dia, cerca de 100 mg/dia a cerca de 1.200 mg/dia, cerca de 150 mg/dia a cerca de 1.200 mg/dia, cerca de 200 mg/dia a cerca de 1.200 mg/dia, cerca de 250 mg/dia a cerca de 1.200 mg/dia, cerca de 300 mg/dia a cerca de 1.200 mg/dia, cerca de 350 mg/dia a cerca de 1.200 mg/dia, cerca de 400 mg/dia a cerca de 1.200 mg/dia, cerca de 450 mg/dia a cerca de 1.200 mg/dia, cerca de 500 mg/dia a cerca de 1.200 mg/dia.

[000104] Em outros aspectos desta forma de realização, em conjunção com uma metilxantina, uma quantidade terapêutica eficaz de um agente contra a dor neuropática aqui descrita no geral está na faixa de cerca de 0. 001 mg/kg/dia a cerca de 100 mg/kg/dia. Em aspectos desta forma de realização, em conjunção com uma metilxantina, uma quantidade terapêutica eficaz de um agente contra a dor neuropática aqui descrita pode ser, por exemplo, pelo menos 0,001 mg/kg/dia, pelo menos 0,01 mg/kg/dia, pelo menos 0,1 mg/kg/dia, pelo menos 1,0 mg/kg/dia, pelo menos 5,0 mg/kg/dia, pelo menos 10 mg/kg/dia, pelo menos 15 mg/kg/dia, pelo menos 20 mg/kg/dia, pelo menos 25 mg/kg/dia, pelo menos 30 mg/kg/dia, pelo menos 35 mg/kg/dia, pelo menos 40 mg/kg/dia, pelo menos 45 mg/kg/dia, ou pelo menos 50 mg/kg/dia. Em outros aspectos desta forma de realização, em conjunção com

uma metilxantina, uma quantidade terapêutica eficaz de um agente contra a dor neuropática aqui descrita pode estar na faixa de, por exemplo, cerca de 0,001 mg/kg/dia a cerca de 10 mg/kg/dia, cerca de 0,001 mg/kg/dia a cerca de 15 mg/kg/dia, cerca de 0,001 mg/kg/dia a cerca de 20 mg/kg/dia, cerca de 0,001 mg/kg/dia a cerca de 25 mg/kg/dia, cerca de 0,001 mg/kg/dia a cerca de 30 mg/kg/dia, cerca de 0,001 mg/kg/dia a cerca de 35 mg/kg/dia, cerca de 0,001 mg/kg/dia a cerca de 40 mg/kg/dia, cerca de 0,001 mg/kg/dia a cerca de 45 mg/kg/dia, cerca de 0,001 mg/kg/dia a cerca de 50 mg/kg/dia, cerca de 0,001 mg/kg/dia a cerca de 75 mg/kg/dia, ou cerca de 0,001 mg/kg/dia a cerca de 100 mg/kg/dia. Já em outros aspectos desta forma de realização, em conjunção com uma metilxantina, uma quantidade terapêutica eficaz de um agente contra a dor neuropática aqui descrita pode estar na faixa de, por exemplo, cerca de 0,01 mg/kg/dia a cerca de 10 mg/kg/dia, cerca de 0,01 mg/kg/dia a cerca de 15 mg/kg/dia, cerca de 0,01 mg/kg/dia a cerca de 20 mg/kg/dia, cerca de 0,01 mg/kg/dia a cerca de 25 mg/kg/dia, cerca de 0,01 mg/kg/dia a cerca de 30 mg/kg/dia, cerca de 0,01 mg/kg/dia a cerca de 35 mg/kg/dia, cerca de 0,01 mg/kg/dia a cerca de 40 mg/kg/dia, cerca de 0,01 mg/kg/dia a cerca de 45 mg/kg/dia, cerca de 0,01 mg/kg/dia a cerca de 50 mg/kg/dia, cerca de 0,01 mg/kg/dia a cerca de 75 mg/kg/dia, ou cerca de 0,01 mg/kg/dia a cerca de 100 mg/kg/dia. Ainda em outros aspectos desta forma de realização, em conjunção com uma metilxantina, uma quantidade terapêutica eficaz de um agente contra a dor neuropática aqui descrita pode estar na faixa de, por exemplo, cerca de 0,1 mg/kg/dia a cerca de 10 mg/kg/dia, cerca de 0,1 mg/kg/dia a cerca de 15 mg/kg/dia, cerca de 0,1 mg/kg/dia a cerca de 20 mg/kg/dia, cerca de 0,1 mg/kg/dia a cerca de 25 mg/kg/dia, cerca de 0,1 mg/kg/dia a cerca de 30 mg/kg/dia, cerca de 0,1 mg/kg/dia a cerca de 35 mg/kg/dia, cerca de 0,1 mg/kg/dia a cerca de 40 mg/kg/dia, cerca de 0,1 mg/kg/dia a cerca de 45 mg/kg/dia, cerca de 0,1 mg/kg/dia a cerca de 50 mg/kg/dia, cerca de 0,1 mg/kg/dia a cerca de 75 mg/kg/dia, ou cerca de 0,1

mg/kg/dia a cerca de 100 mg/kg/dia.

[000105] Em outros aspectos desta forma de realização, em conjunção com uma metilxantina, uma quantidade terapêutica eficaz de um agente contra a dor neuropática aqui descrita pode estar na faixa de, por exemplo, cerca de 1 mg/kg/dia a cerca de 10 mg/kg/dia, cerca de 1 mg/kg/dia a cerca de 15 mg/kg/dia, cerca de 1 mg/kg/dia a cerca de 20 mg/kg/dia, cerca de 1 mg/kg/dia a cerca de 25 mg/kg/dia, cerca de 1 mg/kg/dia a cerca de 30 mg/kg/dia, cerca de 1 mg/kg/dia a cerca de 35 mg/kg/dia, cerca de 1 mg/kg/dia a cerca de 40 mg/kg/dia, cerca de 1 mg/kg/dia a cerca de 45 mg/kg/dia, cerca de 1 mg/kg/dia a cerca de 50 mg/kg/dia, cerca de 1 mg/kg/dia a cerca de 75 mg/kg/dia, ou cerca de 1 mg/kg/dia a cerca de 100 mg/kg/dia. Já em outros aspectos desta forma de realização, em conjunção com uma metilxantina, uma quantidade terapêutica eficaz de um agente contra a dor neuropática aqui descrita pode estar na faixa de, por exemplo, cerca de 5 mg/kg/dia a cerca de 10 mg/kg/dia, cerca de 5 mg/kg/dia a cerca de 15 mg/kg/dia, cerca de 5 mg/kg/dia a cerca de 20 mg/kg/dia, cerca de 5 mg/kg/dia a cerca de 25 mg/kg/dia, cerca de 5 mg/kg/dia a cerca de 30 mg/kg/dia, cerca de 5 mg/kg/dia a cerca de 35 mg/kg/dia, cerca de 5 mg/kg/dia a cerca de 40 mg/kg/dia, cerca de 5 mg/kg/dia a cerca de 45 mg/kg/dia, cerca de 5 mg/kg/dia a cerca de 50 mg/kg/dia, cerca de 5 mg/kg/dia a cerca de 75 mg/kg/dia, ou cerca de 5 mg/kg/dia a cerca de 100 mg/kg/dia.

[000106] Em aspectos desta forma de realização, em conjunção com uma metilxantina, uma quantidade terapêutica eficaz de um agente contra a dor neuropática aqui descrita no geral está na faixa de cerca de 1 mg/dia a cerca de 6.000 mg/dia. Em outros aspectos desta forma de realização, em conjunção com uma metilxantina, uma quantidade terapêutica eficaz de um agente contra a dor neuropática aqui descrita pode ser, por exemplo, pelo menos 50 mg/dia, pelo menos 100 mg/dia, pelo menos 150 mg/dia, pelo

menos 200 mg/dia, pelo menos 250 mg/dia, pelo menos 300 mg/dia, pelo menos 350 mg/dia, pelo menos 400 mg/dia, pelo menos 450 mg/dia, pelo menos 500 mg/dia, pelo menos 550 mg/dia, pelo menos 600 mg/dia, pelo menos 650 mg/dia, pelo menos 700 mg/dia, pelo menos 750 mg/dia, pelo menos 800 mg/dia, pelo menos 850 mg/dia, pelo menos 900 mg/dia, pelo menos 950 mg/dia, pelo menos 1.000 mg/dia, pelo menos 1,50 mg/dia, pelo menos 1.100 mg/dia, pelo menos 1.150 mg/dia, pelo menos 1.200 mg/dia, pelo menos 1.250 mg/dia, pelo menos 1.300 mg/dia, pelo menos 1.350 mg/dia, pelo menos 1.400 mg/dia, pelo menos 1.450 mg/dia, pelo menos 1.500 mg/dia, pelo menos 1.600 mg/dia, pelo menos 1.700 mg/dia, pelo menos 1.800 mg/dia, pelo menos 1.900 mg/dia, pelo menos 2.000 mg/dia, pelo menos 2.100 mg/dia, pelo menos 2.200 mg/dia, pelo menos 2.300 mg/dia, pelo menos 2.400 mg/dia, pelo menos 2.500 mg/dia, pelo menos 2.600 mg/dia, pelo menos 2.700 mg/dia, pelo menos 2.800 mg/dia, pelo menos 2.900 mg/dia, pelo menos 3.000 mg/dia, pelo menos 3.500 mg/dia, pelo menos 4.000 mg/dia, pelo menos 4.500 mg/dia, pelo menos 5.000 mg/dia, pelo menos 5.500 mg/dia, pelo menos 6.000 mg/dia, pelo menos 6.500 mg/dia, pelo menos 7.000 mg/dia, pelo menos 7.500 mg/dia, ou pelo menos 8.000 mg/dia.

[000107] Já em outros aspectos desta forma de realização, em conjunção com uma metilxantina, uma quantidade terapêutica eficaz de um agente contra a dor neuropática aqui descrita pode estar entre, por exemplo, cerca de 50 mg/dia a cerca de 1.000 mg/dia, cerca de 100 mg/dia a cerca de 1.000 mg/dia, cerca de 150 mg/dia a cerca de 1.000 mg/dia, cerca de 200 mg/dia a cerca de 1.000 mg/dia, cerca de 250 mg/dia a cerca de 1.000 mg/dia, cerca de 300 mg/dia a cerca de 1.000 mg/dia, cerca de 350 mg/dia a cerca de 1.000 mg/dia, cerca de 400 mg/dia a cerca de 1.000 mg/dia, cerca de 450 mg/dia a cerca de 1.000 mg/dia, cerca de 500 mg/dia a cerca de 1.000 mg/dia, cerca de 50 mg/dia a cerca de 1.500 mg/dia, cerca de 100 mg/dia a cerca de 1.500

mg/dia, cerca de 150 mg/dia a cerca de 1.500 mg/dia, cerca de 200 mg/dia a cerca de 1.500 mg/dia, cerca de 250 mg/dia a cerca de 1.500 mg/dia, cerca de 300 mg/dia a cerca de 1.500 mg/dia, cerca de 350 mg/dia a cerca de 1.500 mg/dia, cerca de 400 mg/dia a cerca de 1.500 mg/dia, cerca de 450 mg/dia a cerca de 1.500 mg/dia, cerca de 500 mg/dia a cerca de 1.500 mg/dia, cerca de 1.000 mg/dia a cerca de 3.000 mg/dia, cerca de 1.100 mg/dia a cerca de 3.000 mg/dia, cerca de 1.200 mg/dia a cerca de 3.000 mg/dia, cerca de 1.3000 mg/dia a cerca de 3.000 mg/dia, cerca de 1.400 mg/dia a cerca de 3.000 mg/dia, cerca de 1.500 mg/dia a cerca de 3.000 mg/dia, cerca de 1.600 mg/dia a cerca de 3.000 mg/dia, cerca de 1.700 mg/dia a cerca de 3.000 mg/dia, cerca de 1.800 mg/dia a cerca de 3.000 mg/dia, cerca de 1.900 mg/dia a cerca de 3.000 mg/dia, cerca de 2.000 mg/dia a cerca de 3.000 mg/dia, cerca de 1.000 mg/dia a cerca de 4.000 mg/dia, cerca de 1.100 mg/dia a cerca de 4.000 mg/dia, cerca de 1.200 mg/dia a cerca de 4.000 mg/dia, cerca de 1.3000 mg/dia a cerca de 4.000 mg/dia, cerca de 1.400 mg/dia a cerca de 4.000 mg/dia, cerca de 1.500 mg/dia a cerca de 4.000 mg/dia, cerca de 1.600 mg/dia a cerca de 4.000 mg/dia, cerca de 1.700 mg/dia a cerca de 4.000 mg/dia, cerca de 1.800 mg/dia a cerca de 4.000 mg/dia, cerca de 1.900 mg/dia a cerca de 4.000 mg/dia, cerca de 2.000 mg/dia a cerca de 4.000 mg/dia, cerca de 2.500 mg/dia a cerca de 4.000 mg/dia, cerca de 3.000 mg/dia a cerca de 4.000 mg/dia, cerca de 1.000 mg/dia a cerca de 5.000 mg/dia, cerca de 1.100 mg/dia a cerca de 5.000 mg/dia, cerca de 1.200 mg/dia a cerca de 5.000 mg/dia, cerca de 1.3000 mg/dia a cerca de 5.000 mg/dia, cerca de 1.400 mg/dia a cerca de 5.000 mg/dia, cerca de 1.500 mg/dia a cerca de 5.000 mg/dia, cerca de 1.600 mg/dia a cerca de 5.000 mg/dia, cerca de 1.700 mg/dia a cerca de 5.000 mg/dia, cerca de 1.800 mg/dia a cerca de 5.000 mg/dia, cerca de 1.900 mg/dia a cerca de 5.000 mg/dia, cerca de 2.000 mg/dia a cerca de 5.000 mg/dia, cerca de 2.500 mg/dia a cerca de 5.000 mg/dia, cerca de 3.000 mg/dia a cerca de 5.000 mg/dia, cerca de 3.500 mg/dia a cerca de 5.000 mg/dia, cerca de 4.000

mg/dia a cerca de 5.000 mg/dia, cerca de 1.000 mg/dia a cerca de 6.000 mg/dia, cerca de 1.100 mg/dia a cerca de 6.000 mg/dia, cerca de 1.200 mg/dia a cerca de 6.000 mg/dia, cerca de 1.3000 mg/dia a cerca de 6.000 mg/dia, cerca de 1.400 mg/dia a cerca de 6.000 mg/dia, cerca de 1.500 mg/dia a cerca de 6.000 mg/dia, cerca de 1.600 mg/dia a cerca de 6.000 mg/dia, cerca de 1.700 mg/dia a cerca de 6.000 mg/dia, cerca de 1.800 mg/dia a cerca de 6.000 mg/dia, cerca de 1.900 mg/dia a cerca de 6.000 mg/dia, cerca de 2.000 mg/dia a cerca de 6.000 mg/dia, cerca de 2.500 mg/dia a cerca de 6.000 mg/dia, cerca de 3.000 mg/dia a cerca de 6.000 mg/dia, cerca de 3.500 mg/dia a cerca de 6.000 mg/dia, cerca de 4.000 mg/dia a cerca de 6.000 mg/dia, cerca de 4.500 mg/dia a cerca de 6.000 mg/dia, ou cerca de 5.000 mg/dia a cerca de 6.000 mg/dia, cerca de 2.000 mg/dia a cerca de 7.000 mg/dia, cerca de 2.500 mg/dia a cerca de 7.000 mg/dia, cerca de 3.000 mg/dia a cerca de 7.000 mg/dia, cerca de 3.500 mg/dia a cerca de 7.000 mg/dia, cerca de 4.000 mg/dia a cerca de 7.000 mg/dia, cerca de 4.500 mg/dia a cerca de 7.000 mg/dia, cerca de 5.000 mg/dia a cerca de 7.000 mg/dia, cerca de 5.500 mg/dia a cerca de 7.000 mg/dia, ou cerca de 6.000 mg/dia a cerca de 7.000 mg/dia, cerca de 2.000 mg/dia a cerca de 8.000 mg/dia, cerca de 2.500 mg/dia a cerca de 8.000 mg/dia, cerca de 3.000 mg/dia a cerca de 8.000 mg/dia, cerca de 3.500 mg/dia a cerca de 8.000 mg/dia, cerca de 4.000 mg/dia a cerca de 8.000 mg/dia, cerca de 4.500 mg/dia a cerca de 8.000 mg/dia, cerca de 5.000 mg/dia a cerca de 8.000 mg/dia, cerca de 5.500 mg/dia a cerca de 8.000 mg/dia, cerca de 6.000 mg/dia a cerca de 8.000 mg/dia, cerca de 6.500 mg/dia a cerca de 8.000 mg/dia, ou cerca de 7.000 mg/dia a cerca de 8.000 mg/dia.

[000108] Em aspectos desta forma de realização, em conjunção com uma metilxantina, uma quantidade terapêutica eficaz de um terpeno aqui descrita no geral está na faixa de cerca de 0,001 mg/kg/dia a cerca de 10 mg/kg/dia. Em outros aspectos desta forma de realização, em conjunção com uma metilxantina, uma quantidade eficaz de um terpeno aqui descrita pode

ser, por exemplo, pelo menos 0,001 mg/kg/dia, pelo menos 0,0025 mg/kg/dia, pelo menos 0,005 mg/kg/dia, pelo menos 0,0075 mg/kg/dia, pelo menos 0,01 mg/kg/dia, pelo menos 0,025 mg/kg/dia, pelo menos 0,05 mg/kg/dia, pelo menos 0,075 mg/kg/dia, pelo menos 0,1 mg/kg/dia, pelo menos 0,25 mg/kg/dia, pelo menos 0,5 mg/kg/dia, pelo menos 0,75 mg/kg/dia, pelo menos 1,0 mg/kg/dia, pelo menos 2,5 mg/kg/dia, pelo menos 5,0 mg/kg/dia, pelo menos 7,5 mg/kg/dia, ou pelo menos 10 mg/kg/dia. Já em outros aspectos desta forma de realização, em conjunção com uma metilxantina, uma quantidade eficaz de um terpeno aqui descrita pode ser, por exemplo, de cerca de 0,001 mg/kg/dia a cerca de 0,1 mg/kg/dia, cerca de 0,001 mg/kg/dia a cerca de 0,5 mg/kg/dia, cerca de 0,001 mg/kg/dia a cerca de 1 mg/kg/dia, cerca de 0,001 mg/kg/dia a cerca de 5 mg/kg/dia, cerca de 0,001 mg/kg/dia a cerca de 10 mg/kg/dia, cerca de 0,01 mg/kg/dia a cerca de 0,1 mg/kg/dia, cerca de 0,01 mg/kg/dia a cerca de 0,5 mg/kg/dia, cerca de 0,01 mg/kg/dia a cerca de 1 mg/kg/dia, cerca de 0,01 mg/kg/dia a cerca de 5 mg/kg/dia, cerca de 0,01 mg/kg/dia a cerca de 10 mg/kg/dia, cerca de 0,1 mg/kg/dia a cerca de 0,1 mg/kg/dia, cerca de 0,1 mg/kg/dia a cerca de 0,5 mg/kg/dia, cerca de 0,1 mg/kg/dia a cerca de 1 mg/kg/dia, cerca de 0,1 mg/kg/dia a cerca de 5 mg/kg/dia, ou cerca de 0,1 mg/kg/dia a cerca de 10 mg/kg/dia.

[000109] Em aspectos desta forma de realização, em conjunção com uma metilxantina, uma quantidade terapêutica eficaz de um terpeno aqui descrita no geral está na faixa de cerca de 0,1 mg/dia a cerca de 500 mg/dia. Em outros aspectos desta forma de realização, em conjunção com uma metilxantina, uma quantidade eficaz de um terpeno aqui descrita pode ser, por exemplo, pelo menos 0,1 mg/dia, pelo menos 0,5 mg/dia, pelo menos 1 mg/dia, pelo menos 5 mg/dia, pelo menos 10 mg/dia, pelo menos 20 mg/dia, pelo menos 30 mg/dia, pelo menos 40 mg/dia, pelo menos 50 mg/dia, pelo menos 60 mg/dia, pelo menos 70 mg/dia, pelo menos 80 mg/dia, pelo menos 90 mg/dia, pelo menos 100 mg/dia, pelo menos 150 mg/dia, pelo menos 200

mg/dia, pelo menos 250 mg/dia, pelo menos 300 mg/dia, pelo menos 350 mg/dia, pelo menos 400 mg/dia, pelo menos 450 mg/dia, ou pelo menos 500 mg/dia. Já em outros aspectos desta forma de realização, em conjunção com uma metilxantina, uma quantidade eficaz de um terpeno aqui descrita pode ser, por exemplo, de cerca de 0,1 mg/dia a cerca de 10 mg/dia, cerca de 0,1 mg/dia a cerca de 20 mg/dia, cerca de 0,1 mg/dia a cerca de 40 mg/dia, cerca de 0,1 mg/dia a cerca de 60 mg/dia, cerca de 0,1 mg/dia a cerca de 80 mg/dia, cerca de 0,1 mg/dia a cerca de 100 mg/dia, cerca de 1 mg/dia a cerca de 10 mg/dia, cerca de 1 mg/dia a cerca de 20 mg/dia, cerca de 1 mg/dia a cerca de 40 mg/dia, cerca de 1 mg/dia a cerca de 60 mg/dia, cerca de 1 mg/dia a cerca de 80 mg/dia, cerca de 1 mg/dia a cerca de 100 mg/dia, cerca de 1 mg/dia a cerca de 150 mg/dia, cerca de 1 mg/dia a cerca de 200 mg/dia, cerca de 1 mg/dia a cerca de 250 mg/dia, cerca de 1 mg/dia a cerca de 300 mg/dia, cerca de 1 mg/dia a cerca de 350 mg/dia, cerca de 1 mg/dia a cerca de 400 mg/dia, cerca de 1 mg/dia a cerca de 450 mg/dia, cerca de 1 mg/dia a cerca de 500 mg/dia, cerca de 2,5 mg/dia a cerca de 10 mg/dia, cerca de 2,5 mg/dia a cerca de 20 mg/dia, cerca de 2,5 mg/dia a cerca de 40 mg/dia, cerca de 2,5 mg/dia a cerca de 60 mg/dia, cerca de 2,5 mg/dia a cerca de 80 mg/dia, cerca de 2,5 mg/dia a cerca de 100 mg/dia, cerca de 2,5 mg/dia a cerca de 100 mg/dia, cerca de 2,5 mg/dia a cerca de 150 mg/dia, cerca de 2,5 mg/dia a cerca de 200 mg/dia, cerca de 2,5 mg/dia a cerca de 250 mg/dia, cerca de 2,5 mg/dia a cerca de 300 mg/dia, cerca de 2,5 mg/dia a cerca de 350 mg/dia, cerca de 2,5 mg/dia a cerca de 400 mg/dia, cerca de 2,5 mg/dia a cerca de 450 mg/dia, cerca de 2,5 mg/dia a cerca de 500 mg/dia, cerca de 10 mg/dia a cerca de 100 mg/dia, cerca de 10 mg/dia a cerca de 150 mg/dia, cerca de 10 mg/dia a cerca de 200 mg/dia, cerca de 10 mg/dia a cerca de 250 mg/dia, cerca de 10 mg/dia a cerca de 300 mg/dia, cerca de 10 mg/dia a cerca de 350 mg/dia, cerca de 10 mg/dia a cerca de 400 mg/dia, cerca de 10 mg/dia a cerca de 450 mg/dia, ou cerca de 10 mg/dia a cerca de 500 mg/dia.

[000110] Em aspectos desta forma de realização, em conjunção com uma metilxantina, uma quantidade terapêutica eficaz de um inibidor de ACE e/ou um antagonista do receptor de angiotensina II aqui descrita no geral está na faixa de cerca de 0,01 mg/kg/dia a cerca de 10 mg/kg/dia. Em outros aspectos desta forma de realização, em conjunção com uma metilxantina, uma quantidade eficaz de um inibidor de ACE e/ou um antagonista do receptor de angiotensina II aqui descrita pode ser, por exemplo, pelo menos 0,01 mg/kg/dia, pelo menos 0,025 mg/kg/dia, pelo menos 0,05 mg/kg/dia, pelo menos 0,075 mg/kg/dia, pelo menos 0,1 mg/kg/dia, pelo menos 0,25 mg/kg/dia, pelo menos 0,5 mg/kg/dia, pelo menos 0,75 mg/kg/dia, pelo menos 1,0 mg/kg/dia, pelo menos 2,5 mg/kg/dia, pelo menos 5,0 mg/kg/dia, pelo menos 7,5 mg/kg/dia, ou pelo menos 10 mg/kg/dia. Já em outros aspectos desta forma de realização, em conjunção com uma metilxantina, uma quantidade eficaz de um inibidor de ACE e/ou um antagonista do receptor de angiotensina II aqui descrita pode ser, por exemplo, de cerca de 0,01 mg/kg/dia a cerca de 0,1 mg/kg/dia, cerca de 0,01 mg/kg/dia a cerca de 0,5 mg/kg/dia, cerca de 0,01 mg/kg/dia a cerca de 1 mg/kg/dia, cerca de 0,01 mg/kg/dia a cerca de 5 mg/kg/dia, cerca de 0,01 mg/kg/dia a cerca de 10 mg/kg/dia, cerca de 0,1 mg/kg/dia a cerca de 0,1 mg/kg/dia, cerca de 0,1 mg/kg/dia a cerca de 0,5 mg/kg/dia, cerca de 0,1 mg/kg/dia a cerca de 1 mg/kg/dia, cerca de 0,1 mg/kg/dia a cerca de 5 mg/kg/dia, ou cerca de 0,1 mg/kg/dia a cerca de 10 mg/kg/dia.

[000111] Em aspectos desta forma de realização, em conjunção com uma metilxantina, uma quantidade terapêutica eficaz de um inibidor de ACE e/ou um antagonista do receptor de angiotensina II aqui descrita no geral está na faixa de cerca de 1 mg/dia a cerca de 500 mg/dia. Em outros aspectos desta forma de realização, em conjunção com uma metilxantina, uma quantidade eficaz de um inibidor de ACE e/ou um antagonista do receptor de angiotensina II aqui descrita pode ser, por exemplo, pelo menos 1 mg/dia,

pelo menos 5 mg/dia, pelo menos 10 mg/dia, pelo menos 25 mg/dia, pelo menos 50 mg/dia, pelo menos 75 mg/dia, pelo menos 100 mg/dia, pelo menos 150 mg/dia, pelo menos 200 mg/dia, pelo menos 250 mg/dia, pelo menos 300 mg/dia, pelo menos 350 mg/dia, pelo menos 400 mg/dia, pelo menos 450 mg/dia, ou pelo menos 500 mg/dia. Já em outros aspectos desta forma de realização, em conjunção com uma metilxantina, uma quantidade eficaz de um inibidor de ACE e/ou um antagonista do receptor de angiotensina II aqui descrita pode ser, por exemplo, de cerca de 1 mg/dia a cerca de 100 mg/dia, cerca de 1 mg/dia a cerca de 150 mg/dia, cerca de 1 mg/dia a cerca de 200 mg/dia, cerca de 1 mg/dia a cerca de 250 mg/dia, cerca de 1 mg/dia a cerca de 300 mg/dia, cerca de 1 mg/dia a cerca de 350 mg/dia, cerca de 1 mg/dia a cerca de 400 mg/dia, cerca de 1 mg/dia a cerca de 450 mg/dia, cerca de 1 mg/dia a cerca de 500 mg/dia, cerca de 10 mg/dia a cerca de 100 mg/dia, cerca de 10 mg/dia a cerca de 150 mg/dia, cerca de 10 mg/dia a cerca de 200 mg/dia, cerca de 10 mg/dia a cerca de 250 mg/dia, cerca de 10 mg/dia a cerca de 300 mg/dia, cerca de 10 mg/dia a cerca de 350 mg/dia, cerca de 10 mg/dia a cerca de 400 mg/dia, cerca de 10 mg/dia a cerca de 450 mg/dia, ou cerca de 10 mg/dia a cerca de 500 mg/dia.

[000112] A dosagem pode ser dosagem única ou acumulativa (dosagem em série), e pode ser facilmente determinada por uma pessoa habilitada na técnica. Por exemplo, o tratamento de uma condição de tosse pode compreender uma administração de uma vez de um dose eficaz de uma composição farmacêutica aqui descrita. Alternativamente, o tratamento de uma condição de tosse pode compreender administrações múltiplas de uma dose eficaz de uma composição farmacêutica realizada em uma faixa de períodos de tempo, tal como, por exemplo, uma vez ao dia, duas vezes ao dia, três vezes ao dia, uma vez a cada poucos dias, ou uma vez por semana. O controle de tempo da administração pode variar de indivíduo para indivíduo, dependendo de fatores tais como a severidade de um sintoma do indivíduo.

Por exemplo, uma dose eficaz de uma composição farmacêutica aqui descrita pode ser administrada a um indivíduo uma vez ao dia por um período indefinido de tempo, ou até que o indivíduo não mais requeira terapia. Uma pessoa de habilidade comum na técnica reconhecerá que a condição do indivíduo pode ser monitorada por todo o curso de tratamento e que a quantidade eficaz de uma composição farmacêutica aqui descrita que é administrada pode ser ajustada consequentemente.

[000113] Várias vias de administração podem ser úteis para administrar um composto terapêutico aqui descrito, de acordo com um método de tratar uma condição de tosse aqui descrita. Uma composição farmacêutica pode ser administrada a um indivíduo por qualquer uma de uma variedade de meios dependendo, por exemplo, do tipo de condição de tosse a ser tratada, a localização da condição de tosse a ser tratada, o composto ou composição terapêuticos específicos usado, ou outro composto a ser incluído na composição, e a história, fatores de risco e sintomas do indivíduo. Como tal, as vias tópicas, enterais ou parenterais de administração podem ser adequados para o tratamento de uma condição de tosse aqui descrita e tais vias incluem a liberação tanto local quanto sistêmica de um composto ou composição terapêuticos aqui descritos. As composições que compreendem um único composto terapêutico aqui descrito, ou dois ou mais compostos terapêuticos aqui descritos são intencionados para o uso inalado, tópico, intranasal, sublingual, intravenoso, retal e/ou vaginal pode ser preparado de acordo com qualquer método conhecido na técnica para a fabricação de composições farmacêuticas.

[000114] Uma composição farmacêutica aqui descrita pode ser administrada a um indivíduo em uma única formulação ou em formulações separadas, para a administração combinada, simultânea ou sequencial. Em uma forma de realização, um indivíduo é administrado com uma primeira composição que compreende uma metilxantina e uma segunda composição

que compreende um outro composto terapêutico tendo atividade antitussiva. Em aspectos desta forma de realização, um indivíduo é administrado com uma primeira composição que compreende pelo menos uma metilxantina e uma segunda composição que compreende pelo menos um outro composto terapêutico tendo atividade antitussiva. Em aspectos desta forma de realização, o pelo menos um outro composto terapêutico tendo atividade antitussiva inclui, sem limitação, um antitussivo não opiato, um antitussivo de opiato, um descongestionante, um expectorante, um agente mucolítico, uma anti-histamina, um medicamento antiinflamatório não esteroideal (NSAID), um agente contra a dor neuropática, um terpeno, um inibidor de ace, e/ou um antagonista do receptor de angiotensina II.

[000115] Em uma outra forma de realização, um indivíduo é administrado com uma composição que compreende uma metilxantina e um outro composto terapêutico tendo atividade antitussiva. Em aspectos desta forma de realização, um indivíduo é administrado com uma composição que compreende pelo menos uma metilxantina e pelo menos um outro composto terapêutico tendo atividade antitussiva. Em aspectos desta forma de realização, o pelo menos um outro composto terapêutico tendo atividade antitussiva inclui, sem limitação, um antitussivo não opiato, um antitussivo de opiato, um descongestionante, um expectorante, um agente mucolítico, uma antihistamina, um medicamento antiinflamatório não esteroideal (NSAID), um agente contra a dor neuropática, um terpeno, um inibidor de ace, e/ou um antagonista do receptor de angiotensina II.

[000116] Uma composição farmacêutica aqui descrita também pode ser administrada a um indivíduo em combinação com outros compostos terapêuticos para aumentar o efeito terapêutico global do tratamento. O uso de compostos múltiplos para tratar uma indicação pode aumentar os efeitos benéficos enquanto reduz a presença de efeitos colaterais.

[000117] Em um aspecto desta forma de realização, agonistas β_2 , tal

como, por exemplo, salbutamol, salmeterol e formoterol, podem ser formulados para a co-administração com um composto ou composição terapêuticos aqui descritos. Em um outro aspecto desta forma de realização, compostos antimuscarínicos, tais como, por exemplo, ipratrópio (por exemplo brometo de ipratrópio) ou tiotrópio podem ser formulados para a co-administração com um composto ou composição terapêuticos aqui descrita. Já em um outro aspecto desta forma de realização, esteróides, tais como, por exemplo, beclometasona, dipropionato e fluticasona pode ser formulada para a co-administração com um composto ou composição terapêuticos aqui descritos. Ainda em um outro aspecto desta forma de realização, os inibidores de metaloproteinase de matriz, leucotrienos, antibióticos, agentes anti-infecciosos, antineoplásticos, peptídeos, antitussivos, nicotina, inibidores de PDE4, inibidores de elastase e/ou cromoglicato de sódio pode ser formulada para a co-administração com um composto ou composição terapêuticos aqui descritos.

[000118] Os aspectos do presente relatório descritivo também podem ser descritos como segue:

1. Uma composição que compreende uma metilxantina e uma pluralidade de agente terapêutico adicional tendo atividade antitussiva.
2. A composição de acordo com a forma de realização 1, em que a metilxantina inclui Aminofilina, Cafeína, IBMX, Paraxantina, Pentoxifilina, Teobromina, Teofilina, Xantina, ou qualquer combinação dos mesmos.
3. A composição de acordo com as formas de realização 1 ou 2, em que a pluralidade de agente terapêutico tendo atividade antitussiva inclui um agente antitussivo não opiato, um agente antitussivo de opiato, um descongestionante, um expectorante, um agente mucolítico, uma antihistamina, um medicamento antiinflamatório não esteroideal (NSAID), um agente contra a dor neuropática, um terpeno, um inibidor de ACE, um

antagonista do receptor de angiotensina II ou qualquer combinação dos mesmos.

4. A composição de acordo com a forma de realização 3, em que o agente antitussivo não opiato inclui Benproperina, Benzonato, Bibenzônio, Butamirato, Cloperastina, Clofedanol, Dextrometorfano, Dibunato, Dimemorfan, Dropropizina, Fedrilato, Indantadol, Isoaminila, Morclofona, Meprotixol, Nepinalona, Oxolamina, Oxeladin, Piperidiona, Pentoxiverina, Prenoxdiazina, Zipeprol ou qualquer combinação dos mesmos.

5. A composição de acordo com a forma de realização 3, em que o agente antitussivo de opiato inclui Alfentanil, Alfametilfentanil, Buprenorfina, Carfentanil, Codeína, Diamorfina, Diidrocodeína, Etil Morfina, Etorfina, Fentanil, Hidrocodona, Hidromorfona, Loperamida, Morfina, Noscapina, Oripavina, Oximorfona, Oxiconona, Papaverina, Pentazocina, Petidina, Propoxifeno, Remifentanil, Sufentanil, Tebaína, Tipepidina, Tramadol, ou qualquer combinação dos mesmos.

6. A composição de acordo com a forma de realização 3, em que o descongestionante inclui Efedrina, Levmetanfetamina, Nafazolina, Oximetazolina, Fenilefrina, Fenilpropanolamina, Propilhexedrina, Pseudoefedrina, Sinefrina, Tetrahidrozolina, ou qualquer combinação dos mesmos.

7. A composição de acordo com a forma de realização 3, em que o expectorante inclui Ambroxol, Bicarbonato de Amônio, Carbonato de Amônio, Bromhexina, Iodeto de Cálcio, Carbocisteína, Guaiacol, Benzoato de Guaicacol, Carbonato de Guaicacol, Fosfato de Guaicacol, Guaifenesina, Guaitilina, Ácido Iodídrico, Glicerol Iodado, Guaiacolsulfonato de Potássio, Iodeto de Potássio, Citrato de Sódio, Iodeto de Sódio, Terebento Estoraque, Terpina, Trifólio, Raiz de Althea, Pentassulfeto de Antimônio, Creosoto, Ipecauanha (Xarope de Ipeca), Levoverbenona, Senega, Tiloxapol, ou qualquer combinação dos mesmos.

8. A composição de acordo com a forma de realização 3, em que o agente mucolítico inclui Acetilcisteína, Bromhexina, Carbocisteína, Domiodol, Erdostina, Letostina, Lisozima, Cloridreto de Mecisteína, Mesna, Sobrerol, Estepronina, Tiopronina, Tiloxapol, Ambroxol, Cloreto de Amônio, Dornase Alfa, Eprazinona, Erdosteína, Letosteína, Neltenexina, ou qualquer combinação dos mesmos.

9. A composição de acordo com a forma de realização 3, em que a antihistamina inclui Acrivastina, Alimemazina, Astemizol, Azatadina, Bromodifenidramina, Bromfeniramina, Carbinoxamina, Cetirizina, Clorfeniramina, Clemastina, Ciproheptadina, Desloratadina, Dexclorfeniramina, Dextrobromfeniramina, Dimenhidrinato, Difenidramina, Doxilamina, Fexofenadina, Hidroxizina, Levocetirizina, Loratadina, Meclizina, Mizolastina, Quetiapina, Feniramina, Prometazina, Pirilamina, Tripelenamina, Triprolidina, ou qualquer combinação dos mesmos.

10. A composição de acordo com a forma de realização 3, em que o NSAID inclui um NSAID derivado de salicilato, um NSAID derivado de p-amino fenol, um NSAID derivado de ácido propiônico, um NSAID derivado de ácido acético, um NSAID derivado de ácido enólico, um NSAID derivado de ácido fenâmico, um inibidor da ciclooxigenase não seletivo (COX), um inibidor ciclooxigenase 1 (COX 1) seletivo, um inibidor da ciclooxigenase 2 (COX 2) seletivo, ou qualquer combinação dos mesmos.

11. A composição de acordo com a forma de realização 3, em que o agente contra a dor neuropática inclui Acetazolamida, Amitriptilina, óxido de Amitriptilina, Baclofen, Butriptilina, Carbamazepina, Carisoprodol, Clobazam, Clomipramina, Conotoxinas, Ciclobenzaprina, Demexiptilina, Desipramina, Diazepam, Dibenzeprin, Dimetacrina, Doxepin, Duloexetina, Etotoína, Felbamato, Fosfenitoína, Gabapentina, Imipramina, óxido de Imipramina, Cetamina, Lamotrigina, Lidocaína, Lignocaína, Lofepramina, Mefenitoína, Melitracen, Metapramina, Metaxalona, Metadona,

Metocarbamol, Nitroxazepina, Nortriptilina, Noxiptilina, Oxcarbazepina, Fenobarbital, Fensuximida, Fenitoína, Pipofezina, Pregabalina, Progabida, Propizepina, Protriptilina, Quinupramina, Estiripentol, Tiagabina, Topiramato, Trimetadiona, Valproato, Venlafaxina, Vigabatrina, Zonisamida, ou qualquer combinação dos mesmos.

12. A composição de acordo com a forma de realização 3, em que o terpeno inclui óleo de cânfora, citronela, óleo de trevo, óleo de eucalipto, óleo de gengibre, óleo de monarda, 1-mentol, óleo de limão, limoneno, óleo de manjerona, óleo de menta, óleo de neroli, óleo de hortelã-pimenta, óleo de pinho, óleo de rosa, óleo de alecrim, óleo de hortelã, óleo de árvore de chá, óleo de tomilho, óleo de menta aquática, ou qualquer combinação dos mesmos.

13. A composição de acordo com a forma de realização 3, em que o inibidor de ACE inclui Captopril, Enalapril, Lisinopril, Meleato, Ramipril, ou qualquer combinação dos mesmos.

14. A composição de acordo com a forma de realização 3, em que o antagonista do receptor de angiotensina II inclui Azilsartan, Candesartan, Eprosartan, Irbesartan, Losartan, Olmesartan, Telmisartan, Valsartan, ou qualquer combinação dos mesmos.

15. A composição de acordo com as formas de realização de 1 a 3, em que a pluralidade de compostos terapêuticos não incluem um agente antitussivo não opiato.

16. A composição de acordo com as formas de realização de 1 a 4, em que a pluralidade de compostos terapêuticos não incluem Dextrometorfano.

17. A composição de acordo com as formas de realização de 1 a 3, em que a pluralidade de compostos terapêuticos não incluem uma antihistamina.

18. A composição de acordo com as formas de realização de 1

a 3 ou 9, em que a pluralidade de compostos terapêuticos não incluem Azatadina, Bromodifenidramina, Bromfeniramina, Carbinoxamina, Cetirizina, Clorfeniramina, Clemestina, Dexclorfeniramina, Dexbromfeniramina, Difenidramina, Doxilamina, Pirilamina, Tripelenamina, ou Tripolidina.

19. A composição de acordo com as formas de realização de 1 a 18, em que a composição farmacêutica reduz um efeito colateral indesejado.

20. A composição de acordo com a forma de realização 19, em que o efeito colateral indesejado inclui sedação, confusão mental cognitiva, vertigem, sonolência, hipertensão postural, problemas de coordenação, fraqueza, tremores, depressão respiratória, efeitos psicotrópicos, distúrbios do sono, insônia não desejada, estimulação do CNS, ganho de peso, mudança no apetite, mudança na função sexual, constipação, boca seca, erosão intestinal, ulcerações gástricas, inflamação renal, hipertensão cardiovascular, estimulação cardiovascular, *hyperchlimina*, não ir em público, dor no peito, incontinência de esforço, ou qualquer combinação dos mesmos.

21. A composição de acordo com as formas de realização de 1 a 20, em que a atividade antitussiva reduz um sintoma associado com uma condição de tosse.

22. A composição de acordo com a forma de realização 21, em que a atividade antitussiva reduz um sintoma associado com uma condição de tosse em pelo menos 10 %, pelo menos 15 %, pelo menos 20 %, pelo menos 25 %, pelo menos 30 %, pelo menos 35 %, pelo menos 40 %, pelo menos 45 %, pelo menos 50 %, pelo menos 55 %, pelo menos 60 %, pelo menos 65 %, pelo menos 70 %, pelo menos 75 %, pelo menos 80 %, pelo menos 85 %, pelo menos 90 %, ou pelo menos 95 %.

23. A composição de acordo com a forma de realização 21, em que o sintoma inclui a frequência de uma tosse, a severidade de uma tosse, o volume ou nível de ruído de uma tosse, rouquidão, garganta inflamada,

dificuldade de respiração, congestão respiratória, respiração ofegante, constrição respiratória, inflamação respiratória, espasmos musculares associados com uma tosse, produção de muco, desfalecimento, insônia, vômito, hemorragia subconjuntiva (olho vermelho), defecação na tosse, urinação na tosse, hérnia abdominal, hérnia pélvica, costochondrite, ou fratura de costela inferior.

24. A composição de acordo com as formas de realização de 1 a 23, em que a atividade antitussiva suprime uma função do nervo vagal associado com uma tosse.

25. A composição de acordo com a forma de realização 24, em que a atividade antitussiva suprime uma função do nervo vagal associado com uma tosse em pelo menos 10 %, pelo menos 15 %, pelo menos 20 %, pelo menos 25 %, pelo menos 30 %, pelo menos 35 %, pelo menos 40 %, pelo menos 45 %, pelo menos 50 %, pelo menos 55 %, pelo menos 60 %, pelo menos 65 %, pelo menos 70 %, pelo menos 75 %, pelo menos 80 %, pelo menos 85 %, pelo menos 90 %, ou pelo menos 95 %.

26. A composição de acordo com as formas de realização de 1 a 25, em que a atividade antitussiva suprime uma função do nervo central associado com uma tosse.

27. A composição de acordo com a forma de realização 26, em que a atividade antitussiva suprime uma função do nervo central associado com uma tosse em pelo menos 10 %, pelo menos 15 %, pelo menos 20 %, pelo menos 25 %, pelo menos 30 %, pelo menos 35 %, pelo menos 40 %, pelo menos 45 %, pelo menos 50 %, pelo menos 55 %, pelo menos 60 %, pelo menos 65 %, pelo menos 70 %, pelo menos 75 %, pelo menos 80 %, pelo menos 85 %, pelo menos 90 %, ou pelo menos 95 %.

28. A composição de acordo com as formas de realização de 1 a 27, em que a atividade antitussiva suprime uma função do nervo periférico associado com uma tosse.

29. A composição de acordo com a forma de realização 28, em que a atividade antitussiva suprime uma função do nervo periférico associada com uma tosse em pelo menos 10 %, pelo menos 15 %, pelo menos 20 %, pelo menos 25 %, pelo menos 30 %, pelo menos 35 %, pelo menos 40 %, pelo menos 45 %, pelo menos 50 %, pelo menos 55 %, pelo menos 60 %, pelo menos 65 %, pelo menos 70 %, pelo menos 75 %, pelo menos 80 %, pelo menos 85 %, pelo menos 90 %, ou pelo menos 95 %.

30. A composição de acordo com as formas de realização de 1 a 29, em que a composição é formulada para a administração inalatória.

31. A composição de acordo com as formas de realização de 1 a 29, em que a composição é formulada para a administração oral.

32. A composição de acordo com as formas de realização de 1 a 3 ou de 17 a 31, em que a composição inclui uma metilxantina e um agente antitussivo não opiato.

33. A composição de acordo com a forma de realização 32, em que a composição inclui cerca de 1 mg a cerca de 1000 mg da metilxantina e de cerca de 1 mg a cerca de 250 mg do agente antitussivo não opiato.

34. A composição de acordo com as formas de realização de 1 a 3 ou de 15 a 31, em que a composição inclui uma metilxantina e um agente antitussivo de opiato.

35. A composição de acordo com a forma de realização 34, em que a composição inclui cerca de 1 mg a cerca de 1000 mg da metilxantina e de cerca de 0,1 mg a cerca de 75 mg do agente antitussivo de opiato.

36. A composição de acordo com as formas de realização de 1 a 3 ou de 15 a 31, em que a composição inclui uma metilxantina e um descongestionante.

37. A composição de acordo com a forma de realização 36,

em que a composição inclui cerca de 1 mg a cerca de 1000 mg da metilxantina e de cerca de 1 mg a cerca de 6000 mg do descongestionante.

38. A composição de acordo com as formas de realização de 1 a 3 ou de 15 a 31, em que a composição inclui uma metilxantina e um expectorante.

39. A composição de acordo com a forma de realização 38, em que a composição inclui cerca de 1 mg a cerca de 1000 mg da metilxantina e de cerca de 1 mg a cerca de 6000 mg do expectorante.

40. A composição de acordo com as formas de realização de 1 a 3 ou de 15 a 31, em que a composição inclui uma metilxantina e um agente mucolítico.

41. A composição de acordo com a forma de realização 40, em que a composição inclui cerca de 1 mg a cerca de 1000 mg da metilxantina e de cerca de 1 mg a cerca de 6000 mg do agente mucolítico.

42. A composição de acordo com as formas de realização de 1 a 3, 15, 16, ou de 19 a 31, em que a composição inclui uma metilxantina e uma anti-histamina.

43. A composição de acordo com a forma de realização 42, em que a composição inclui cerca de 1 mg a cerca de 1000 mg da metilxantina e de cerca de 0,1 mg a cerca de 100 mg da anti-histamina.

44. A composição de acordo com as formas de realização de 1 a 3 ou de 15 a 31, em que a composição inclui uma metilxantina e um NSAID.

45. A composição de acordo com a forma de realização 44, em que a composição inclui cerca de 1 mg a cerca de 1000 mg da metilxantina e de cerca de 1 mg a cerca de 3200 mg do NSAID.

46. A composição de acordo com as formas de realização de 1 a 3 ou 15 a 31, em que a composição inclui uma metilxantina e um agente contra a dor neuropática.

47. A composição de acordo com a forma de realização 46, em que a composição inclui cerca de 1 mg a cerca de 1000 mg da metilxantina e de cerca de 0,1 mg a cerca de 8000 mg do agente contra a dor neuropática.

48. A composição de acordo com as formas de realização de 1 a 3 ou de 15 a 31, em que a composição inclui uma metilxantina e um terpeno.

49. A composição de acordo com as formas de realização 48, em que a composição inclui cerca de 1 mg a cerca de 1000 mg da metilxantina e de cerca de 0,01 mg a cerca de 200 mg do terpeno.

50. A composição de acordo com as formas de realização de 1 a 3 ou de 15 a 31, em que a composição inclui uma metilxantina e um inibidor de ACE.

51. A composição de acordo com a forma de realização 50, em que a composição inclui cerca de 1 mg a cerca de 1000 mg da metilxantina e de cerca de 0,1 mg a cerca de 450 mg do inibidor de ACE.

52. A composição de acordo com a reivindicação 1, em que a composição inclui uma metilxantina e um antagonista do receptor de angiotensina II.

53. A composição de acordo com a reivindicação 46, em que a composição inclui cerca de 1 mg a cerca de 1000 mg da metilxantina e de cerca de 0,1 mg a cerca de 450 mg do antagonista do receptor de angiotensina II.

54. Um método de tratar uma condição de tosse em um indivíduo, o método compreendendo a etapa de administrar uma composição de acordo com as formas de realização de 1 a 53, em que a administração reduz um sintoma associado com a condição de tosse.

55. O método de acordo com a forma de realização 54, em que a condição de tosse compreende uma condição de tosse aguda.

56. O método de acordo com a forma de realização 54, em que a condição de tosse compreende um condição de tosse subaguda.

57. O método de acordo com a forma de realização 54, em que a condição de tosse compreende uma condição de tosse crônica.

58. O método de acordo com as formas de realização de 54 a 57, em que a condição de tosse compreende um condição de tosse não produtiva.

59. O método de acordo com as formas de realização de 54 a 57, em que a condição de tosse compreende um condição de tosse produtiva.

60. O método de acordo com as formas de realização de 54 a 59, em que a condição de tosse compreende uma tosse associada com uma doença ou distúrbio.

61. O método de acordo com a forma de realização 60, em que a doença ou distúrbio é uma asma, uma tosse atópica, uma bronquite, uma doença do refluxo gastroesofágico (GERD), uma infecção do trato respiratório, uma inflamação, uma medicação, um poluente, um gotejamento pós-nasal, um evento de fumar, uma irritação do nervo vagal, uma doença do canal auditivo externo, uma doença pulmonar, um tumor pulmonar, uma tosse de hábito, um tic, uma síndrome de Tourette, uma doença cardiovascular, ou uma tosse pós-infecciosa.

62. O método de acordo com a forma de realização 61, em que a doença pulmonar inclui uma bronquiectasia, uma fibrose cística, uma doença pulmonar intersticial, uma sarcoidose, ou uma COPD.

63. O método de acordo com a forma de realização 61, em que a doença cardiovascular inclui uma insuficiência cardíaca, uma infartação pulmonar, ou um aneurismo aórtico.

64. O método de acordo com a forma de realização 61, em que a infecção do trato respiratório inclui um resfriado, crupe, coqueluche, pneumonia, ou tuberculose.

65. O método de acordo com as formas de realização de 54 a 64, em que a administração da composição farmacêutica reduz um efeito colateral indesejado.

66. O método de acordo com a forma de realização 65, em que o efeito colateral indesejado inclui sedação, confusão mental cognitiva, vertigem, sonolência, hipertensão postural, problemas de coordenação, fraqueza, tremores, depressão respiratória, efeitos psicotrópicos, distúrbios do sono, insônia não desejada, estimulação do CNS, ganho de peso, mudança no apetite, mudança na função sexual, constipação, boca seca, erosão intestinal, ulcerações gástricas, inflamação renal, hipertensão cardiovascular, estimulação cardiovascular, *hyperchlimina*, não ir em público, dor no peito, incontinência de esforço, ou qualquer combinação dos mesmos.

67. O método de acordo com as formas de realização de 54 a 66, em que o sintoma inclui tosse, rouquidão, garganta inflamada, dificuldade de respiração, congestão respiratória, respiração ofegante, constrição respiratória, inflamação respiratória, espasmos musculares associado com uma tosse, produção de muco, desfalecimento, insônia, vômito, hemorragia subconjuntiva (olho vermelho), defecação na tosse, urinação na tosse, hérnia abdominal, hérnia pélvica, costochondrite, fratura de costela inferior, ou qualquer combinação dos mesmos.

68. Uso de uma composição de acordo com as formas de realização de 1 a 53 na fabricação de um medicamento para o tratamento de uma condição de tosse.

69. Uso de uma composição de acordo com as formas de realização de 1 a 53 no tratamento de uma condição de tosse.

70. O uso de acordo com as formas de realização 67 ou 68, em que a condição de tosse compreende uma condição de tosse aguda.

71. O uso de acordo com as formas de realização 67 ou 68, em que a condição de tosse compreende uma condição de tosse subaguda.

72. O uso de acordo com a forma de realização 67 ou 68, em que a condição de tosse compreende uma condição de tosse crônica.

73. O uso de acordo com as formas de realização de 67 a 72, em que a condição de tosse compreende uma condição de tosse não produtiva.

74. O uso de acordo com as formas de realização de 67 a 72, em que a condição de tosse compreende uma condição de tosse produtiva.

75. O uso de acordo com as formas de realização de 67 a 74, em que a condição de tosse compreende uma tosse associada com uma doença ou distúrbio.

76. O uso de acordo com a forma de realização 75, em que a doença ou distúrbio é uma asma, uma tosse atópica, uma bronquite, uma doença do refluxo gastroesofágico (GERD), uma infecção do trato respiratório, uma inflamação, uma medicação, um poluente, um gotejamento pós-nasal, um evento de fumar, uma irritação do nervo vagal, uma doença do canal auditivo externo, uma doença pulmonar, um tumor pulmonar, uma tosse de hábito, um tic, uma síndrome de Tourette, uma doença cardiovascular, ou uma tosse pós-infecciosa.

77. O uso de acordo com a forma de realização 76, em que a doença pulmonar inclui uma bronquiectasia, uma fibrose cística, uma doença pulmonar intersticial, uma sarcoidose, ou uma COPD.

78. O uso de acordo com a forma de realização 76, em que a doença cardiovascular inclui uma insuficiência cardíaca, uma infartação pulmonar, ou um aneurismo aórtico.

79. O uso de acordo com a forma de realização 76, em que a infecção do trato respiratório inclui um resfriado, crupe, coqueluche, pneumonia, ou tuberculose.

80. O uso de acordo com as formas de realização de 67 a 79, em que a administração da composição farmacêutica reduz um efeito colateral indesejado.

81. O uso de acordo com a forma de realização 80, em que o efeito colateral indesejado inclui sedação, confusão mental cognitiva, vertigem, sonolência, hipertensão postural, problemas de coordenação, fraqueza, tremores, depressão respiratória, efeitos psicotrópicos, distúrbios do sono, insônia não desejada, estimulação do CNS, ganho de peso, mudança no apetite, mudança na função sexual, constipação, boca seca, erosão intestinal, ulcerações gástricas, inflamação renal, hipertensão cardiovascular, estimulação cardiovascular, *hyperchlimina*, não ir em público, dor no peito, incontinência de esforço, ou qualquer combinação dos mesmos.

82. O uso de acordo com a forma de realização 80, em que o sintoma inclui tosse, rouquidão, garganta inflamada, dificuldade de respiração, congestão respiratória, respiração ofegante, constrição respiratória, inflamação respiratória, espasmos musculares associados com uma tosse, produção de muco, desfalecimento, insônia, vômito, hemorragia subconjuntiva (olho vermelho), defecação na tosse, urinação na tosse, hérnia abdominal, hérnia pélvica, costochondrite, fratura de costela inferior, ou qualquer combinação dos mesmos.

EXEMPLOS

[000119] Os exemplos não limitantes que seguem são fornecidos apenas com propósitos ilustrativos de modo a facilitar um entendimento mais completo das formas de realização representativas agora consideradas. Estes exemplos não devem ser interpretados como limitando qualquer uma das formas de realização descritas no presente relatório descritivo, incluindo aquelas que dizem respeito aos compostos, composições farmacêuticas, ou métodos ou usos de tratar uma condição de tosse.

Exemplo 1

Administração Oral de Teobromina

[000120] Este exemplo ilustra a atividade antitussiva da teobromina.

[000121] Nove porquinhos da Índia Dunkin Hartley machos (400 a 500

g, fornecidos pela Harlan UK Ltd) foram aleatoriamente distribuídos igualmente em um de três grupos. Os animais do Grupo 1 foram administrados apenas com veículo; os animais do Grupo 2 foram oralmente dosados (volume 2 ml/kg) com 3 mg/kg de teobromina; os animais do Grupo 3 foram oralmente dosados com 7 mg/kg de teobromina. Todos os pré-tratamentos foram administrados 120 minutos antes da exposição do ácido cítrico. Os porquinhos da Índia individuais foram colocados em uma câmara de exposição com um fluxo de ar de 2 L/min por 10 minutos antes da exposição ao ácido cítrico para permitir a aclimatização. As respostas de tosse foram induzidas pela exposição a 1 M de ácido cítrico aerossol gerado por um nebulizador ultrassônico em uma taxa de nebulização de 0,6 ml/min por 10 minutos. As tosse foram contadas por todo os 10 minuto de exposição ao ácido cítrico e por mais 5 minutos após o período de recuperação da exposição.

[000122] Os resultados deste estudo são mostrados na Tabela 1. O número médio de respostas de tosse induzida pelo ácido cítrico registrado nos porquinhos da Índia tratados por veículo foi de 28 ± 3 tosse com um tempo de início médio para a primeira tosse de 66 ± 18 segundos. Nos animais tratados com teobromina houve uma diminuição dependente da dose no número total de tosse evocadas pela exposição ao ácido cítrico assim como um aumento no tempo de início para a primeira tosse. Na dose mais alta, o número total de tosse foi reduzida para 18 ± 3 , enquanto que o início para a primeira tosse foi prolongado para 98 ± 36 segundos.

Tabela 1. Supressão da Tosse pela Teobromina			
Grupo ¹	Tratamento	Eventos de Tosse	
		Número Médio	Tempo de Início Médio
Grupo 1	veículo (p.o.)	28 ± 3	66 ± 18 s
Grupo 2	3 mg/kg de teobromina (p.o.)	25 ± 4	73 ± 17 s
Grupo 3	7 mg/kg de teobromina (p.o.)	18 ± 3	98 ± 36 s
¹ n = 3 porquinhos da Índia por grupo.			

Administração Oral e Intratraqueal de Teobromina

[000123] Este exemplo ilustra a atividade antitussiva da teobromina.

[000124] Trinta e seis porquinhos da Índia Dunkin Hartley machos (350 a 550 g, fornecidos pela Harlan UK Ltd) foram aleatoriamente distribuídos igualmente em um de seis grupos. Os animais do Grupo 1 foram administrados apenas com veículo; os animais do Grupo 2 foram intraperitonealmente dosados (volume 2 ml/kg) com 25 mg/kg de codeína; os animais do Grupo 3 foram oralmente dosados (volume 2 ml/kg) com 30 mg/kg de teobromina; os animais do Grupo 4 foram intra-traquealmente dosados com 3 mg/kg de teobromina; os animais do Grupo 5 foram intra-traquealmente dosados com 10 mg/kg de teobromina; e os animais do Grupo 6 foram intra-traquealmente dosados com 30 mg/kg de teobromina. Todos os pré-tratamentos foram administrados 30 minutos antes da exposição ao ácido cítrico. Os porquinhos da Índia individuais foram colocados em uma câmara de exposição com um fluxo de ar de 2 L/min por 10 minutos antes da exposição ao ácido cítrico para permitir a aclimatização. As Respostas de tosse foram induzidas pela exposição a 1 M de ácido cítrico aerossol gerado por um nebulizador ultrassônico em uma taxa de nebulização de 0,6 ml/min por 10 minutos. As tosses foram contadas por toda a exposição de 10 minutos ao ácido cítrico e por mais 5 minutos do período de recuperação após a exposição.

[000125] Os resultados deste estudo são mostrados na Tabela 2. O número médio de respostas de tosse induzidas pelo ácido cítrico registrado nos porquinhos da Índia tratados por veículo foi de 26 ± 4 tosses com um tempo de início médio para a primeira tosse de 71 ± 26 segundos. O nível de resposta foi significativamente reduzido para 5 ± 1 tosses nos animais tratados com codeína e o início para a primeira tosse foi significativamente prolongado para 337 ± 51 segundos. O pré-tratamento com teobromina (30 mg/kg, p.o.) também causou uma redução significativa para o número de tosses induzidas pelo ácido cítrico (12 ± 2), embora o início da primeira tosse não fosse

significativamente aumentado quando comparado com os animais de controle (126 ± 20 segundos c.f. 71 ± 26 segundos). A administração local (i.t.) de teobromina também teve um efeito dependente da dose significativa sobre o número total de tosse, reduzindo o número de tosse em uma dose de 30 mg/kg de teobromina para 6 ± 1 . De fato nas doses de 10 mg/kg (i.t.) a teobromina causou um grau similar supressão da tosse a aquele observado em 30 mg/kg (p.o.) teobromina ($10,3 \pm 2$ c.f. 12 ± 2). Também foi evidente com concentração crescente de teobromina intra-traquealmente administrada, que houve um aumento para o início da primeira tosse que foi significativamente aumentado com uma dose de 30 mg/kg a 210 ± 22 segundos.

Tabela 2. Supressão da Tosse pela Teobromina

Grupo ¹	Tratamento	Eventos de Tosse	
		Número Médio	Tempo de Início Médio
Grupo 1	veículo (p.o.)	26 ± 4	71 ± 26 s
Grupo 2	25 mg/kg de codeína (i.p.)	$5 \pm 1^{**}$	337 ± 51 s
Grupo 3	30 mg/kg de teobromina (p.o.)	$12 \pm 2^{**}$	126 ± 20 s
Grupo 4	3 mg/kg de teobromina (i.t.)	$17 \pm 2^*$	115 ± 29 s
Grupo 5	10 mg/kg de teobromina (i.t.)	$10 \pm 2^{**}$	134 ± 18 s
Grupo 6	30 mg/kg de teobromina (i.t.)	$6 \pm 1^{**}$	210 ± 22 s*

¹ n = 6 porquinhos da Índia por grupo.

** P < 0,01.

* P < 0,05.

Exemplo 3

Teobromina e um Agente antitussivo Não Opiato

[000126] Este exemplo ilustra a atividade antitussiva da teobromina em combinação com um agente antitussivo não opiato.

[000127] Trinta porquinhos da Índia Dunkin Hartley machos (400 a 500 g, fornecidos pela Harlan UK Ltd) foram aleatoriamente distribuídos igualmente em um de cinco grupos. Os animais do Grupo 1 foram administrados apenas com veículo; os animais do Grupo 2 foram intra-peritonealmente dosados (volume 2 ml/kg) com 25 mg/kg de codeína; os animais do Grupo 3 foram oralmente dosados (volume 2 ml/kg) com 10 mg/kg de teobromina; os animais do Grupo 4 foram oralmente dosados com 10 mg/kg de teobromina e 10 mg/kg dextrometofano; e os animais do Grupo

5 foram oralmente dosados com 10 mg/kg de teobromina e 30 mg/kg de dextrometofano. Os pré-tratamentos com teobromina foram administrados 120 minutos antes da exposição ao ácido cítrico, ao passo que os pré-tratamentos com dextrometofano ou veículo foram administrados 60 minutos antes da exposição ao ácido cítrico. Os pré-tratamentos com codeína foram administrados 30 minutos antes da exposição ao ácido cítrico. Os porquinhos da Índia individuais foram colocados em uma câmara de exposição com um fluxo de ar de 2 L/min por 10 minutos antes da exposição ao ácido cítrico para permitir a aclimatização. As respostas de tosse foram induzidas pela exposição a 1 M de ácido cítrico aerossol gerado por um nebulizador ultrassônico em uma taxa de nebulização de 0,6 ml/min por 10 minutos. As tosse foram contadas por toda a exposição de 10 minutos ao ácido cítrico e por mais 5 minutos do período de recuperação após a exposição.

[000128] Os resultados deste estudo são mostrados na Tabela 3. O número médio de respostas de tosse induzidas pelo ácido cítrico registrado nos porquinhos da Índia tratados por veículo foi de 28 ± 5 tosse com um tempo de início médio para a primeira tosse de 52 ± 9 segundos. O nível de resposta foi significativamente reduzido para 7 ± 2 tosse nos animais tratados com codeína e o início para a primeira tosse foi significativamente prolongado para 170 ± 32 segundos. O pré-tratamento com teobromina (10 mg/kg) também causou uma redução significativa para o número de tosse induzidas pelo ácido cítrico (13 ± 2), assim como um aumento na duração para o início da primeira tosse (139 ± 22 segundos). Em combinação com dextrometofano (10 mg/kg ou 30 mg/kg), o efeito inibidor da teobromina sobre a atividade tussiva induzida pelo ácido cítrico foi levemente potenciada com a dose mais alta tanto com respeito ao número total de tosse (11 ± 2 c.f. 13 ± 2) e o tempo de início para a primeira tosse (146 ± 23 segundos c.f. 139 ± 22 segundos).

Tabela 3. Supressão da Tosse pela Teobromina e *Agente antitussivo não opiato*

Grupo ¹	Tratamento	Eventos de Tosse	
		Número Médio	Tempo de início médio
Grupo 1	veículo (p.o.)	28 ± 5	52 ± 9 s
Grupo 2	25 mg/kg de codeína (i.p.)	7 ± 2**	170 ± 32 s**
Grupo 3	10 mg/kg de teobromina (p.o.)	13 ± 2**	139 ± 22 s*
Grupo 4	10 mg/kg de teobromina (p.o.) 10 mg/kg de dextrometofano (p.o.)	15 ± 3*	115 ± 14 s
Grupo 5	10 mg/kg de teobromina (p.o.) 30 mg/kg de dextrometofano (p.o.)	11 ± 2**	146 ± 23 s*

¹ n = 6 porquinhos da Índia por grupo.
 ** P < 0,01.
 * P < 0,05.

Exemplo 4

Teobromina e um Agente antitussivo de opiato

[000129] Este exemplo ilustra a atividade antitussiva da teobromina em combinação com um agente antitussivo de opiato.

[000130] Trinta porquinhos da Índia Dunkin Hartley machos (400 a 500 g, fornecidos pela Harlan UK Ltd) foram aleatoriamente distribuídos igualmente em um de cinco grupos. Os animais do Grupo 1 foram administrados apenas com veículo; os animais do Grupo 2 foram intraperitonealmente dosados (volume 2 ml/kg) com 25 mg/kg de codeína; os animais do Grupo 3 foram oralmente dosados (volume 2 ml/kg) com 7 mg/kg de teobromina; os animais do Grupo 4 foram oralmente dosados com 7 mg/kg de teobromina e 8 mg/kg de codeína; e os animais do Grupo 5 foram oralmente dosados com 7 mg/kg de teobromina e 16 mg/kg de codeína. Os pré-tratamentos com teobromina foram administrados 120 minutos antes da exposição ao ácido cítrico, ao passo que os pré-tratamentos orais com codeína foram administrados 60 minutos antes da exposição ao ácido cítrico. Os pré-tratamentos intraperitoneais com codeína foram administrados 30 minutos antes da exposição ao ácido cítrico. Os animais de veículo foram dosados tanto em 120 minutos quanto 60 minutos antes da exposição ao ácido cítrico. Os porquinhos da Índia individuais foram colocados em uma câmara de exposição com um fluxo de ar de 2 L/min por 10 minutos antes da exposição

ao ácido cítrico para permitir a aclimatização. As respostas de tosse foram induzidas pela exposição a 1 M de ácido cítrico aerossol gerado por um nebulizador ultrassônico em uma taxa de nebulização de 0,6 ml/min por 10 minutos. As tosse foram contadas por toda a exposição de 10 minutos ao ácido cítrico e por mais 5 minutos do período de recuperação após a exposição.

[000131] Os resultados deste estudo são mostrados na Tabela 4. O número médio de respostas de tosse induzidas pelo ácido cítrico registrado nos porquinhos da Índia tratados por veículo foi de 27 ± 4 tosse com um tempo de início médio para a primeira tosse de 61 ± 9 segundos. O nível de resposta foi significativamente reduzido para 6 ± 1 tosse nos animais tratados com codeína e o início para a primeira tosse foi significativamente prolongado para 195 ± 33 segundos. O pré-tratamento com teobromina (7 mg/kg) também causou uma redução para o número de tosse induzidas pelo ácido cítrico (19 ± 3), assim como um aumento na duração para o início da primeira tosse (91 ± 13 segundos), embora quando comparado com os animais de controle com veículo estas mudanças não foram significantes. Entretanto, uma vez combinada com codeína (8 mg/kg ou 16 mg/kg), a resposta inibidora da teobromina sobre a atividade tussiva induzida pelo ácido cítrico foi potenciada de modo dependente da dose. Na verdade em combinação com a dose mais alta de codeína (16 mg/kg) o número total de tosse foram agora significativamente reduzidos para 4 ± 1 (c.f. 19 ± 3 observado nos animais tratados apenas com teobromina), e o início para a primeira tosse foi também significativamente prolongado para 202 ± 30 segundos (c.f. 91 ± 13 segundos).

Tabela 4. Supressão da Tosse pela Teobromina e <i>Agente antitussivo de opiato</i>			
Grupo ¹	Tratamento	Eventos de Tosse	
		Número Médio	Tempo de início médio
Grupo 1	veículo (p.o.)	27 ± 4	61 ± 9 s
Grupo 2	25 mg/kg de codeína (i.p.)	6 ± 1**	195 ± 33 s**
Grupo 3	7 mg/kg de teobromina (p.o.)	19 ± 3	91 ± 13 s
Grupo 4	7 mg/kg de teobromina (p.o.) 8 mg/kg de codeína (p.o.)	10 ± 2**	147 ± 15 s*
Grupo 5	7 mg/kg de teobromina (p.o.) 16 mg/kg de codeína (p.o.)	4 ± 1**	202 ± 30 s**
¹ n = 6 porquinhos da Índia por grupo. ** P < 0,01. * P < 0,05.			

Exemplo 5

Teobromina e um Descongestionante

[000132] Este exemplo ilustra a atividade antitussiva da teobromina em combinação com um descongestionante.

[000133] Trinta porquinhos da Índia Dunkin Hartley machos (400 a 500 g, fornecidos pela Harlan UK Ltd) foram aleatoriamente distribuídos igualmente em um de cinco grupos. Os animais do Grupo 1 foram administrados apenas com veículo; os animais do Grupo 2 foram intraperitonealmente dosados (volume 2 ml/kg) com 25 mg/kg de codeína; os animais do Grupo 3 foram oralmente dosados (volume 2 ml/kg) com 10 mg/kg de teobromina; os animais do Grupo 4 foram oralmente dosados com 10 mg/kg de teobromina e 10 mg/kg pseudoefedrina; e os animais do Grupo 5 foram oralmente dosados com 10 mg/kg de teobromina e 30 mg/kg de pseudoefedrina. Os pré-tratamentos com teobromina foram administrados 120 minutos antes da exposição ao ácido cítrico, ao passo que os pré-tratamentos orais com pseudoefedrina foram administrados 30 minutos antes da exposição ao ácido cítrico. Os pré-tratamentos intraperitoneais com codeína foram administrados 30 minutos antes da exposição ao ácido cítrico. Os animais de veículo foram dosados tanto a 120 minutos quanto 30 minutos antes da exposição ao ácido cítrico. Os porquinhos da Índia individuais foram

colocados em uma câmara de exposição com um fluxo de ar de 2 L/min por 10 minutos antes da exposição ao ácido cítrico para permitir a aclimatização. As respostas de tosse foram induzidas pela exposição a 1 M de ácido cítrico aerossol gerado por um nebulizador ultrassônico em uma taxa de nebulização de 0,6 ml/min por 10 minutos. As tosse foram contadas por toda a exposição de 10 minutos ao ácido cítrico e por mais 5 minutos do período de recuperação após a exposição.

[000134] Os resultados deste estudo são mostrados na Tabela 5. O número médio de respostas de tosse induzida pelo ácido cítrico registrado nos porquinhos da Índia tratados por veículo foi de 28 ± 4 tosse com um tempo de início médio para a primeira tosse de 72 ± 10 segundos. O nível de resposta foi significativamente reduzido para 6 ± 1 tosse nos animais tratados com codeína e o início para a primeira tosse foi significativamente prolongado para 195 ± 25 segundos. O pré-tratamento com teobromina (10 mg/kg) também causou uma redução significativa para o número de tosse induzidas pelo ácido cítrico (13 ± 3), assim como um aumento na duração para o início da primeira tosse (156 ± 15 segundos). Em combinação com a pseudoefedrina (10 mg/kg e 30 mg/kg), a resposta inibidora de BC1036 sobre a atividade tussiva induzida pelo ácido cítrico, foi levemente potenciada com a dose mais alta tanto a respeito do número de tosse total (9 ± 2 c.f. 13 ± 3) quanto no tempo de início para a primeira tosse (170 ± 15 segundos c.f. 156 ± 15 segundos).

Tabela 5. Supressão da Tosse pela Teobromina e Descongestionante			
Grupo ¹	Tratamento	Eventos de Tosse	
		Número Médio	Tempo de início médio
Grupo 1	veículo (p.o.)	28 ± 4	72 ± 10 s
Grupo 2	25 mg/kg de codeína (i.p.)	$6 \pm 1^{**}$	195 ± 25 s ^{**}
Grupo 3	10 mg/kg de teobromina (p.o.)	$13 \pm 3^{**}$	156 ± 15 s ^{**}
Grupo 4	10 mg/kg de teobromina (p.o.) 10 mg/kg pseudoefedrina (p.o.)	$12 \pm 3^{**}$	164 ± 17 s ^{**}
Grupo 5	10 mg/kg de teobromina (p.o.) 30 mg/kg pseudoefedrina (p.o.)	$9 \pm 2^{**}$	170 ± 15 s ^{**}

¹ n = 6 porquinhos da Índia por grupo.

^{**} P < 0,01.

Exemplo 6***Teobromina e uma antihistamina***

[000135] Este exemplo ilustra a atividade antitussiva da teobromina em combinação com uma antihistamina.

[000136] Trinta porquinhos da Índia Dunkin Hartley machos (400 a 500 g, fornecidos pela Harlan UK Ltd) foram aleatoriamente distribuídos igualmente em um de cinco grupos. Os animais do Grupo 1 foram administrados apenas com veículo; os animais do Grupo 2 foram intraperitonealmente dosados (volume 2 ml/kg) com 25 mg/kg de codeína; os animais do Grupo 3 foram oralmente dosados (volume 2 ml/kg) com 10 mg/kg de teobromina; os animais do Grupo 4 foram oralmente dosados com 10 mg/kg de teobromina e 10 mg/kg de clorfeniramina; e os animais do Grupo 5 foram oralmente dosados com 10 mg/kg de teobromina e 30 mg/kg de clorfeniramina. Os pré-tratamentos com teobromina foram administrados 120 minutos antes da exposição ao ácido cítrico, ao passo que os pré-tratamentos orais com clorfeniramina foram administrados 30 minutos antes da exposição ao ácido cítrico. Os pré-tratamentos intraperitoneais com codeína foram administrados 30 minutos antes da exposição ao ácido cítrico. Os animais de veículo foram dosados tanto em 120 minutos quanto em 30 minutos antes da exposição ao ácido cítrico. Os porquinhos da Índia individuais foram colocados em uma câmara de exposição com um fluxo de ar de 2 L/min por 10 minutos antes da exposição ao ácido cítrico para permitir a aclimatização. As respostas de tosse foram induzidas pela exposição a 1 M de ácido cítrico aerossol gerado por um nebulizador ultrassônico em uma taxa de nebulização de 0,6 ml/min por 10 minutos. As tosse foram contadas por toda a exposição de 10 minutos ao ácido cítrico e por mais 5 minutos do período de recuperação após a exposição.

[000137] Os resultados deste estudo são mostrados na Tabela 6. O

número médio de respostas de tosse induzida pelo ácido cítrico registrado nos porquinhos da Índia tratados por veículo foi de 26 ± 4 tosse com um tempo de início médio para a primeira tosse de 42 ± 9 segundos. O nível de resposta foi significativamente reduzido para 5 ± 1 tosse nos animais tratados com codeína e o início para a primeira tosse foi significativamente prolongado para 236 ± 22 segundos. O pré-tratamento com teobromina (10 mg/kg) também causou uma redução significativa para o número de tosse induzidas pelo ácido cítrico (15 ± 2), assim como um aumento na duração para o início da primeira tosse (103 ± 15 segundos). Em combinação com clorfeniramina (0,3 mg/kg e 1 mg/kg), a resposta inibidora de teobromina sobre a atividade tussiva induzida pelo ácido cítrico, foi potenciada de modo dependente da dose. De fato em combinação com a dose mais alta de clorfeniramina (1 mg/kg) o número total de tosse foi reduzido para 10 ± 2 (c.f. 15 ± 2 observado em animais tratados apenas com teobromina), e o início para a primeira tosse foi prolongado para 130 ± 11 segundos (c.f. 111 ± 17 segundos).

Tabela 6. Supressão da Tosse pela Teobromina e Antihistamina			
Grupo ¹	Tratamento	Eventos de Tosse	
		Número Médio	Tempo de início médio
Grupo 1	veículo (p.o.)	26 ± 4	42 ± 9 s
Grupo 2	25 mg/kg de codeína (i.p.)	$5 \pm 1^{**}$	236 ± 22 s ^{**}
Grupo 3	10 mg/kg de teobromina (p.o.)	$15 \pm 2^{**}$	103 ± 15 s*
Grupo 4	10 mg/kg de teobromina (p.o.) 0,3 mg/kg clorfeniramina (p.o.)	$12 \pm 2^{**}$	111 ± 17 s*
Grupo 5	10 mg/kg de teobromina (p.o.) 1 mg/kg clorfeniramina (p.o.)	$10 \pm 2^{**}$	130 ± 11 s ^{**}

¹ n = 6 porquinhos da Índia por grupo.
^{**} P < 0,01.
^{*} P < 0,05.

Exemplo 7

Teobromina e um Expectorante

[000138] Este exemplo ilustra a atividade antitussiva da teobromina em combinação com um expectorante.

[000139] Vinte e quatro porquinhos da Índia Dunkin Hartley machos (400 a 510 g, fornecidos pela Harlan UK Ltd) foram aleatoriamente

distribuídos igualmente em um de quatro grupos. Os animais do Grupo 1 foram administrados apenas com veículo; os animais do Grupo 2 foram oralmente dosados (volume 2 ml/kg) com 10 mg/kg de teobromina; os animais do Grupo 3 foram oralmente dosados (volume 2 ml/kg) com 30 mg/kg de guaifenesina; e os animais do Grupo 4 foram oralmente dosados com 10 mg/kg de teobromina e 30 mg/kg de guaifenesina. Os pré-tratamentos com teobromina foram administrados 30 minutos antes da exposição ao ácido cítrico, ao passo que os pré-tratamentos com guaifenesina ou veículo foram administrados 60 minutos antes da exposição ao ácido cítrico. Os porquinhos da Índia individuais foram colocados em uma câmara de exposição com um fluxo de ar de 2 L/min por 10 minutos antes da exposição ao ácido cítrico para permitir a aclimatização. As respostas de tosse foram induzidas pela exposição a 1 M de ácido cítrico aerossol gerado por um nebulizador ultrassônico em uma taxa de nebulização de 0,6 ml/min por 10 minutos. As tosse foram contadas por toda a exposição de 10 minutos ao ácido cítrico e por mais 5 minutos do período de recuperação após a exposição.

[000140] Os resultados deste estudo são mostrados na Tabela 7. O número médio de respostas de tosse induzida pelo ácido cítrico registrado nos porquinhos da Índia tratados por veículo foi de 30 ± 4 tosse com um tempo de início médio para a primeira tosse de 46 ± 10 segundos. O pré-tratamento com teobromina (10 mg/kg, p.o.) causou uma redução significativa ($P < 0,05$) para o número de tosse induzidas pelo ácido cítrico (15 ± 3), assim como um aumento da duração para o início da primeira tosse (126 ± 12 segundos). Ao contrário, a guaifenesina (30 mg/kg, p.o.) não teve nenhum efeito significativo sobre o número total de tosse (28 ± 3) evocadas pela exposição ao ácido cítrico ou sobre o início da primeira tosse (52 ± 10 segundos). Em combinação com guaifenesina (30 mg/kg, p.o.), o efeito inibidor da teobromina sobre a atividade tussiva induzida pelo ácido cítrico, mostrou uma tendência para ser potenciada com respeito ao número total de tosse

observado (13 ± 3 c.f. 15 ± 3), embora tal tendência não fosse evidente com respeito ao início da primeira tosse (121 ± 10 segundos c.f. 126 ± 12 segundos).

Tabela 7. Supressão da Tosse pela Teobromina e Expectorante			
Grupo¹	Tratamento	Eventos de Tosse	
		Número Médio	Tempo de início médio
Grupo 1	veículo (p.o.)	30 ± 4	46 ± 10 s
Grupo 2	10 mg/kg de teobromina (p.o.)	$15 \pm 3^{**}$	126 ± 12 s ^{**}
Grupo 3	30 mg/kg de guaifenesina (p.o.)	28 ± 3	52 ± 10 s
Grupo 4	10 mg/kg de teobromina (p.o.) 30 mg/kg de guaifenesina (p.o.)	$13 \pm 3^{**}$	121 ± 10 s ^{**}

¹ n = 6 porquinhos da Índia por grupo.
^{**} P < 0,01.

Exemplo 8

Teobromina e um NSAID

[000141] Este exemplo ilustra a atividade antitussiva da teobromina em combinação com um NSAID.

[000142] Trinta porquinhos da Índia Dunkin Hartley machos (400 a 500 g, fornecidos pela Harlan UK Ltd) são aleatoriamente distribuídos igualmente em um de cinco grupos. Os animais do Grupo 1 são administrados apenas com veículo; os animais do Grupo 2 são intra-peritonealmente dosados (volume 2 ml/kg) com 25 mg/kg de codeína; os animais do Grupo 3 são oralmente dosados (volume 2 ml/kg) com 10 mg/kg de teobromina; os animais do Grupo 4 são oralmente dosados com 10 mg/kg de teobromina e 10 mg/kg ibuprofeno; e os animais do Grupo 5 são oralmente dosados com 10 mg/kg de teobromina e 30 mg/kg ibuprofeno; os animais do Grupo 6 são oralmente dosados apenas com 30 mg/kg de ibuprofeno. Os pré-tratamentos com teobromina são administrados 120 minutos antes da exposição ao ácido cítrico, ao passo que os pré-tratamentos com ibuprofeno ou veículo são administrados 60 minutos antes da exposição ao ácido cítrico. Os pré-tratamentos com codeína são administrados 30 minutos antes da exposição ao ácido cítrico. Os porquinhos da Índia individuais são colocados em uma

câmara de exposição com um fluxo de ar de 2 L/min por 10 minutos antes da exposição ao ácido cítrico para permitir a aclimatização. As respostas de tosse são induzidas pela exposição a 1 M de ácido cítrico aerossol gerado por um nebulizador ultrassônico em uma taxa de nebulização de 0,6 ml/min por 10 minutos. As tosse são contadas por toda a exposição de 10 minutos ao ácido cítrico e por mais 5 minutos do período de recuperação após a exposição.

[000143] O número médio de respostas de tosse induzida pelo ácido cítrico registrado nos porquinhos da Índia tratados por veículo é 30 ± 5 tosse com um tempo de início médio para a primeira tosse de 55 ± 7 segundos. O nível de resposta é significativamente reduzido para 8 ± 3 tosse nos animais tratados com codeína e o início para a primeira tosse foi significativamente prolongado para 150 ± 32 segundos. O pré-tratamento com teobromina (10 mg/kg) também causou uma redução significativa para o número de tosse induzidas pelo ácido cítrico (15 ± 3), assim como pequeno aumento na duração para o início da primeira tosse (113 ± 15 segundos). Em combinação com ambas as doses de ibuprofeno (10 mg/kg ou 30 mg/kg), o efeito inibidor da teobromina sobre a atividade tussiva induzida pelo ácido cítrico foi substancialmente potenciada tanto com a dose mais baixa quanto com a mais alta tanto com respeito ao número total de tosse (11 ± 2 c.f. 9 ± 1) quanto ao tempo de início para a primeira tosse (143 ± 19 segundos c.f. 122 ± 20 segundos). Ibuprofeno por si mesmo tem muito pouco efeito sobre o número total de tosse (22 ± 6) ou sobre o tempo de início para a primeira tosse (70 ± 5 segundos).

Exemplo 9

Teobromina e um Agente contra a dor neuropática

[000144] Este exemplo ilustra a atividade antitussiva da teobromina em combinação com um agente contra a dor neuropática.

[000145] Trinta porquinhos da Índia Dunkin Hartley machos (400 a 500 g, fornecidos pela Harlan UK Ltd) são aleatoriamente distribuídos igualmente

em um de cinco grupos. Os animais do Grupo 1 são administrados apenas com veículo; os animais do Grupo 2 são intra-peritonealmente dosados (volume 2 ml/kg) com 25 mg/kg de codeína; os animais do Grupo 3 são oralmente dosados (volume 2 ml/kg) com 10 mg/kg de teobromina; os animais do Grupo 4 são oralmente dosados com 10 mg/kg de teobromina e 30 mg/kg de gabapentina; e os animais do Grupo 5 são oralmente dosados com 10 mg/kg de teobromina e 60 mg/kg de gabapentina; os animais do Grupo 6 são oralmente dosados apenas com 60 mg/kg de gabapentina. Os pré-tratamentos com teobromina são administrados 120 minutos antes da exposição ao ácido cítrico, ao passo que os pré-tratamentos com gabapentina ou veículo são administrados 60 minutos antes da exposição ao ácido cítrico. Os pré-tratamentos com codeína são administrados 30 minutos antes da exposição ao ácido cítrico. Os porquinhos da Índia individuais são colocados em uma câmara de exposição com um fluxo de ar de 2 L/min por 10 minutos antes da exposição ao ácido cítrico para permitir a aclimatização. As respostas de tosse são induzidas pela exposição a 1 M de ácido cítrico aerossol gerado por um nebulizador ultrassônico em uma taxa de nebulização de 0,6 ml/min por 10 minutos. As tosse são contadas por toda a exposição de 10 minutos ao ácido cítrico e por mais 5 minutos do período de recuperação após a exposição.

[000146] O número médio de respostas de tosse induzida pelo ácido cítrico registrado nos porquinhos da Índia tratados por veículo é de 31 ± 6 tosse com um tempo de início médio para a primeira tosse de 58 ± 9 segundos. O nível de resposta é significativamente reduzido para 9 ± 4 tosse nos animais tratados com codeína e o início para a primeira tosse foi significativamente prolongado para 161 ± 31 segundos. O pré-tratamento com teobromina (10 mg/kg) também causou uma redução significativa para o número de tosse induzidas pelo ácido cítrico (14 ± 4), assim como pequena duração de aumento para o início da primeira tosse (108 ± 19 segundos). Em

combinação com gabapentina (30 mg/kg ou 60 mg/kg), o efeito inibidor da teobromina sobre a atividade tussiva induzida pelo ácido cítrico foi potenciada significativamente com a dose mais alta tanto com respeito ao número total de tosse (13 ± 2 c.f. 6 ± 2) e o tempo de início para a primeira tosse (89 ± 20 segundos c.f. 142 ± 18 segundos). Gabapentina por si só tem muito pouco efeito sobre o número total de tosse (24 ± 8) ou sobre o tempo de início para a primeira tosse (90 ± 6 segundos).

Exemplo 10

Teobromina e um Terpeno

[000147] Este exemplo ilustra a atividade antitussiva da teobromina em combinação com um terpeno.

[000148] Trinta porquinhos da Índia Dunkin Hartley machos (400 a 500 g, fornecidos pela Harlan UK Ltd) são aleatoriamente distribuídos igualmente em um de cinco grupos. Os animais do Grupo 1 são administrados apenas com veículo; os animais do Grupo 2 são intra-peritonealmente dosados (volume 2 ml/kg) com 25 mg/kg de codeína; os animais do Grupo 3 são oralmente dosados (volume 2 ml/kg) com 10 mg/kg de teobromina; os animais do Grupo 4 são oralmente dosados com 10 mg/kg de teobromina e 0,3 mg/kg de óleo de hortelã; e os animais do Grupo 5 são oralmente dosados com 10 mg/kg de teobromina e 1 mg/kg de ibuprofeno; os animais do Grupo 6 são oralmente dosados apenas com 1 mg/kg de óleo de hortelã. Os pré-tratamentos com teobromina e óleo de hortelã são administrados 120 minutos antes da exposição ao ácido cítrico. Os pré-tratamentos com codeína são administrados 30 minutos antes da exposição ao ácido cítrico. Os porquinhos da Índia individuais são colocados em uma câmara de exposição com um fluxo de ar de 2 L/min por 10 minutos antes da exposição ao ácido cítrico para permitir a aclimatização. As respostas de tosse são induzidas pela exposição a 1 M de ácido cítrico aerossol gerado por um nebulizador ultrassônico em uma taxa de nebulização de 0,6 ml/min por 10 minutos. As

tosses são contadas por toda a exposição de 10 minutos ao ácido cítrico e por mais 5 minutos do período de recuperação após a exposição.

[000149] O número médio de respostas de tosse induzida pelo ácido cítrico registrado nos porquinhos da Índia tratados por veículo é 27 ± 5 tosses com um tempo de início médio para a primeira tosse de 62 ± 7 segundos. O nível de resposta é significativamente reduzido para 6 ± 2 tosses nos animais tratados com codeína e o início para a primeira tosse foi significativamente prolongado para 170 ± 28 segundos. O pré-tratamento com teobromina (10 mg/kg) também causou uma redução significativa para o número de tosses induzidas pelo ácido cítrico (14 ± 5), assim como pequena duração de aumento para o início da primeira tosse (120 ± 23 segundos). Em combinação com óleo de hortelã (0,3 mg/kg ou 1 mg/kg), o efeito inibidor da teobromina sobre a atividade tussiva induzida pelo ácido cítrico foi substancialmente potenciada apenas com a dose mais alta tanto com respeito ao número total de tosses (15 ± 3 c.f. 6 ± 2) quanto ao tempo de início para a primeira tosse (115 ± 17 segundos c.f. 130 ± 25 segundos). Óleo de hortelã por si só não tem nenhum efeito sobre o número total de tosses (26 ± 10) ou sobre o tempo de início para a primeira tosse (75 ± 8 segundos).

Exemplo 11

Teobromina e um Inibidor de ACE

[000150] Este exemplo ilustra a atividade antitussiva da teobromina em combinação com um inibidor de ACE.

[000151] Trinta porquinhos da Índia Dunkin Hartley machos (400 a 500 g, fornecidos pela Harlan UK Ltd) são aleatoriamente distribuídos igualmente em um de cinco grupos. Os animais do Grupo 1 são administrados apenas com veículo; os animais do Grupo 2 são intra-peritonealmente dosados (volume 2 ml/kg) com 25 mg/kg de codeína; os animais do Grupo 3 são oralmente dosados (volume 2 ml/kg) com 30 mg/kg de teobromina; os animais do Grupo 4 são oralmente dosados com 30 mg/kg de captopril; e os

animais do Grupo 5 são oralmente dosados com 30 mg/kg de teobromina e 30 mg/kg captopril. Os pré-tratamentos com teobromina e captopril são administrados 120 minutos antes da exposição ao ácido cítrico. Os pré-tratamentos com codeína são administrados 30 minutos antes da exposição ao ácido cítrico. Os porquinhos da Índia individuais são colocados em uma câmara de exposição com um fluxo de ar de 2 L/min por 10 minutos antes da exposição ao ácido cítrico para permitir a aclimatização. As respostas de tosse são induzidas pela exposição a 1 M de ácido cítrico aerossol gerado por um nebulizador ultrassônico em uma taxa de nebulização de 0,6 ml/min por 10 minutos. As tosse são contadas por toda a exposição de 10 minutos ao ácido cítrico e por mais 5 minutos do período de recuperação após a exposição.

[000152] O número médio de respostas de tosse induzida pelo ácido cítrico registrado nos porquinhos da Índia tratados por veículo é de 29 ± 9 tosse com um tempo de início médio para a primeira tosse de 66 ± 8 segundos. O nível de resposta é significativamente reduzido para 7 ± 3 tosse nos animais tratados com codeína e o início para a primeira tosse foi significativamente prolongado para 170 ± 28 segundos. O pré-tratamento com teobromina (30 mg/kg) também causou uma redução significativa para o número de tosse induzidas pelo ácido cítrico (10 ± 4), assim como pequena duração de aumento para o início da primeira tosse (125 ± 22 segundos). O pré-tratamento com captopril (30 mg/kg), substancialmente aumentou o efeito pró-tussivo do ácido cítrico, com número total de tosse (45 ± 12) e o tempo de início encurtado para a primeira tosse (34 ± 12 segundos). Combinando o captopril e a teobromina reduziu-se o número total de tosse comparado com o grupo de captopril sozinho (18 ± 10) e prolongou o tempo de início para a primeira tosse (70 ± 12 segundos).

Exemplo 12

Tratamento de uma condição de tosse

[000153] Uma mulher com 26 anos de idade queixa-se de tosse todo o

tempo. Depois da história de rotina e exame físico, um médico diagnosticou a mulher com uma condição de tosse associada com o ato de fumar. A mulher é tratada pela administração inalatória de uma composição farmacêutica que compreende teobromina e dextrometofano como aqui descrita tomada quatro vezes ao dia. Alternativamente, a mulher pode ser tratada pela administração oral de uma composição farmacêutica que compreende teobromina e dextrometofano como aqui descrita tomada duas vezes ao dia. A condição da paciente é monitorada e depois de cerca de 2 dias de tratamento, a mulher indica que ela está experienciando episódios de tosse diminuídas. Em exames médicos completos em dois e quatro meses, a mulher indica que ela está ainda tomando a medicação e está ainda experienciando episódios diminuídos de tosse. Esta diminuição nos episódios de tosse indica tratamento bem sucedido com a composição farmacêutica aqui descrita.

[000154] Em uma maneira similar, uma composição farmacêutica que compreende teobromina e qualquer um dos compostos terapêuticos aqui descritos, tais como, por exemplo, um antitussivo não opioide, um antitussivo de opioide, um descongestionante, um expectorante, um agente mucolítico, uma antihistamina, um NSAID, um agente contra a dor neuropática, um terpeno, ou qualquer combinação dos mesmos, será formulada em uma composição farmacêutica e administrada ao paciente como descrito acima.

[000155] Um homem com 78 anos de idade queixa-se de tosse todo o tempo. Depois da história de rotina e exame físico, um médico diagnosticou o homem com uma condição de tosse associada com a tuberculose. O homem é tratado pela administração inalatória de uma composição farmacêutica que compreende teobromina e codeína como aqui descrita tomada quatro vezes ao dia. Alternativamente, o homem pode ser tratado pela administração oral de uma composição farmacêutica que compreende teobromina e codeína como aqui descrita tomada duas vezes ao dia. A condição do paciente é monitorada e depois de cerca de 2 dias de

tratamento, o homem indica que ele está experienciando episódios de tosse diminuídos. Em exames médicos completos aos dois e quatro meses, o homem indica que ele está ainda tomando a medicação e está ainda experienciando episódios diminuídos de tosse. Esta diminuição nos episódios de tosse indica tratamento bem sucedido com a composição farmacêutica aqui descrita.

[000156] Em uma maneira similar, uma composição farmacêutica que compreende teobromina e qualquer um dos compostos terapêuticos aqui descritos, tais como, por exemplo, um antitussivo não opiato, um antitussivo de opiato, um descongestionante, um expectorante, um agente mucolítico, uma antihistamina, um NSAID, um agente contra a dor neuropática, um terpeno, ou qualquer combinação dos mesmos, será formulada em uma composição farmacêutica e administrada ao paciente como descrito acima.

[000157] Um homem de 58 anos de idade queixa-se de tosse devido à dificuldade de respiração. Depois da história de rotina e exame físico, um médico diagnosticou o homem com uma condição de tosse associada com uma doença pulmonar obstrutiva crônica (COPD). O homem é tratado pela administração inalatória de uma composição farmacêutica que compreende teobromina e pseudoefedrina como aqui descrita tomada quatro vezes ao dia. Alternativamente, o homem pode ser tratado pela administração oral de uma composição farmacêutica que compreende teobromina e pseudoefedrina como aqui descrita tomada duas vezes ao dia. A condição do paciente é monitorada e depois de cerca de 2 dias de tratamento, o homem indica que ele está experienciando episódios de tosse diminuídos. Nos exames médicos completos em dois e quatro meses, o homem indica que ele ainda está tomando a medicação e está ainda experienciando episódios diminuídos de tosse. Esta diminuição nos episódios de tosse indica tratamento bem sucedido com a composição farmacêutica aqui descrita.

[000158] Em uma maneira similar, uma composição farmacêutica que

compreende teobromina e qualquer um dos compostos terapêuticos aqui descritos, tal como, por exemplo, um antitussivo não opiato, um antitussivo de opiato, um descongestionante, um expectorante, um agente mucolítico, uma antihistamina, um NSAID, um agente contra a dor neuropática, um terpeno, ou qualquer combinação dos mesmos, será formulada em uma composição farmacêutica e administrada ao paciente como descrito acima.

[000159] Uma mulher com 18 anos de idade queixa-se de tosse e nariz entupido. Depois da história de rotina e exame físico, um médico diagnosticou a mulher com uma condição de tosse associada com uma infecção no trato respiratório. A mulher é tratada pela administração inalatória de uma composição farmacêutica que compreende teobromina e ibuprofeno como aqui descrita tomada quatro vezes ao dia. Alternativamente, a mulher pode ser tratada pela administração oral de uma composição farmacêutica que compreenda teobromina e ibuprofeno como aqui descrita tomada duas vezes ao dia. A condição da paciente é monitorada e depois de cerca de 2 dias de tratamento, a mulher indica que ela está experienciando episódios de tosse diminuídos. Nos exames médicos completos em uma e duas semanas, a mulher indica que ela não está com tosse e sente-se muito bem. Esta diminuição nos episódios de tosse indica tratamento bem sucedido com a composição farmacêutica aqui descrita.

[000160] Em uma maneira similar, uma composição farmacêutica que compreende teobromina e qualquer um dos compostos terapêuticos aqui descritos, tal como, por exemplo, um antitussivo não opiato, um antitussivo de opiato, um descongestionante, um expectorante, um agente mucolítico, uma anti-histamina, um NSAID, um agente contra a dor neuropática, um terpeno, ou qualquer combinação dos mesmos, será formulada em uma composição farmacêutica e administrada ao paciente como descrito acima.

[000161] Uma mulher de 47 anos de idade queixa-se de tosse e nariz escorrendo. Depois da história de rotina e exame físico, um médico

diagnosticou a mulher com uma condição de tosse associada com uma alergia. A mulher é tratada pela administração inalatória de uma composição farmacêutica que compreende teobromina e clorfeniramina como aqui descrita tomada quatro vezes ao dia. Alternativamente, a mulher pode ser tratada pela administração oral de uma composição farmacêutica que compreende teobromina e clorfeniramina como aqui descrita tomada duas vezes ao dia. A condição da paciente é monitorada e depois de cerca de 2 dias de tratamento, a mulher indica que ela está experienciando episódios de tosse diminuídos. em exames médicos completos em um e dois meses, a mulher indica que ela não está com tosse e não tem um nariz escorrendo. Esta diminuição nos episódios de tosse indica tratamento bem sucedido com a composição farmacêutica aqui descrita.

[000162] Em uma maneira similar, uma composição farmacêutica que compreende teobromina e qualquer um dos compostos terapêuticos aqui descritos, tal como, por exemplo, um antitussivo não opiato, um antitussivo de opiato, um descongestionante, um expectorante, um agente mucolítico, uma antihistamina, um NSAID, um agente contra a dor neuropática, um terpeno, ou qualquer combinação dos mesmos, será formulada em uma composição farmacêutica e administrada ao paciente como descrito acima.

[000163] Um homem com 34 anos de idade queixa-se de tosse devido à dificuldade de respiração. Depois da história de rotina e exame físico, um médico diagnosticou o homem com uma condição de tosse associada com um resfriado. O homem é tratado pela administração inalatória de uma composição farmacêutica que compreende teobromina e guaifenesina como aqui descrita tomada quatro vezes ao dia. Alternativamente, o homem pode ser tratado pela administração oral de uma composição farmacêutica que compreende teobromina e guaifenesina como aqui descrita tomada duas vezes ao dia. A condição do paciente é monitorada e depois de cerca de 2 dias de tratamento, o homem indica que ele está experienciando episódios de tosse

diminuídos. Nos exames médicos completos em uma e duas semanas, o homem indica que o seu peito está limpo e ele não está com tosse. Esta diminuição nos episódios de tosse indica tratamento bem sucedido com a composição farmacêutica aqui descrita.

[000164] Em uma maneira similar, uma composição farmacêutica que compreende teobromina e qualquer um dos compostos terapêuticos aqui descritos, tais como, por exemplo, um antitussivo não opiato, um antitussivo de opiato, um descongestionante, um expectorante, um agente mucolítico, uma antihistamina, um NSAID, um agente contra a dor neuropática, um terpeno, ou qualquer combinação dos mesmos, será formulada em uma composição farmacêutica e administrada ao paciente como descrito acima.

[000165] Um homem com 67 anos de idade queixa-se de tosse devido a uma medicação que inclui um inibidor de ACE para hipertensão. Depois da história de rotina e exame físico, um médico diagnosticou o homem com uma condição de tosse que é um efeito colateral da sua medicação inibidora de ACE. O homem é tratado pela administração inalatória uma composição farmacêutica que compreende teobromina como aqui descrita em conjunção com a sua medicação de inibidor de ACE. Alternativamente, o homem pode ser tratado pela administração oral de uma composição farmacêutica que compreende teobromina como aqui descrita em conjunção com a sua medicação de inibidor de ACE. Alternativamente, o homem pode ser tratado pela administração inalatória de uma composição farmacêutica que compreende teobromina e o inibidor de ACE como aqui descrita tomada quatro vezes ao dia. Alternativamente, o homem pode ser tratado pela administração oral de uma composição farmacêutica que compreende teobromina e o inibidor de ACE como aqui descrita tomada duas vezes ao dia. A condição do paciente é monitorada e depois de cerca de 2 dias de tratamento, o homem indica que ele está experienciando episódios de tosse diminuídos. Nos exames médicos completos em dois e quatro meses, o

homem indica que ele ainda está tomando a medicação e está ainda experienciando episódios diminuídos de tosse. Esta diminuição nos episódios de tosse indica tratamento bem sucedido com a composição farmacêutica aqui descrita.

[000166] Um homem de 73 anos de idade queixa-se de tosse devido a uma medicação que inclui um antagonista do receptor de angiotensina II para hipertensão. Depois da história de rotina e exame físico, um médico diagnosticou o homem com uma condição de tosse que é um efeito colateral da sua medicação de inibidor de ACE. O homem é tratado pela administração inalatória de uma composição farmacêutica que compreende teobromina como aqui descrita em conjunção com a sua medicação de antagonista do receptor de angiotensina II. Alternativamente, o homem pode ser tratado pela administração oral de uma composição farmacêutica que compreenda teobromina como aqui descrita em conjunção com a sua medicação de antagonista do receptor de angiotensina II. Alternativamente, o homem pode ser tratado pela administração inalatória de uma composição farmacêutica que compreende teobromina e o antagonista do receptor de angiotensina II como aqui descrita tomada quatro vezes ao dia. Alternativamente, o homem pode ser tratado pela administração oral de uma composição farmacêutica que compreende teobromina e o antagonista do receptor de angiotensina II como aqui descrita tomada duas vezes ao dia. A condição do paciente é monitorada e depois de cerca de 2 dias de tratamento, o homem indica que ele está experienciando episódios de tosse diminuídos. Nos exames médicos completos em dois e quatro meses, o homem indica que ele ainda está tomando a medicação e está ainda experienciando episódios diminuídos de tosse. Esta diminuição nos episódios de tosse indica tratamento bem sucedido com a composição farmacêutica aqui descrita.

[000167] Na conclusão, deve ser entendido que embora aspectos do presente relatório descritivo sejam salientados pela referência às formas de

realização específicas, uma pessoa habilitada na técnica facilmente avaliará que estas formas de realização descritas são apenas ilustrativas dos princípios da matéria objeto aqui descrita. Portanto, deve ser entendido que a matéria objeto descrita não é de nenhum modo limitada a uma metodologia, protocolo, e/ou reagente particulares, etc., aqui descritos. Como tal, várias modificações ou mudanças à ou configurações alternativas da matéria objeto descrita podem ser feitas de acordo com as descrições aqui, sem divergir do espírito do presente relatório descritivo. Por último, a terminologia aqui usada é apenas para o propósito de descrever as formas de realização particulares, e não é intencionada a limitar o escopo da presente invenção, que é definida unicamente pelas reivindicações. Consequentemente, a presente invenção não é limitada àquela precisamente como mostrada e descrita.

[000168] Certas formas de realização da presente invenção são aqui descritas, incluindo o melhor modo conhecido pelos inventores para realizar a invenção. Naturalmente, as variações nestas formas de realização descritas tornar-se-ão evidentes a aqueles de habilidade comum na técnica na leitura da descrição precedente. O inventor espera que os técnicos habilitados utilizem tais variações como apropriado, e os inventores pretendem que a presente invenção seja praticada de outro modo além daquele aqui especificamente descrito. Consequentemente, esta invenção inclui todas as modificações e equivalentes da matéria objeto declarada nas reivindicações anexas a este como permitido pela lei aplicável. Além disso, qualquer combinação das formas de realização descritas acima em todas as variações possíveis das mesmas é abrangida pela invenção a menos que de outro modo aqui indicado ou de outro modo claramente contradito pelo contexto.

[000169] Agrupamentos de formas de realização, elementos, ou etapas alternativos da presente invenção não devem ser interpretados como limitações. Cada membro do grupo pode ser aludido e reivindicado individualmente ou em qualquer combinação com outros membros do grupo

aqui descritos. É previsto que um ou mais membros de um grupo pode ser incluído em, ou deletado de, um grupo por razões de conveniência e/ou patenteabilidade. Quando qualquer uma de tal inclusão ou deleção ocorre, o relatório descritivo é julgado conter o grupo como modificado satisfazendo assim a descrição escrita de todos os grupos Markush usados nas reivindicações anexas.

[000170] A menos que de outro modo indicado, todos os números que expressam uma característica, item, quantidade, parâmetro, propriedade, termo, e assim por diante usado no presente relatório descritivo e reivindicações devem ser entendidos como sendo modificados em todos os casos pelo termo “cerca de.” Como aqui usado, o termo “cerca de” significa que a característica, item, quantidade, parâmetro, propriedade, ou termo assim qualificados abrangem uma faixa de mais ou menos dez por cento acima e abaixo do valor da característica, item, quantidade, parâmetro, propriedade, ou termo estabelecidos. Consequentemente, a menos que indicado ao contrário, os parâmetros numéricos apresentados no relatório descritivo e reivindicações anexas são aproximações que podem variar. No mínimo, e não como uma tentativa para limitar a aplicação da doutrina de equivalentes para o escopo das reivindicações, cada indicação numérica deve ser pelo menos interpretado considerando-se o número de dígitos significantes relatados e pela aplicação de técnicas de arredondamento comum. Não obstante que as faixas e valores numéricos que apresentam o amplo escopo da invenção são aproximações, as faixas e valores numéricos apresentados nos exemplos específicos são relatados tão precisamente quanto possível. Qualquer faixa ou valor numérico, entretanto, inerentemente contém certos erros que necessariamente resultam dos desvios padrão encontrados nas suas respectivas medições de teste. A recitação de faixas numéricas de valores aqui é meramente intencionada a servir como um método resumido de se referir individualmente a cada valor numérico separado que caia dentro da faixa. A

menos que de outro modo aqui indicado, cada valor individual de uma faixa numérica é incorporado dentro do presente relatório descritivo como se fossem individualmente aqui relatado.

[000171] Os termos “um,” “uma,” “o”, “a” e referendos similares usados no contexto de descrever a presente invenção (especialmente no contexto das reivindicações que seguem) devem ser interpretados para abranger tanto o singular quanto ao plural, a menos que de outro modo aqui indicado ou claramente contradito pelo contexto. Todos os métodos aqui descritos podem ser realizados em qualquer ordem adequada a menos que de outro modo aqui indicado ou de outro modo claramente contradito pelo contexto. O uso de qualquer um e de todos os exemplos, ou linguagem exemplar (por exemplo, “tal como”) aqui fornecido é meramente intencionado a melhor esclarecer a presente invenção e não impõem uma limitação no escopo da invenção de outro modo reivindicada. Nenhuma linguagem no presente relatório descritivo deve ser interpretada como indicando qualquer elemento não reivindicado essencial para a prática da invenção.

[000172] As formas de realização específicas aqui descritas podem ser limitadas ainda nas reivindicações usando a linguagem consistindo de ou consistindo essencialmente de. Quando usado nas reivindicações, seja como depositada ou adicionada por emenda, o termo de transição “consistindo de” exclui qualquer elemento, etapa, ou ingrediente não especificado nas reivindicações. O termo de transição “consistindo essencialmente de” limita o escopo de uma reivindicação aos materiais ou etapas especificados e aqueles que não afetam materialmente a(s) característica(s) básica(s) e nova(s). As formas de realização da presente invenção assim reivindicadas são inerente ou expressamente aqui descritas e habilitadas.

[000173] Todas as patentes, publicações de patente, e outras publicações dadas por referência e identificadas no presente relatório descritivo são individual e expressamente aqui incorporadas por referência em sua totalidade

para o propósito de descrever e descrever, por exemplo, as composições e metodologias descritas em tais publicações que seriam usadas em conexão com a presente invenção. Estas publicações são fornecidas unicamente para a sua descrição anterior da data de depósito do presente pedido. Nada a este respeito deve ser interpretado como uma admissão de que os inventores não são intitulados anteceder tal descrição em virtude da invenção anterior ou por qualquer outra razão. Todas as declarações em relação á data ou representação em relação aos conteúdos destes documentos estão fundamentados com base na informação disponível aos requerentes e não constituem nenhuma admissão em relação à precisão das datas ou conteúdos destes documentos.

REIVINDICAÇÕES

1. Composição oral, caracterizada pelo fato de que compreende uma quantidade terapeuticamente efetiva de Teobromina e uma pluralidade de compostos terapêuticos adicionais tendo atividade antitussiva.

2. Composição oral, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que a pluralidade de compostos terapêuticos tendo atividade antitussiva inclui um agente antitussivo não opiato, um agente antitussivo de opiato, um descongestionante, um expectorante, um agente mucolítico, uma antihistamina, um medicamento antiinflamatório não esteroideal (NSAID), um agente contra a dor neuropática, um terpeno, um inibidor de ACE, um antagonista do receptor de angiotensina II ou qualquer combinação dos mesmos.

3. Composição oral, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizada pelo fato de que a atividade antitussiva suprime uma função do nervo vagal associada com uma tosse, suprime uma função do nervo central associada com uma tosse, e/ou suprime uma função de nervo periférico associada com uma tosse.

4. Composição oral, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizada pelo fato de que a atividade antitussiva não é associada ao efeito colateral indesejado.

5. Composição oral, de acordo com a reivindicação 4, caracterizada pelo fato de que o efeito colateral indesejado inclui sedação, confusão mental cognitiva, vertigem, sonolência, hipertensão postural, problemas de coordenação, fraqueza, tremores, depressão respiratória, efeitos psicotrópicos, distúrbios do sono, insônia não desejada, estimulação do CNS, ganho de peso, mudança no apetite, mudança na função sexual, constipação, boca seca, erosão intestinal, ulcerações gástricas, inflamação renal, hipertensão cardiovascular, estimulação cardiovascular, *hyperchlimina*, não ir em público, dor no peito, incontinência de esforço, ou qualquer combinação

dos mesmos.

6. Composição oral, de acordo qualquer uma das reivindicações 1 a 5, caracterizada pelo fato de que a atividade antitussiva reduz um sintoma associado com uma condição de tosse.

7. Composição oral, de acordo com a reivindicação 6, caracterizada pelo fato de que o sintoma inclui a frequência de uma tosse, a severidade de uma tosse, o volume ou nível de ruído de uma tosse, rouquidão, garganta inflamada, dificuldade de respiração, congestão respiratória, respiração ofegante, constrição respiratória, inflamação respiratória, espasmos musculares associado com uma tosse, produção de muco, desfalecimento, insônia, vômito, hemorragia subconjuntiva (olho vermelho), defecação na tosse, urinação na tosse, hérnia abdominal, hérnia pélvica, costochondrite, ou fratura de costela inferior.

8. Composição oral, de acordo qualquer uma das reivindicações 1 a 7, caracterizada pelo fato de que a atividade antitussiva suprime uma condição de tosse aguda, uma condição de tosse subaguda, uma condição de tosse crônica, uma condição de tosse não produtiva, uma condição de tosse produtiva ou uma tosse associada com uma doença ou distúrbio.

9. Uso de uma composição oral, como definido nas reivindicações 1 a 8, caracterizado pelo fato de que é para fabricação de um medicamento para o tratamento de uma condição de tosse.

10. Uso, de acordo com a reivindicação 9, caracterizado pelo fato de que a condição de tosse compreende uma condição de tosse aguda, uma condição de tosse subaguda, uma condição de tosse crônica, uma condição de tosse não produtiva, uma condição de tosse produtiva ou uma tosse associada com uma doença ou distúrbio.

11. Uso, de acordo com a reivindicação 10, caracterizado pelo fato de que a doença ou distúrbio é uma asma, uma tosse atópica, uma

bronquite, uma doença do refluxo gastroesofágico, uma infecção do trato respiratório, uma inflamação, uma medicação, um poluente, um gotejamento pós-nasal, um evento de fumar, uma irritação do nervo vagal, uma doença do canal auditivo externo, uma doença pulmonar, um tumor pulmonar, uma tosse de hábito, um tic, uma síndrome de Tourette, uma doença cardiovascular, ou uma tosse pós-infecciosa.

12. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 9 a 11, caracterizado pelo fato de que o tratamento reduz o sintoma associado a uma condição de tosse.

13. Uso, de acordo com a reivindicação 12, caracterizado pelo fato de que o sintoma inclui tosse, rouquidão, garganta inflamada, dificuldade de respiração, congestão respiratória, respiração ofegante, constrição respiratória, inflamação respiratória, espasmos musculares associados com uma tosse, produção de muco, desfalecimento, insônia, vômito, hemorragia subconjuntiva (olho vermelho), defecação na tosse, urinação na tosse, hérnia abdominal, hérnia pélvica, costochondrite, fratura de costela inferior, ou qualquer combinação dos mesmos.

RESUMO

“COMPOSIÇÃO ORAL, E, USO DE UMA COMPOSIÇÃO ORAL”

O presente relatório descritivo descreve composições que compreendem uma pluralidade de compostos terapêuticos tendo atividade antitussiva, métodos e usos para tratar uma condição de tosse com tais composições.