



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 304 514**

51 Int. Cl.:
A61K 31/495 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **03732466 .2**
86 Fecha de presentación : **26.05.2003**
87 Número de publicación de la solicitud: **1569650**
87 Fecha de publicación de la solicitud: **07.09.2005**

54 Título: **Uso de levocetirizina para el tratamiento de rinitis alérgica persistente.**

30 Prioridad: **03.12.2002 EP 02080064**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.10.2008

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.10.2008

73 Titular/es: **UCB FARCHIM S.A.**
Z.I. Planchy
Chemin de la Croix Blanche, 10 C.P. 411
1630 Bulle, CH

72 Inventor/es: **Revirron, Christophe**

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 304 514 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Uso de levocetirizina para el tratamiento de rinitis alérgica persistente.

5 La presente invención se refiere al uso de levocetirizina para la preparación de fármacos eficaces para el tratamiento de la rinitis alérgica persistente.

La solicitud de patente internacional 94/06429 describe el uso de levocetirizina para el tratamiento de la rinitis alérgica estacional y perenne.

10 *A pocket guide for physicians and nurses (2001) The allergic rhinitis and its impact on asthma workshop report in collaboration with the WHO* propone el tratamiento de la rinitis persistente con antihistaminas H1 orales (págs. 18 y 22). La levocetirizina se menciona en la pág. 15 como uno de los compuestos nuevos de esta clase de fármacos terapéuticos.

15 Se ha descubierto de forma sorprendente que levocetirizina posee propiedades terapéuticas que la hacen especialmente útil en el tratamiento de la rinitis alérgica persistente. Estas actividades no se observan en la dextrocetirizina.

El propósito de la invención se centra en el tratamiento de la rinitis alérgica persistente.

20 La presente invención se basa en el reconocimiento inesperado de que la administración a un paciente de composiciones farmacéuticas que comprenden levocetirizina, o una sal farmacéuticamente aceptable suya, trata la rinitis alérgica persistente.

25 La presente invención abarca un método para tratar la rinitis alérgica persistente que comprende administrar a un paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de levocetirizina o una sal farmacéuticamente aceptable suya.

La presente invención también abarca el uso de levocetirizina o de una sal farmacéuticamente aceptable suya para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de la rinitis alérgica persistente.

30 La presente invención se refiere al uso de levocetirizina o de una sal farmacéuticamente aceptable suya para la preparación de un medicamento destinado a disminuir los síntomas de la rinitis alérgica persistente y a mejorar la calidad de vida.

35 En otro aspecto, la presente invención se refiere a un método para tratar en un paciente la rinitis alérgica persistente mediante la administración de una dosis eficaz de levocetirizina o de una sal farmacéuticamente aceptable suya.

40 El término “cetirizina” se refiere al racemato de ácido [2-[4-[(4-clorofenil)fenilmetil]-1-piperazinil]etoxi]-acético y a su sal de dihidrocloruro, que se conoce como dihidrocloruro de cetirizina; sus enantiómeros levorrotatorios y dextrorrotatorios se conocen como levocetirizina y dextrocetirizina. Los procesos para preparar cetirizina, un isómero óptico individual suyo o una sal farmacéuticamente aceptable suya se han descrito en la patente europea 0 058 146, en la patente de Gran Bretaña 2.225.320, en la patente de Gran Bretaña 2.225.321, en la patente de Estados Unidos 5.478.941, en la solicitud de patente europea 0 601 028, en la solicitud de patente europea 0 801 064 y en la solicitud de patente internacional WO 97/37982.

45 El término “levocetirizina”, como se usa aquí, significa el enantiómero levorrotatorio de cetirizina. Más exactamente, significa que la sustancia activa comprende al menos un 90% en peso, preferiblemente al menos un 95% en peso, de un isómero óptico individual de cetirizina, y como máximo un 10% en peso, preferiblemente como máximo un 5% en peso, del otro isómero óptico individual de cetirizina. Cada isómero óptico individual se puede obtener por medios convencionales, es decir, mediante resolución a partir de la mezcla racémica correspondiente o mediante síntesis asimétrica. Cada isómero óptico individual se puede obtener a partir de su mezcla racémica usando medios convencionales tales como los descritos en la solicitud de patente británica nº 2.225.321. Además, cada isómero óptico individual se puede preparar a partir de la mezcla racémica mediante resolución biocatalítica enzimática, tal como la descrita en las patentes de EE.UU. nºs 4.800.162 y 5.057.427.

50 La expresión “sales farmacéuticamente aceptables”, como se usa aquí, se refiere no solamente a las sales de adición de ácidos orgánicos e inorgánicos atóxicos farmacéuticamente aceptables, tales como ácido acético, cítrico, maleico, succínico, ascórbico, clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico y fosfórico y similares, sino también a sus sales de metales (por ejemplo las sales de sodio o de potasio) o las sales de amonio, las sales de amina y las sales de aminoácidos. Los mejores resultados se han obtenido con dihidrocloruro de levocetirizina.

55 Por paciente, se entiende niños, adolescentes y adultos.

60 Por la expresión “rinitis alérgica”, se entiende un trastorno sintomático de la nariz inducido por una inflamación mediada por IgE tras la exposición a alérgenos de la membrana de la nariz. Los síntomas de la rinitis alérgica incluyen rinorrea, obstrucción nasal, prurito nasal, estornudos, prurito ocular. La expresión “rinitis alérgica persistente”, como se usa aquí, se refiere a una enfermedad en la que los síntomas duran más de 4 días por semana y durante más de 4 semanas. Se subdivide en rinitis leve y moderada-grave. Se denomina “leve” cuando hay un sueño normal, o no hay un

ES 2 304 514 T3

deterioro de las actividades diarias normales, deporte, ocio, trabajo y estudio normales, o no hay síntomas molestos. Se denomina “moderada-grave” cuando hay un sueño anormal, o hay un deterioro de las actividades diarias, deporte, ocio, o problemas causados en el trabajo o estudio, o síntomas molestos.

5 Se usa una cantidad terapéuticamente eficaz de levocetirizina o de una sal farmacéuticamente aceptable suya para tratar o aliviar los efectos de la rinitis alérgica persistente. La dosis depende básicamente del método específico de administración y del propósito del tratamiento. La magnitud de las dosis individuales y el programa de administración se pueden determinar mejor basándose en un estudio individual del caso relevante. Los métodos necesarios para determinar los factores relevantes son conocidos para el experto.

10 Una dosis diaria preferida proporciona desde alrededor de 0,0005 mg hasta alrededor de 2 mg de levocetirizina o de una sal farmacéuticamente aceptable suya, por kg de peso corporal por paciente. Una dosis diaria particularmente preferida es de alrededor de 0,001 hasta alrededor de 2 mg por kg de peso corporal por paciente. Los mejores resultados se han obtenido con una dosis diaria de alrededor de 0,005 hasta 1 mg por kg de peso corporal por paciente. La dosis se puede administrar una vez por día de tratamiento, o se puede dividir en dosis más pequeñas, por ejemplo 1 a 4 veces al día, y preferiblemente 1 a 3 veces al día, y administrarlas durante alrededor de un periodo de tiempo de 24 horas para alcanzar una dosis total determinada. Los mejores resultados que se han obtenido con una administración de las composiciones de la invención son dos veces al día para niños; y 5 mg una vez al día para adultos. Las dosis exactas a las cuales se administran las composiciones pueden variar según el tipo de uso, el modo de uso, las necesidades del paciente, tal como determina un médico experto. La dosis exacta para un paciente puede ser adaptada específicamente por una persona experta en vista de la gravedad del trastorno, la formulación específica usada, y otros fármacos que pueden estar involucrados.

25 Las composiciones farmacéuticas usadas según la presente invención se pueden administrar por cualquier medio convencional. Las vías de administración incluyen la vía intradérmica, transdérmica, la administración de liberación lenta, la vía intramuscular, oral e intranasal. Se puede usar cualquier otra vía de administración conveniente, por ejemplo la absorción a través de las membranas epiteliales o mucocutáneas.

30 Las formas farmacéuticas según la presente invención se pueden preparar según métodos convencionales usados por los farmacéuticos. Las formas se pueden administrar junto con otros componentes o agentes biológicamente activos, tensoactivos farmacéuticamente aceptables, excipientes, diluyentes y vehículos.

35 Las composiciones farmacéuticas de la invención incluyen cualquier vehículo inerte terapéutico convencional. Las composiciones farmacéuticas pueden contener aditivos inertes, así como activos farmacodinámicamente. Las composiciones líquidas pueden tomar la forma, por ejemplo, de una solución estéril que es miscible con agua. Además, también pueden estar presentes las sustancias usadas convencionalmente como agentes conservantes, estabilizantes, humectantes, y emulsionantes, así como sustancias tales como las sales para variar la presión osmótica, las sustancias para variar el pH tales como tampones, y otros aditivos. Si se desea, se puede incluir un antioxidante en las composiciones farmacéuticas. Los excipientes o vehículos farmacéuticamente aceptables para las composiciones incluyen solución salina, solución salina tamponada, dextrosa o agua. Las composiciones pueden comprender también agentes estabilizantes específicos tales como carbohidratos, que incluyen manosa y manitol. Los vehículos y diluyentes pueden ser sustancias orgánicas o inorgánicas, por ejemplo agua, gelatina, lactosa, almidón, estearato magnésico, talco, goma arábiga, polialquilenglicol y similares. Un prerrequisito es que todos los adyuvantes y las sustancias usadas en la fabricación de las composiciones farmacéuticas sean atóxicas.

45 Las composiciones farmacéuticas se pueden administrar mediante inhalación por pulverización. Se puede usar cualquier composición farmacéutica convencional para la administración mediante inhalación por pulverización. Otro modo preferido de administración es mediante aerosol.

50 La composición farmacéutica de la invención se puede formular también para la aplicación tópica. La composición para la aplicación tópica puede estar en forma de una disolución, loción o gelatina acuosa, una disolución o suspensión oleosa o una emulsión o pomada grasa.

55 La composición farmacéutica de la invención se puede usar también para la liberación prolongada lenta con un sistema terapéutico transdérmico en una matriz polimérica o con una formulación apropiada para la liberación lenta oral.

60 Las composiciones farmacéuticas según la presente invención se pueden administrar también de forma oral o rectal. También se pueden administrar mediante instilación nasal, mediante aerosoles o en forma de ungüentos o cremas. Las composiciones farmacéuticas que se pueden usar para la administración oral pueden ser sólidas o líquidas, por ejemplo, en forma de comprimidos revestidos o sin revestir, píldoras, grageas, cápsulas de gelatina, soluciones, jarabes y similares. Para la administración mediante la vía rectal, las composiciones que contienen los compuestos de la presente invención se usan generalmente en forma de supositorios.

65 Las formas farmacéuticas, tales como comprimidos, gotas, supositorios y similares, se preparan mediante métodos farmacéuticos convencionales. Los compuestos de la presente invención se mezclan con un vehículo líquido o sólido, atóxico y farmacéuticamente aceptable, y posiblemente se mezclan también con un agente dispersante, un agente

ES 2 304 514 T3

desintegrante, un agente estabilizante y similares. Si es adecuado, también es posible añadir agentes conservantes, edulcorantes, colorantes y similares.

Preferiblemente, las composiciones farmacéuticas de la invención se administran de forma tradicional para la administración oral, como comprimidos revestidos, pastillas, grageas, y como preparaciones líquidas orales tales como jarabes.

Los mejores resultados se han obtenido con una forma farmacéutica oral, en particular con formulaciones líquidas tales como un jarabe para niños, y un comprimido con revestimiento de película para adultos. Por ejemplo, los pacientes pueden recibir 2 dosis de 0,25 mg/kg (dosis diaria total: 0,50 mg/kg/día) de una disolución oral de dihidrocloruro de levocetirizina de 10 mg/ml por día; un ml de la disolución contiene 20 gotas, y una gota de la disolución de dihidrocloruro de levocetirizina contiene 0,5 mg.

Como ejemplo de una composición según la presente invención, se prefiere la siguiente formulación de un comprimido con revestimiento de película: dihidrocloruro de levocetirizina, estearato magnésico, celulosa, lactosa y dióxido de silicio.

Como ejemplo de una composición según la presente invención, se prefiere la siguiente formulación de un jarabe: dihidrocloruro de levocetirizina, metil- y propilparabeno, sacarina y agua purificada.

Las composiciones farmacéuticas de la invención son útiles para tratar la rinitis alérgica persistente. Estas composiciones pueden aliviar los efectos de la rinitis alérgica persistente.

Otra ventaja de la invención es la capacidad del proceso para mejorar la calidad de vida y todos los síntomas de la rinitis alérgica persistente.

Se cree que el método de la invención es especialmente adecuado para el uso en pacientes susceptibles de padecer rinitis alérgica persistente.

Otra ventaja de la invención es que el dihidrocloruro de levocetirizina tiene un efecto sobre la rinitis de hasta 6 meses.

Se demuestra que el dihidrocloruro de levocetirizina tiene un efecto sobre la calidad de vida de hasta 6 meses.

Se demuestra que el dihidrocloruro de levocetirizina tiene un efecto sobre la congestión nasal después de 3 meses. Este dura 3 meses.

La invención se define adicionalmente con referencia al siguiente ejemplo.

Ejemplo

El objetivo del estudio respecto al efecto clínico del dihidrocloruro de levocetirizina fue establecer en la población con intención de tratar (población ITT) si un tratamiento con dihidrocloruro de levocetirizina de 6 meses puede mejorar la calidad de vida y los síntomas clínicos de pacientes adultos que padecen rinitis alérgica persistente, en comparación con un placebo. En cuanto a los síntomas clínicos, se consideró que una reducción de la puntuación de 1 punto es clínicamente relevante. En cuanto a la calidad de vida relacionada con la salud, se consideró que una reducción de la puntuación de 0,36 puntos es relevante. Los parámetros secundarios de eficacia incluyeron las diferentes duraciones del tratamiento, los diferentes síntomas, los diferentes cuestionarios de calidad de vida, la incidencia de co-morbilidades que se sospechaba que estaban asociadas a rinitis alérgica y las variables farmaco-económicas. También se estudió la seguridad de este tratamiento a largo plazo con dihidrocloruro de levocetirizina.

La población elegida como objetivo de este ejemplo consistió en adultos de más de 18 años de edad que padecían rinitis alérgica persistente [WHO Initiative on Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA), 2000, páginas S147-S149]. Para inscribirse, era necesario que los sujetos tuvieran suficientes síntomas de rinitis durante el periodo de selección. Se excluyeron los pacientes con infección ORL u ocular durante las 2 semanas anteriores a la visita inicial.

El estudio fue un estudio prospectivo, aleatorizado, doblemente ciego, con grupo paralelo y controlado por placebo con dihidrocloruro de levocetirizina.

La gravedad de los síntomas clínicos se estimó mediante el T5SS (estornudos, rinorrea, prurito nasal, prurito ocular y congestión nasal), y se evaluó cada uno mediante una puntuación de 0 a 3. El impacto sobre la calidad de vida relacionada con la salud se midió mediante el uso del cuestionario de calidad de vida de rinoconjuntivitis (RQLQ) (E. JUNIPER y G.H. GUYATT, Development and testing of a new measure of health status for clinical trials in rhinoconjunctivitis, *Clinical and Experimental Allergy* 1991; 21:77-83; E. JUNIPER, Measuring Health Related Quality of Life in rhinitis, *J. Allergy Clin. Immunol.* 1997; 99:S742-9).

El tratamiento del estudio duró 6 meses. Después del periodo de tratamiento, los pacientes entraron en un periodo de seguimiento de 1 semana.

ES 2 304 514 T3

El criterio principal de valoración de la eficacia fue una disminución del T5SS durante las primeras 4 semanas de al menos 1 unidad de puntuación. El criterio principal de valoración de la calidad de vida fue una disminución del RQLQ después de 4 semanas de al menos 0,36 unidades de la puntuación total.

5 Los parámetros secundarios de la eficacia incluyeron el T5SS medio, el RQLQ y el cuestionario SF-36 en diferentes momentos del estudio, y la incidencia y la duración de la medicación de rescate a lo largo de 6 meses.

10 Los parámetros exploratorios de la eficacia incluyeron la media de cada puntuación de rinitis individual, cada dominio del RQLQ y cada escala del cuestionario SF-36 en los diferentes momentos del estudio, la Escala de Evaluación Global después de 4 semanas y 6 meses, la incidencia de co-morbilidades que se sospecha que están asociadas a la rinitis alérgica y los costes farmaco-económicos directos e indirectos durante 6 meses.

15 En cada una de las ocho visitas, se verificaron las anotaciones del diario (T5SS, RQLQ, SF-36, parámetros farmaco-económicos de coste indirecto, medicación concomitante, consultas ambulatorias y efectos adversos) y se transfirieron al Formulario de Registro Clínico, y se registraron los parámetros farmaco-económicos del coste directo. Los pacientes se sometieron a un examen físico, que incluía la medida de las constantes vitales. Al comienzo y al final del estudio se sometieron también a un análisis de laboratorio de seguridad, que incluía un análisis de embarazo para las mujeres, y en las visitas 4 y 7 rellenaron una escala de evaluación global.

20 Los efectos adversos fueron registrados por los pacientes en las fichas del diario y se discutieron con el investigador en cada visita. Los efectos adversos graves se tenían que informar inmediatamente.

Se usaron comprimidos orales de dihidrocloruro de levocetirizina (5 mg) y un placebo coincidente, similar en apariencia, forma y sabor. La dosis de estudio recomendada fue 1 comprimido por día.

25 El tamaño de la muestra se basó en una mejora relativa del 40% respecto del placebo en el cuestionario RQLQ, suponiendo una mejora desde el valor inicial para el placebo de 0,9. Para este cuestionario esto corresponde a una diferencia de 0,36 frente al placebo.

30 Las características iniciales de los dos grupos de tratamiento, que incluían los datos demográficos, fueron comparables.

35 El estudio demuestra que el tratamiento con dihidrocloruro de levocetirizina mejora los síntomas de la rinitis alérgica persistente (diferencia de T5SS durante las primeras 4 semanas: 1,14, $p < 0,001$; esta diferencia se mantiene durante todo el periodo del estudio) y de la CdV (cambio del valor inicial del índice global de RQLQ en las primeras 4 semanas: 0,48, $p < 0,001$; esta diferencia se mantiene durante todo el periodo del estudio). También se observa una mejora estadísticamente significativa en todos los momentos para los estornudos, la rinorrea, el prurito nasal y el prurito ocular. Además, se observa una mejora de la obstrucción nasal, que se hace estadísticamente diferente a partir de los 3 meses en adelante (diferencia frente al placebo: 0,15, $p = 0,009$). Además, la administración a largo plazo de levocetirizina no implicó preocupaciones particulares de seguridad.

40 Este estudio proporciona pruebas de la actividad de levocetirizina en la rinitis alérgica persistente. Se demuestra que levocetirizina es activa sobre la obstrucción nasal después de un tratamiento a largo plazo (igual o mayor de 3 meses).

TABLA I

T5SS medio durante las primeras cuatro semanas de tratamiento (Población ITT)

Tratamiento	N	Media del valor inicial (DE)	Media (DE)	Media ajustada ^(a) (EE)	Dif. fr. a placebo ^(b) (95 % de IC)	Valor de p ^(c)
Placebo	271	8,90 (2,26)	6,61 (2,47)	6,56 (0,15)		
Lctz 5 mg	276	9,02 (2,28)	5,53 (2,52)	5,43 (0,15)	1,14 [0,75, 1,52]	< 0,001

^(a) Media ajustada para la puntuación inicial y el país.

^(b) Placebo menos dihidrocloruro de levocetirizina (Lctz), 5 mg.

^(c) El valor de p se obtuvo a partir de un ANCOVA con la puntuación inicial como covariable y el país y el tratamiento como factores.

ES 2 304 514 T3

En la tabla I se demuestra que el tratamiento con dihidrocloruro de levocetirizina mejora los síntomas de la rinitis alérgica persistente.

TABLA II

Cambio del valor inicial de la puntuación total de RQLQ después de las primeras 4 semanas de tratamiento (Población ITT)

Tratamiento	N	Valor inicial		Cambio					
		Media	(DE)	Media	(DE)	Media ajustada ^(a)	(EE)	Dif. fr. a placebo ^(b) (95 % de IC)	Valor de p ^(c)
Placebo	252	3,06	(0,94)	-0,99	(1,25)	-1,01	(0,07)	0,48 [0,29, 0,67]	< 0,001
Lctz 5 mg	257	3,04	(0,92)	-1,50	(1,18)	-1,49	(0,07)		

^(a) Media ajustada para la puntuación inicial y el país.

^(b) Placebo menos dihidrocloruro de levocetirizina (Lctz), 5 mg.

^(c) El valor de p se obtuvo a partir de un ANCOVA con la puntuación inicial como covariable y el país y el tratamiento como factores.

En la tabla II se demuestra que el tratamiento con dihidrocloruro de levocetirizina mejora la calidad de vida.

TABLA III

Síntomas de congestión nasal estudiados durante las 24 horas, durante la primera semana y durante las primeras 4 semanas, 3, 4,5 y 6 meses de tratamiento (Población ITT)

Periodo	Tratamiento	N	Valor inicial		Media		Media ajustada ^(a)		Dif. fr. a placebo	Valor de p ^(c)
			Media	(DE)	Media	(DE)	ajustada ^(a)	(EE)	(95% de IC) ^(b)	
Semana 1	Placebo	270	1,85	(0,71)	1,64	(0,77)	1,65	(0,04)	0,07 [-0,04; 0,18]	0,203
	Lctz 5 mg	271	1,90	(0,69)	1,61	(0,83)	1,58	(0,04)		
Primeras 4 semanas	Placebo	271	1,85	(0,71)	1,49	(0,74)	1,48	(0,04)	0,08 [-0,02; 0,19]	0,123
	Lctz 5 mg	276	1,91	(0,69)	1,44	(0,78)	1,40	(0,04)		
3 meses	Placebo	270	1,85	(0,71)	1,33	(0,74)	1,31	(0,04)	0,15 [0,04; 0,26]	0,009
	Lctz 5 mg	276	1,91	(0,69)	1,22	(0,78)	1,16	(0,04)		
4,5 meses	Placebo	270	1,85	(0,71)	1,29	(0,74)	1,27	(0,04)	0,15 [0,04; 0,26]	0,007
	Lctz 5 mg	276	1,91	(0,69)	1,17	(0,77)	1,11	(0,04)		
6 meses	Placebo	270	1,85	(0,71)	1,26	(0,74)	1,24	(0,04)	0,16 [0,05; 0,27]	0,005
	Lctz 5 mg	276	1,91	(0,69)	1,13	(0,76)	1,08	(0,04)		

^(a) Media del estudio ajustada para la puntuación inicial y el país.

^(b) Placebo menos dihidrocloruro de levocetirizina.

^(c) El valor de p se obtuvo a partir de un ANCOVA con la puntuación inicial como covariable y el país y el tratamiento como factores.

En la tabla III se demuestra que dihidrocloruro de levocetirizina es activo sobre la obstrucción nasal después de un tratamiento a largo plazo.

ES 2 304 514 T3

Se usan las siguientes abreviaturas en el ejemplo:

	T5SS	Puntuación Total de 5 Síntomas
5	ITT	Intención de Tratar
	N	Número
	DE	Desviación Estándar
10	EE	Error Estándar de la media
	Dif.	Diferencia
15	fr. a	frente a
	IC	Intervalo de Confianza
	P	Probabilidad de que la diferencia observada lo sea solamente por casualidad
20	RQLQ	Cuestionario de calidad de vida de rinoconjuntivitis
	ANCOVA	Análisis de covarianza
25	ORL	Otorrinolaringológico
	SF-36	Formulario abreviado 36 de encuesta de respuesta médica
30	Lctz	dihidrocloruro de levocetirizina.

Se observa una duración prolongada del efecto. La positividad del ensayo se debe a la ausencia de taquiflaxia, es decir, no es necesario un “ajuste” del calendario de las dosis durante 6 meses. La dosis recomendada es eficaz constantemente a lo largo de todo el ensayo.

35 Se observa claramente una mejora de la calidad de vida (CdV) durante el ensayo. Es fundamental para ARIA. Es la primera vez que un fármaco es capaz de cambiar la CdV de los pacientes durante un periodo de tiempo tan largo. Esto se acerca tanto como es posible a un efecto “modificador de la enfermedad”.

40 Se trata la congestión nasal durante el ensayo. De manera interesante, la congestión nasal es un síntoma aliviado que aparece durante el ensayo, es decir, el efecto es gradual, y esto es coherente con la observación de la mejora de la CdV.

45 Se demuestra que el dihidrocloruro de levocetirizina es capaz de tratar la rinitis persistente mientras se administra, pero también es capaz de modificar las actividades diarias de los pacientes, por lo que va más allá del simple alivio de los síntomas observado hasta ahora en los ensayos de corta duración.

50

55

60

65

ES 2 304 514 T3

REIVINDICACIONES

- 5 1. El uso de levocetirizina o de una sal farmacéuticamente aceptable suya para la preparación de un medicamento destinado a tratar los síntomas de la rinitis alérgica persistente o para disminuir los síntomas de la rinitis alérgica persistente y mejorar la calidad de vida.
- 10 2. El uso según la reivindicación 1, en el que el medicamento se destina a tratar la rinorrea.
3. El uso según la reivindicación 1, en el que el medicamento se destina a tratar la obstrucción nasal.
4. El uso según la reivindicación 1, en el que el medicamento se destina a tratar el prurito nasal.
- 15 5. El uso según la reivindicación 1, en el que el medicamento se destina a tratar los estornudos.
6. El uso según la reivindicación 1, en el que el medicamento se destina a tratar el prurito ocular.
7. El uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que la sal es dihidrocloruro de levocetirizina.
- 20 8. El uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que el medicamento se adapta para la administración de una dosis diaria desde alrededor de 0,0005 mg hasta alrededor de 2 mg de dicha levocetirizina o de dicha sal farmacéuticamente aceptable suya, por kg de peso corporal por paciente.

25

30

35

40

45

50

55

60

65