

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

(22) Data de pedido: 2007.10.09	(73) Titular(es): BAYER CONSUMER CARE AG
(30) Prioridade(s): 2006.10.20 EP 06022042	PETER MERIAN STR. 84 CH-4052 BASEL CH
(43) Data de publicação do pedido: 2009.10.07	(72) Inventor(es): MARIANNE PETERSEN-BRAUN DE
(45) Data e BPI da concessão: 2012.09.12	CHIRIN YEKRANGI-HARTMANN DE
227/2012	UWE GESSNER DE
	MICHAEL VÖLKER DE
	(74) Mandatário: MANUEL ANTÓNIO DURÃES DA CONCEIÇÃO ROCHA
	AV LIBERDADE, Nº. 69 - 3º D 1250-148 LISBOA PT

(54) Epígrafe: **IBUPROFENO CONTRA A TOSSE**

(57) Resumo:

A PRESENTE INVENÇÃO DIZ RESPEITO À UTILIZAÇÃO DE ANTIFLOGÍSTICOS NÃO ESTERÓIDES PARA O TRATAMENTO DE TOSSE NÃO PRODUTIVA, PROVOCADA POR VÍRUS OU BACTÉRIAS, OU À PRODUÇÃO DE UMA PREPARAÇÃO PARA O TRATAMENTO DE TOSSE NÃO PRODUTIVA DEVIDO A VÍRUS E BACTÉRIAS, RESPECTIVAMENTE, E A UMA FORMULAÇÃO FARMACÊUTICA PARA O TRATAMENTO DE TOSSE NÃO PRODUTIVA, A QUAL COMPREENDE UMA COMBINAÇÃO DE, PELO MENOS, UM ANTIFLOGÍSTICO NÃO ESTERÓIDE E QUE POSSUI, PELO MENOS, UM AGENTE ANTITÚSSICO.

RESUMO**"IBUPROFENO CONTRA A TOSSE"**

A presente invenção diz respeito à utilização de antiflogísticos não esteróides para o tratamento de tosse não produtiva, provocada por vírus ou bactérias, ou à produção de uma preparação para o tratamento de tosse não produtiva devido a vírus e bactérias, respectivamente, e a uma formulação farmacêutica para o tratamento de tosse não produtiva, a qual compreende uma combinação de, pelo menos, um antiflogístico não esteróide e que possui, pelo menos, um agente antitússico.

DESCRIÇÃO**"IBUPROFENO CONTRA A TOSSE"**

A presente invenção diz respeito à utilização de ibuprofeno ou a um dos seus sais, hidratos ou derivados farmacêuticamente aceitáveis enquanto antitussígeno e à sua utilização para a produção de um medicamento para o tratamento de tosse não produtiva associada a distúrbios dos órgãos respiratórios provocados por vírus ou bactérias, em particular de constipações comuns.

O ibuprofeno é um derivado do ácido arilpropiónico cujos efeitos de alívio de dor (analgésico), de redução da febre (antipirético) e de inibição da inflamação (anti-inflamatório) é já conhecido há muito tempo. É utilizado como ingrediente activo em diversos medicamento para administração por via oral, parentérica, tópica ou rectal. Os produtos que contêm ibuprofeno são utilizados como meio para o tratamento de dores suaves a moderadamente severas, tais como dor de cabeça, dor de dentes, angina, dores menstruais, dores nas articulações, dores lombares, e no tratamento da fase de dor de cabeça aguda em enxaquecas com ou sem aura e no tratamento de dores de cabeça de devido à tensão. Como outras áreas de utilização de ibuprofeno refere-se o tratamento de reumatismo de tipo inflamatório e degenerativo, reumatismo dos tecidos moles e dor inflamatória não reumática de artroses, distúrbios reumáticos inflamatórios das articulações e da coluna, inchaço e inflamação dos tecidos moles junto às articulações, rigidez nos ombros, dor lombar, lumbago, lesões associadas ao desporto e a acidentes. Os produtos

que contêm ibuprofeno também são utilizados para o tratamento sintomático de estados febris.

O ibuprofeno é um ingrediente activo que pertence a um grupo de fármacos anti-inflamatórios não esteroidais. Os fármacos anti-inflamatórios não esteroidais são inibidores de ciclo-oxigenases e podem ser obtidos comercialmente em diversas formas de dosagem oral e parentérica diferentes. Os cremes e geles encontram-se disponíveis para a aplicação tópica de inibidores não selectivos de ciclo-oxigenase. Como outras formas de dosagem parentéricas também disponíveis refere-se os supositórios e as soluções para injeção. As formas de dosagem parentéricas para inibidores selectivos de ciclo-oxigenase 2 não se encontram disponíveis, pelo menos comercialmente. Como formas de dosagem disponíveis para a administração por via oral referem-se comprimidos, comprimidos revestidos com película, comprimidos de libertação prolongada, drageias, cápsulas, cápsulas de libertação lenta, grânulos, suspensões e comprimidos efervescentes.

Sabe-se que os produtos que contêm ibuprofeno são utilizados para o tratamento dos sintomas associados às constipações comuns provocadas por vírus, tais como a febre, dor de cabeça, anginas e membros doridos. Por outro lado, os ingredientes activos utilizados para o tratamento de tosse, que também está associada às constipações comuns, são diferentes e pertencem ao grupo de expectorantes ou ao grupo de antitússicos, tais como codeína, di-hidrocodeína, hidrocodona, clobutinol, pentoxiverina, pipazetato, noscapina, dextrometorfano ou componentes vegetais.

A tosse é normalmente considerada um sintoma de um distúrbios, embora, para além da tosse idiopática, não seja

considerada uma doença à parte. A tosse designa uma expulsão explosiva de ar voluntária ou involuntária, induzida pelo reflexo de tosse com base numa vontade de tossir, que pretende libertar as vias aéreas de corpos estranhos ou de muco, que possam bloqueá-las ou obstruí-las. Assim, a tosse constitui um dos mecanismos normais de protecção do corpo e de limpeza.

A tosse pode ser classificada em diversos tipos. Uma distinção é efectuada essencialmente entre a tosse seca (tosse não produtiva) e a tosse produtiva, que é caracterizada pela formação copiosa de muco. Uma outra diferenciação é efectuada entre tosse aguda e crónica, de acordo com a duração.

A tosse seca (tosse incisiva) é caracterizada por ataques de tosse espasmódicos graves, nos quais não se observa expulsão de muco. Esta ocorre de repente e possui normalmente uma duração curta, embora também possa persistir durante diversas semanas. Em casos de tosse incisiva, a própria tosse não proporciona uma redução na necessidade de tossir.

A tosse produtiva ocorre quando a secreção dos brônquios (muco) nas vias aéreas não pode mais ser removida pelo poder de limpeza dos cílios. Pretende-se então a libertação e transporte das secreções por meio de tosse. A necessidade de tossir é normalmente muito forte nos casos de tosse produtiva, embora diminua após a expulsão da secreção dos brônquios.

No caso da "tosse do fumador", a qual é também designada por tosse produtiva crónica, que pode também ocorrer em não fumadores, devido a lesões permanentes nos cílios provocada pela irritação de longo prazo dos

brônquios, observa-se um aumento das glândulas na mucosa bronquial e um aumento na produção de muco. Em vez do mecanismo natural de auto-limpeza, observa-se uma necessidade forte de tossir para transportar para fora o muco. Esta tosse ocorre mais frequentemente nas horas iniciais da manhã e constitui um sinal de bronquite crónica.

A tosse devido ao frio constitui um sintoma comum de infecções gripais, isto é, infecções praticamente sempre causadas por vírus dos órgãos respiratórios. Pouco tempo após o vírus se ter estabelecido nos brônquios, desenvolve-se uma tosse incisiva seca devido à irritação da mucosa, transformando-se numa tosse produtiva expectorante. No caso das expectorações mucosas apresentarem uma coloração amarelada, esverdeada ou acastanhada, tal constitui um sinal de uma infecção bacteriana. Quando a constipação está em fase de declínio, os sintomas diminuem e a tosse é novamente convertida para uma tosse seca e/ou então desaparece.

As constipações comuns e as designadas "infecções gripais", as quais são normalmente atribuíveis a uma infecção com vírus, são consideradas a causa mais frequente de tosse.

Um exemplo particular que é possível referir de tosse não produtiva causada por bactérias consiste na tosse convulsa. A tosse convulsa é uma doença infecciosa grave provocada pela bactéria *Bordetella pertussis*.

A tosse convulsa pode ser dividida em três etapas. Tem início entre cinco e catorze dias após a infecção com a designada "fase catarral", que tem a duração de uma a duas semanas. Nesta etapa, a pessoa infectada sofre de sintomas

do tipo de gripe, tais como espirros, corrimento nasal, anginas, tosse ligeira e febre moderada. Esta etapa é seguida pela etapa característica desta doença (etapa paroxismal), que tem uma duração de cerca de quatro a seis semanas. A tosse piora e ocorre espasmodicamente sob a forma de diversos ataques graves sucessivos de tosse, seguidos por uma inalação súbita com uma respiração penosa ruidosa. Durante estes ataques de tosse, o mucos pode ser libertado e depois vomitado. Os ataques de tosse têm lugar frequentemente à noite e podem ser induzidos por causas externas, tais como, por exemplo, esforço físico ou factores fisiológicos. Entre os ataques de tosse, as pessoas afectadas não são normalmente incomodadas pela doença e não sofrem de febre. Na última etapa da doença, a designada "etapa de convalescença", observa-se um declínio gradual nos episódios de tosse. Esta fase de tosse não produtiva tem uma duração normal, na ausência de tratamento com antibióticos, compreendida entre seis e dez semanas após a resolução da fase febril da doença.

No entanto, como causas possíveis para a tosse não se refere apenas os distúrbios dos órgãos respiratórios mas também os distúrbios do coração e do estômago. Além disso, no entanto, a toma de medicamentos ou, em casos raros, um distúrbio fisiológico pode estar subjacente à tosse.

A tosse é tratada por meio da administração de medicamentos que promovem a expectoração da secreção dos brônquios (expectorantes) ou de medicamentos que suprimem a necessidade de tossir (antitússicos).

É possível diferenciar os expectorantes em termos do mecanismo de acção como secretolíticos ou mucolíticos que permitem alcançar a liquefacção das secreções dos brônquios

e agentes secretomotores que induzem o aumento no transporte do muco bronquial.

Como exemplos de secretolíticos refere-se acetilcisteína, bromo-hexina e o seu metabolito ambroxol, cloreto de amónio e guaifenesina, mas também produtos vegetais, tais como óleo de funcho e óleo de anis.

A maioria dos antitússicos são derivados opiáceos, sendo por tal motivo sujeitos a receita médica. Como exemplos refere-se codeína, di-hidrocodeína, dextrometorfano e hidrocodona, o qual possui uma actividade particularmente forte e encontra-se sujeito a legislação sobre narcóticos. Estas substâncias actuam através do sistema nervoso central e possuem, para além dum efeito diminuidor sobre o centro de tosse no caule cerebral, um efeito calmante (sedativo).

Como substâncias que é possível utilizar como alternativas refere-se aquelas que não apresentem um potencial de vício e não apresentem um efeito sedativo. Este conjunto de ingredientes activos compreende clobutinol e o composto menos eficaz, pentoxiverina.

Em alternativa, a necessidade de tossir também pode ser aliviada por meio da administração de determinados produtos vegetais.

Os medicamentos que suprimem a necessidade de tossir deverão ser apenas administrados para tosse não produtiva. A combinação com agentes mucolíticos (expectorantes) é contraprodutiva, uma vez que não é assim possível expelir por meio de tosse o muco produzido.

A utilização de ibuprofeno em combinação com um antitússico para o tratamento de tosse associada à constipação comum é usual, bem como é descrita em diversas

publicações e também em diversas publicações de patentes de invenção. Por exemplo, no documento EP 0 274 845 A1, encontra-se descrita uma preparação sólida farmacêutica estável que compreende ibuprofeno ou um sal farmaceuticamente aceitável de ibuprofeno em combinação com codeína ou um sal farmaceuticamente aceitável de codeína e um sal insolúvel de carboximetil-celulose, numa quantidade para evitar a descoloração da preparação.

No entanto, em combinações de ingredientes activos conhecidas com um antitússico, o ibuprofeno é utilizado exclusivamente como analgésico ou como antipirético em conjunto com o antitússico.

Por outro lado, existem apenas algumas publicações na literatura sobre o tratamento de tosse com produtos com um único fármaco que possuam uma actividade analgésica. Assim, Ulukol *et al.* (Eur. J. Clin. Pharmacol. 1999; 55: 615-618) descrevem a redução nos sintomas de tosse após o tratamento com ibuprofeno numa dosagem de 10 mg/kg num estudo com 30 crianças que padecem de infecção febril dos órgãos respiratórios superiores.

Durante este estudo, crianças com uma constipação febril dos órgãos respiratórios superiores foram tratadas durante 5 dias com paracetamol (10 mg/kg, 3 x ao dia), com ibuprofeno (10 mg/kg, 3 x ao dia) ou com nimesulida (2,5 mg/kg, 2 x ao dia). A partir deste estudo, concluiu-se que o efeito de redução de febre da nimesulida era superior e mais rápido do que no caso de paracetamol ou de ibuprofeno. O alívio dos sintomas de tosse foi maior nas crianças tratadas com paracetamol do que nas crianças tratadas com um dos dois outros ingredientes activos.

No entanto, este estudo não era um estudo duplo cego, nem incluiu um grupo de placebo como controlo. Assim sendo, não pode ser considerado como um estudo controlado. Uma vez que as constipações comuns além do mais são distúrbios auto-limitadores, não é possível atribuir um efeito supressor da necessidade de tossir ao ibuprofeno a partir deste estudo.

Numa observação do caso de uma mulher com 57 anos de idade com tosse crónica idiopática, isto é, tosse com causa indeterminada, foi possível constatar uma redução no número de ataques de tosse em comparação com placebo utilizando uma terapia com ibuprofeno numa dosagem de 600 mg, três vezes ao dia, ao longo de 6 dias (Dales et al., *Pharmacotherapy* 1992; 12: 331-333). No entanto, é de referir que a quantidade de ibuprofeno administrada, uma dose diária de 1800 mg, é substancialmente superior à dose compreendida entre 400 e um máximo de 1200 mg/dia, pretendida pelo sector OTC (OTC = não sujeita a receita médica).

No entanto, a administração de ibuprofeno como produto com um único fármaco para o tratamento de tosse como sintoma de doenças provocadas por vírus ou bactérias nos órgãos respiratórios, em particular em constipações, não é conhecida. Na técnica anterior o tratamento é efectuado com clobutinol, ver Pujet et al., *Thérapie* 2002; 57; 457-463.

Ananina et al. (*Minerva Pneumologia* 1995, Vol. 34, págs. 113-117) descrevem um fármaco anti-inflamatório não esteroideal, nimesulida, que pode ser utilizado como agente antitússico em doenças para as quais "os processos inflamatórios desempenham um papel dominante", sendo também descrito que o efeito de nimesulida a este respeito difere

marcadamente do de outros fármacos anti-inflamatórios não esteroidais.

A presente invenção diz respeito à utilização de ibuprofeno ou um dos seus sais ou hidratos farmaceuticamente aceitáveis para o tratamento de tosse não produtiva provocada por vírus ou bactérias, e à produção de um medicamento para o tratamento de tosse não produtiva provocada por vírus ou bactérias, em particular no fase do distúrbio em que a tosse incisiva diminui.

De acordo com uma variante preferida da invenção, o ibuprofeno é utilizado como ingrediente farmaceuticamente activo para a produção do medicamento para o tratamento de tosse provocado por vírus ou bactérias. Neste sentido, é possível utilizar ibuprofeno sob a forma de uma mistura racémica dos seus dois enantiómeros (R-ibuprofeno e S-ibuprofeno) e sob a forma de um dos seus dois enantiómeros, o S-ibuprofeno farmacologicamente activo ou o R-ibuprofeno que é convertido *in vivo* em S-ibuprofeno farmacologicamente activo, bem como um seu sal ou hidrato.

De acordo com uma variante preferida, o medicamento para o tratamento de tosse não produtiva provocados por vírus ou bactérias é um produto com um único fármaco, isto é, um medicamento que compreende ibuprofeno ou um sal farmaceuticamente aceitável de ibuprofeno como ingrediente farmaceuticamente activo único.

Os compostos da invenção também podem assumir a forma dos seus sais, hidratos e/ou solvatos.

Os novos compostos podem existir sob formas estereoisoméricas que sejam imagens no espelho (enantiómeros) ou que não sejam imagens no espelho (diastereómeros). A invenção diz respeito aos enantiómeros

ou diastereómeros ou ainda às suas respectivas misturas. Estas misturas de enantiómeros e diastereómeros podem ser separadas de um modo conhecido nos seus componentes estereisomericamente uniformes.

No contexto da invenção, como sais refere-se preferencialmente os sais fisiologicamente aceitáveis dos compostos da invenção.

Os sais fisiologicamente aceitáveis dos compostos da invenção podem ser sais de adição de ácido dos compostos com ácidos minerais, ácidos carboxílicos ou ácidos sulfónicos. Como ácidos particularmente preferidos refere-se, por exemplo, sais com ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metano-sulfónico, ácido etano-sulfónico, ácido tolueno-sulfónico, ácido benzeno-sulfónico, ácido naftaleno-dissulfónico, ácido acético, ácido propiónico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido maleico ou ácido benzóico.

No entanto, como sais também é possível referir sais com bases convencionais, tais como sais de metais alcalinos (v.g., sais de sódio ou de potássio), sais de metais alcalino-terrosos (v.g., sais de cálcio ou de magnésio) ou sais de amónio provenientes de amónia ou de aminas orgânicas, tais como dietilamina, trietilamina, etildiisopropilamina, procaína, dibenzilamina, N-metilmorfolina, di-hidroabetilamina, 1-efenamina ou metilpiperidina.

Os hidratos dos compostos da invenção são composições estequiométricas abrangidas pela invenção dos compostos ou seus sais com água.

Os solvatos dos compostos da invenção são composições estequiométricas abrangidas pela invenção dos compostos ou seus sais com um solvente.

Uma vantagem particular deste produto com um único fármaco consiste no facto do ibuprofeno aliviar, em casos de constipações comuns provocadas por vírus, os sintomas de tosse e também os outros sintomas habituais de febre e dores (dores de cabeça, membros e músculos doridos) sem ser necessária a administração de outros medicamentos.

Quadro 1: quantidade de ingrediente activo presente como dose unitária em formulações de diversos fármacos anti-inflamatórios não esteroidais

Ingrediente activo	Quantidade de ingrediente activo [mg]
Ibuprofeno	200, 400, 600, 800
Cetoprofeno	50, 100, 200
Naproxeno	220, 250, 500, 660, 750
Diclofenac	12,5, 25, 50, 100
Celecoxib	100, 200
Rofecoxib	12,5, 25
Valdecoxib	10,20,40

Os medicamentos obtidos em conformidade com a utilização de acordo com a invenção podem compreender ibuprofeno nas dosagens convencionais, que dependem do ingrediente farmacêuticamente activo utilizado. Como exemplos de quantidades habituais de ingredientes activos presentes como doses unitárias em formulações de fármacos anti-inflamatórios não esteroidais refere-se as apresentadas no quadro 1. Em particular, no caso de ibuprofeno ou de um dos seus sais ou hidratos

farmaceuticamente aceitáveis ser utilizado, então o medicamento pode incluir uma dose compreendida entre 50 mg e 3000 mg, de preferência entre 100 mg e 800 mg e mais preferencialmente entre 200 mg e 400 mg de uma quantidade equivalente a ibuprofeno de ingrediente activo. Poderá ser necessário, quando adequado, afastar-se das quantidades referidas, em particular em função do peso corporal e da natureza da via de administração, da resposta individual ao medicamento, do tipo de formulação e do tempo ou intervalo de tempo ao longo do qual a administração tem lugar. Assim, em alguns casos poderá ser suficiente utilizar uma quantidade inferior à quantidade mínima supramencionada, ao passo que, em outros casos, o limite superior referido poderá ser excedido. No caso da administração de grandes quantidades, poderá ser aconselhável dividi-las em diversas doses individuais ao longo do dia.

Os medicamentos e as formulações farmacêuticas da invenção compreendem formas de dosagem que possam ser administradas por via parentérica ou oral, sendo preferíveis as formas de dosagens para administração por via oral.

Os medicamentos e formulações farmacêuticas da invenção podem ser formas de dosagem líquidas ou sólidas. Como exemplos de formas de dosagem sólidas refere-se comprimidos, comprimidos com desintegração oral, comprimidos efervescentes, drageias, cápsulas, cápsulas de gelatina mole, pós, grânulos, aglomerados, supositórios, pastilhas e bolachas. Como exemplos de formas de dosagem líquidas refere-se elixires, xaropes, geles, de preferência geles de viscosidade reduzida, suspensões e soluções.

Os ingredientes activos dos medicamentos e formulações farmacêuticas da invenção são particularmente adequados para formulação numa combinação fixa sob a forma de uma forma de dosagem sólida oral. Sabe-se que a confiança na ingestão (cumprimento) por parte dos pacientes é bastante dependente de factores, tais como o número de formas de dosagem por tempo de ingestão e o tamanho e o peso da formulação farmacêutica (sólida oral). Assim sendo, o objectivo deverá ser o de apresentar um número tão pequeno quanto possível de medicamentos diferentes para toma em separado (vantagem de uma combinação fixa) e de manter o tamanho e o peso de uma forma de dosagem sólida oral tão pequenos quanto possíveis sem prejudicar a potência terapêutica. Tal faz que a ingestão seja tão conveniente quanto possível para o paciente. As combinações fixas sob a forma de formulações farmacêuticas sólidas orais com um tamanho mínimo e um peso mínimo atingem uma satisfação máxima por parte do paciente, sendo, por tal motivo, uma melhoria crítica para a segurança e confiança da terapia.

A libertação dos ingredientes activos a partir do medicamento pode ser controlada por alteração da composição dos medicamentos ou das formulações farmacêuticas. Por exemplo, é possível por meio da libertação retardada de um dos ingredientes activos numa combinação fixa que o início da sua acção seja independente do tempo, mesmo para a utilização em combinações fixas.

A produção de medicamentos e de formulações farmacêuticas da invenção para o tratamento de tosse não produtiva pode ser efectuado, tendo em consideração os fármacos anti-inflamatórios não esteroideais que se pretende utilizar de acordo com a invenção, através de processos

conhecidos para as respectivas formas de dosagem e por meio da utilização de excipientes farmacêuticos do conhecimento dos especialistas na matéria.

As formas de dosagem sólidas são preparadas por processos convencionais conhecidos. Como outros ingredientes refere-se aqueles que sejam farmacologicamente aceitáveis e fisiologicamente seguros, por exemplo: como cargas, derivados de celulose (v.g., celulose microcristalina), açúcar (v.g., lactose), álcoois de açúcares (v.g., sorbitol, manitol), cargas inorgânicas (v.g., fosfatos de cálcio), aglutinantes (v.g., polivinilpirrolidona, gelatina, derivados de amido e derivados de celulose) e todos os outros excipientes necessários para a produção de formulações farmacêuticas com as propriedades desejadas, v.g., lubrificantes (estearato de magnésio), desintegrantes (v.g., polivinilpirrolidona reticulada, carboximetil-celulose de sódio), agente humectantes (v.g., lauril-sulfato de sódio), agentes retardadores de libertação (v.g., derivados de celulose, derivados de ácido poli(met)acrílico), estabilizadores, edulcorantes e/ou pigmentos corantes.

De igual modo, as formas de dosagem líquida são preparadas por métodos convencionais utilizando excipientes farmacêuticamente aceitáveis e compreendem os ingredientes activos sob um estado dissolvido ou em suspensão. Os volumes típicos administrados destas preparações farmacêuticas estão compreendidos entre 1 mL e 10 mL. Como exemplos de excipientes para estas formulações líquidas refere-se: solventes (v.g., água, álcool, óleos naturais ou sintéticos, tais como triglicéridos de cadeia média), solubilizantes (v.g., glicerol, derivados de glicol),

agentes humectantes (v.g., polissorbato, lauril-sulfato de sódio) e outros excipientes necessários para a preparação de formulações farmacêuticas com as propriedades desejadas, v.g., agentes para aumentar a viscosidade, correctores de pH, edulcorantes e aromatizantes, antioxidantes, estabilizantes e/ou conservantes.

O ingrediente principal dos invólucros de formulações em cápsula é, por exemplo, gelatina ou hidroxipropilmetilcelulose.

Exemplo

Determinou-se a eficácia de ibuprofeno no tratamento sintomático de tosse não produtiva em 3 pacientes voluntários na fase final de uma infecção viral. Para este propósito, foi administrado por via oral aos pacientes uma dose de 400 mg ou 800 mg de ibuprofeno (dose diária compreendida entre 400 mg e 1200 mg). Não foram administrados outros medicamentos aos pacientes durante a infecção viral.

Após a administração de ibuprofeno, observou-se que o número de ataques de tosse foi reduzido em mais de 50% em relação ao número de ataques de tosse antes da administração de ibuprofeno. Os pacientes concordaram em afirmar que a intensidade da necessidade de tossir e a gravidade dos ataques também foram reduzidas. Assim sendo, foi possível melhorar o descanso dos pacientes durante a noite, não sendo necessária a administração de um supressor de tosse suplementar.

Os efeitos do ibuprofeno diminuíram decorridas 6 a 8 horas, tendo a tosse aparecido novamente com a gravidade anterior. Subsequentes administrações de ibuprofeno

proporcionaram novamente a melhoria descrita antes nos sintomas da tosse.

REFERÊNCIAS CITADAS NA DESCRIÇÃO

A presente listagem de referências citadas pela requerente é apresentada meramente por razões de conveniência para o leitor. Não faz parte da patente de invenção europeia. Embora se tenha tomado todo o cuidado durante a compilação das referências, não é possível excluir a existência de erros ou omissões, pelos quais o EPO não assume nenhuma responsabilidade.

Patentes de invenção citadas na descrição

- EP 0274845 A1 [0022]

Literatura citada na descrição, para além das patentes de invenção

- ULUKOL *et al.* Eur. J. Clin. Pharmacol., 1999, vol. 55, 615-618 [0024]
- DALES *et al.* Pharmacotherapy, 1992, vol. 12, 331-333 [0027]
- PUJET *et al.* Thérapie, 2002, vol. 57, 457-463 [0028]
- ANANIA *et al.* Minerva Pneumologia, 1995, vol. 34, 113-117 [0029]

REIVINDICAÇÕES

1. Utilização de ibuprofeno ou de um dos seus sais ou hidratos farmacêuticamente aceitáveis para a produção de um medicamento para o tratamento de tosse não produtiva como sintoma de infecções dos órgãos respiratórios provocadas por vírus e/ou bactérias.

2. Utilização de acordo com a reivindicação 1, **caracterizada pelo facto de** o ibuprofeno se apresentar sob a forma de uma mistura racémica de R-ibuprofeno e S-ibuprofeno.

3. Utilização de acordo com a reivindicação 1, **caracterizada pelo facto de** o ibuprofeno se apresentar sob a forma de S-ibuprofeno.

4. Utilização de acordo com a reivindicação 1, **caracterizada pelo facto de** o ibuprofeno se apresentar sob a forma de R-ibuprofeno.

5. Utilização de acordo com uma qualquer das reivindicações anteriores, **caracterizada pelo facto de** esta ser efectuada por meio de um produto com um único fármaco que compreende ibuprofeno como único ingrediente farmacêuticamente activo.

6. Ibuprofeno ou um dos seus sais ou hidratos farmacêuticamente aceitáveis para utilização no tratamento de tosse não produtiva como sintoma de infecções dos órgãos respiratórios causadas por vírus e/ou bactérias.