

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 742 034**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/42** (2006.01)

**A61P 11/14** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **09.09.2013 PCT/US2013/058685**

87 Fecha y número de publicación internacional: **13.03.2014 WO14039939**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.09.2013 E 13836176 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.05.2019 EP 2892528**

54 Título: **Composición farmacéutica que contiene flurbiprofeno**

30 Prioridad:

**07.09.2012 US 201261697901 P**  
**07.09.2012 GB 201215988**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**12.02.2020**

73 Titular/es:

**RECKITT BENCKISER HEALTHCARE**  
**INTERNATIONAL LIMITED (100.0%)**  
**103-105 Bath Road**  
**Slough, Berkshire SL1 3UH, GB**

72 Inventor/es:

**SHEA, TIM;**  
**SHEPHARD, ADRIAN;**  
**SMITH, GARY;**  
**ASPLEY, SUE y**  
**SCHACHTEL, BERNARD, P.**

74 Agente/Representante:

**ELZABURU, S.L.P**

**ES 2 742 034 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**

Composición farmacéutica que contiene flurbiprofeno

**Campo técnico**

5 La presente invención se refiere a un novedoso uso médico de Antiinflamatorios no esteroideos (AINE). En particular, la presente invención se refiere a un AINE, o a una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento tópico de la tos, es decir, para proporcionar un efecto antitusivo, por ejemplo, para calmar una tos seca. Se ha descubierto que el ibuprofeno y el flurbiprofeno son AINE especialmente adecuados para este uso.

**Antecedentes y técnica anterior**

10 La tos puede ser causada por una amplia variedad de condiciones, entre ellas, una infección viral con patógenos respiratorios. La gran mayoría de la tos aguda es provocada por una infección viral del tracto respiratorio superior. La tos es un reflejo protector que elimina los cuerpos extraños inhalados y las secreciones excesivas del tracto respiratorio. Los tratamientos para la tos seca (que no produce cantidades significativas de flema, comúnmente conocida como tos no productiva) son conocidos e incluyen medicamentos para la tos que comprenden un ingrediente antitusivo (para suprimir la tos), tal como el dextrometorfano.

15 Siempre está presente la necesidad de que el desarrollador de fórmulas de productos para el tratamiento de la tos sea capaz de formular dichos productos con ingredientes distintos o novedosos. Por ejemplo, es siempre de interés formular productos del tipo que comprenden una alternativa a los antitusivos conocidos, tales como dextrometorfano.

20 Con frecuencia, una tos se asocia al dolor de garganta, p. ej., como resultado de una infección de las vías respiratorias superiores. Se conoce en la técnica el tratamiento del dolor de garganta con un AINE. Las pastillas para chupar que comprenden flurbiprofeno para el tratamiento del dolor de garganta se encuentran disponibles en el Reino Unido bajo el nombre comercial de Strefen™. La publicación internacional WO 97/18802 (The Boots Company) describe el uso de flurbiprofeno en el tratamiento del dolor de garganta. No se describe ni se hace sugerencia alguna respecto del tratamiento de la tos, tal como una tos seca, con AINE.

25 Los AINE son conocidos para una variedad de usos farmacéuticos, por ejemplo, se encuentran disponibles en el mercado formulaciones analgésicas de ibuprofeno. Sin embargo, el solicitante no tiene conocimiento de que se haya informado que los AINE hayan resultado eficaces en el tratamiento tópico de la tos, en particular de la tos seca.

30 Los AINE han sido propuestos en el tratamiento de afecciones médicas de las encías y de la boca. El documento EP-A-0-137-668 (Upjohn) describe el uso de ibuprofeno y flurbiprofeno en la prevención o inhibición de la reabsorción ósea alveolar. El documento EP-A-0-486-561 (Sepracor) describe el uso de S(+)-flurbiprofeno o ketoprofeno para tratar enfermedades periodontales (entre ellas periodontitis, gingivitis y periodontosis) y favorecer la reaparición ósea asociada con la enfermedad. Ambos documentos describen específicamente el tratamiento de las encías con estos AINE y no hacen referencia al tratamiento de otras partes de la cavidad bucal, incluyendo la garganta.

Existen referencias bibliográficas que describen el uso de los AINE en el tratamiento de la tos. Ejemplos de ellas son:

- 35
- El documento JP 2003081821 describe una composición que comprende ibuprofeno, extracto de estramonio y guayacolsulfonato de potasio para suprimir la tos inducida por capsaicina.
  - El documento US 2010/022608 describe AINE para el tratamiento de una tos no productiva como síntoma de una infección respiratoria viral o bacteriana.
  - En el artículo de Redaelli *et al*, "Efficacy of flurbiprofen in influenza treatment for an open study" *Gazette Medica Italiana Archivio per le Scienze Mediche*, Vol. 144, N°. 11, 1985, pág. 579-584, se analiza el efecto de flurbiprofeno en los síntomas de la tos.
  - En el artículo de Dale *et al*, "Chronic cough responsive to Ibuprofen" *Pharmacotherapy*, Vol. 12, N°. 4, 1992, pág. 331-333, se analiza un estudio en donde se descubrió que el ibuprofeno resultó eficaz en el tratamiento de la tos idiopática crónica.
  - El documento JP 2001097856 describe una formulación antitusiva para el tratamiento de síntomas de la tos, un comprimido que comprende ibuprofeno y dimemorfano fosfato que demostró suprimir la tos inducida por el ácido sulfúrico gaseoso.
  - El documento KR 20080039695 describe una composición farmacéutica para el tratamiento de la tos que comprende un licopeno de ácido gamma-poliglutámico y un AINE.
  - El documento JP 2002316927 describe una composición para el tratamiento del resfrío y la tos que comprende un AINE y pseudofedrina.
  - En Sperber *et al*, "Effects of naproxen on experimental rhinovirus colds a randomized double-blind control trial"
- 40
- 45
- 50

Annals & Internal Medicine, Vol. 117, Nº. 1, 1992, pág. 37-41, se describe un estudio sobre si el naproxeno altera el curso del resfriado por rinovirus.

- En McEwan *et al*, "*The effects of Sulindac on the abnormal cough reflex associated with dry cough*" Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, Vol. 255, Nº. 1, 1990, pág. 161-164 se describe que pacientes con tos asociada a una enzima convertidora de la angiotensina experimentaron una reducción significativa en la tos, pero que no fue así en pacientes con tos seca idiopática no productiva.
- El documento US 4 783 465 describe una composición para el tratamiento de resfriados y alergias que comprende un AINE derivado de ácido propiónico y un antihistamínico no sedante.

Se cree que ninguna de las referencias citadas anteriormente describe el efecto tópico de los AINE en el tratamiento de la tos.

La presente invención busca proporcionar una forma alternativa para tratar la tos, en particular la tos seca, respecto de los métodos conocidos en la técnica. Sería particularmente beneficioso si el tratamiento para la tos se pudiese proporcionar junto con una reducción del dolor en un dolor de garganta.

### Explicación de la invención

La presente invención proporciona así según un primer aspecto un AINE o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento tópico de la tos en la membrana mucosa de la garganta de una persona que necesita tratamiento por una tos en donde el AINE es flurbiprofeno. Se ha descubierto que los tratamientos para la tos seca en los que se requiere un efecto antitusivo (supresión de la tos) son especialmente eficaces según la presente invención.

La expresión "tratamiento tópico" tal como se utiliza en la presente, y las referencias a "tópico/a" se refieren a una aplicación sobre superficies internas de la garganta de un paciente, es decir sobre las membranas mucosas.

Las palabras "paciente" y "persona" se utilizan en la presente memoria de forma intercambiable.

Se ha descubierto que los efectos beneficiosos en el tratamiento de la tos (síntomas) en una persona que necesita dicho tratamiento se pueden obtener mediante el tratamiento tópico de dicha persona con un AINE o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, proporcionando el AINE de manera que sea administrado vía tópica en la garganta de la persona que recibe el tratamiento. En los ensayos clínicos realizados por el solicitante, (los síntomas de) la tos en personas que padecen una infección del tracto respiratorio superior (URI) se informó que fue menos molesta/reducida después del tratamiento con una cantidad terapéuticamente eficaz de un AINE administrado tópicamente sobre la membrana mucosa de la garganta en comparación con un caso en que no se administró un AINE.

Adicionalmente, el tratamiento de (los síntomas de) la tos mediante la administración de un AINE, como el mencionado anteriormente permite la mejora de la tos y sus síntomas de forma segura, eficaz y directa. La administración de los AINE es bien conocida y no requiere regímenes posológicos complejos. La presente invención también presenta la ventaja adicional de que la mejora de la tos y sus síntomas puede alcanzarse simultáneamente junto con otros beneficios tales como la reducción del dolor/dolencia de la garganta que puede estar presente al mismo tiempo de la tos, tal como tos seca.

### Descripción detallada

Con el fin de descartar cualquier posible duda, y por motivos de brevedad, las referencias en la presente memoria a los "AINE", o a cualquier AINE específico incluye también una referencia a sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

La expresión "pastilla para chupar" tal como se utiliza en la presente memoria incluye todas las formas farmacéuticas en las que el producto se forma al enfriar una masa fundida a base de azúcar o a base de alcohol de azúcar (p. ej. sorbitol) que contiene el principio activo.

El término "comprimido" tal como se utiliza en la presente memoria incluye formas farmacéuticas unitarias elaboradas a partir de polvos o gránulos comprimidos o pastas comprimidas.

Las referencias en la presente memoria a "dosis unitaria" (del AINE) hacen referencia a la cantidad del AINE administrada en una dosis única de tratamiento a la persona que necesita el tratamiento para la tos. Por ejemplo, una pastilla para chupar que comprende un AINE la cual se administra a una persona que necesita tratamiento para la tos, representa una dosis unitaria del AINE. En el caso de que se administren dos pastillas para chupar para la misma condición esto representaría dos dosis unitarias (p. ej., se tomarían 2 pastillas para chupar juntas). Si el AINE fuese administrado como líquido, la cantidad de líquido a utilizarse en una dosis única de tratamiento (p. ej., el número de pulverizaciones administradas si el líquido fuese un pulverizador) representa la dosis unitaria.

## (i) Tipos de AINE

Un AINE adecuado según la presente invención es flurbiprofeno.

5 Adecuadamente, los AINE para su uso en la presente invención típicamente exhiben isomerismo. Adecuadamente, todos los estereoisómeros, diastereoisómeros, enantiómeros y mezclas de los mismos, incluyendo mezclas racémicas, de los AINE están contenidos en el alcance de la presente invención.

El AINE, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según la presente invención es flurbiprofeno.

10 El ácido de flurbiprofeno [2-(2-fluoro-4-bifenilil)propiónico] es un conocido antiinflamatorio no esteroideo (AINE) que también presenta actividad analgésica y antipirética. La molécula de flurbiprofeno existe en dos formas enantioméricas y el término flurbiprofeno tal como se utiliza en la presente memoria pretende contiene a los enantiómeros individuales y mezclas de los mismos en cualquier proporción que incluye una mezcla 1:1, a la cual se hace referencia en la presente memoria como flurbiprofeno racémico. El flurbiprofeno puede existir en la forma de sales farmacéuticamente aceptables o en la forma de derivados tales como ésteres, y dichas sales o ésteres que están contenidos en el término "flurbiprofeno" tal como se utiliza en la presente memoria.

Cualquier sal farmacéuticamente aceptable adecuada de los AINE puede ser utilizada según la presente invención.

15 En donde se utilice una sal farmacéuticamente aceptable del AINE, p. ej., flurbiprofeno, la cantidad de la sal utilizada debe ser tal para que se pueda proporcionar la cantidad deseada del AINE. Las sales adecuadas incluyen las sales alquilo metálicas, p. ej., las sales sódicas o potásicas, sales de metales alcalinotérreos, por ejemplo sales de magnesio o calcio, sales metálicas, por ejemplo sales de aluminio o sales de aminoácidos como las sales de lisina, arginina o amina, por ejemplo sales de meglumina.

20 La sal del AINE puede presentarse como anhídrido o hidrato. Preferiblemente, la sal del AINE se presenta como un hidrato.

## (ii) Posología del AINE

El AINE se utiliza en una cantidad terapéuticamente eficaz en el tratamiento tópico de la tos en pacientes que presentan síntomas de la tos según la presente invención.

25 Tales pacientes sufren frecuentemente de URI.

30 Se ha descubierto que se puede lograr un balance particularmente bueno de eficacia, seguridad y coste en el tratamiento tópico de la tos con cantidades de AINE en el intervalo de 1 a 30 mg, tales como 2 a 30 mg o 2,5 a 30 mg por dosis unitaria del AINE, más preferiblemente de 3,5 a 20 mg por dosis unitaria y más preferiblemente en una cantidad de 5 a 15 mg por dosis unitaria, tales como 7 a 12 o 13 mg por dosis unitaria del AINE, p. ej., 8 a 10 mg. Este es particularmente el caso cuando el AINE es flurbiprofeno.

35 Normalmente, el tratamiento tópico de la persona con tos (y que desea un efecto antitusivo) con el AINE se realizará una vez cada 3 a 6 horas. Los tiempos exactos de tratamiento dependerán de la cantidad del AINE a ser administrada en el tratamiento tópico, la gravedad de la tos y la reacción de la persona al tratamiento. Normalmente, el tratamiento tópico puede continuar por hasta 3 días. Un régimen típico de tratamiento tópico sería que la persona reciba el AINE cada 3-6 horas durante hasta 3 días con 2 o 2,5 mg a 30 mg de AINE por tratamiento, más preferiblemente, de 2,5 o 3,5 a 20 mg, más preferiblemente de 5 a 15 mg, tales como de 7 a 12 mg, p.ej., de 8 a 10 mg del AINE (como una dosis unitaria) por tratamiento.

## (iii) Composiciones que contienen AINE

40 El AINE usado en el tratamiento de la tos según la presente invención puede ser administrado de cualquier forma adecuada. Preferiblemente, el AINE se administra a una persona que necesita tratamiento para la tos como parte de una composición. Más preferiblemente, dicha composición se presenta en una forma farmacéutica sólida para masticar o chupar o líquida.

45 La forma farmacéutica sólida para masticar o chupar puede ser una pastilla para chupar diseñada para que el paciente la chupe o un comprimido, cápsula, pastilla o chicle, por ejemplo goma de mascar. Las pastillas para chupar resultaron ser muy adecuadas para la administración de los AINE en el tratamiento de la tos según la presente invención. El paciente normalmente chupará las pastillas para chupar a fin de liberar el AINE y de este modo administrar el AINE tópicamente sobre la superficie interna de la garganta del paciente para el tratamiento de la tos.

La forma farmacéutica sólida también puede ser un producto granular.

50 Una composición preferida es una pastilla para chupar elaborada mediante el enfriamiento de una base de pastilla para chupar en estado caliente que comprende azúcar, glucosa líquida, el AINE y otros excipientes para formar pastillas para chupar sólidas. Si se desea una pastilla para chupar libre de azúcar o con contenido de azúcar reducido, los edulcorantes que pueden utilizarse incluyen, pero no se limitan a, azúcares del alcohol, p. ej., xilitol, maltitol,

sorbitol, manitol, eritritol e isomaltos.

Las formas farmacéuticas sólidas pueden prepararse mediante métodos que son conocidos en la técnica y pueden contener otros ingredientes convencionales como reguladores de acidez, opacificadores, agentes estabilizantes, agentes de tampón, saborizantes, edulcorantes, colorantes y preservantes.

- 5 Por ejemplo, las pastillas para chupar pueden elaborarse mediante el calentamiento de la base de la pastilla para chupar (p. ej., una mezcla de azúcar y glucosa líquida y/o edulcorantes mencionados anteriormente) al vacío a fin de eliminar el exceso de agua, y luego se añaden a la mezcla el resto de los componentes. La mezcla resultante se lleva luego a una masa cilíndrica continua a partir de la cual se forman las pastillas para chupar. Las pastillas para chupar luego se enfrían, se someten a una inspección visual y se empaquetan en un envoltorio adecuado.
- 10 Las formulaciones de dosis masticables sólidas pueden elaborarse mediante métodos convencionales utilizados para preparar productos de caramelos masticables, comprimidos, gomas de mascar o granulados. Por ejemplo, la forma farmacéutica sólida masticable puede prepararse a partir de una mezcla extrudida de azúcar y jarabe de glucosa a la cual se le añadió el AINE con el agregado optativo de agentes de batido, humectantes, lubricantes, saborizantes y/o colorantes (Véase "*Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets*", Volumen 1, Segunda edición editado por H A Lierberman, L Lachman y J B Schwartz publicado en 1989).
- 15

Las formulaciones líquidas pueden tener la forma de un líquido espesado o no espesado o un gel. El líquido puede usarse en la forma de un pulverizador que se administra vía bucal, o como un líquido, p. ej., un enjuague bucal.

- 20 Las formulaciones líquidas pueden prepararse mediante cualquier método convencional, como disolver o suspender el AINE en un medio líquido que puede a su vez contener otros ingredientes tales como agentes estabilizantes, agentes de tampón, saborizantes, edulcorantes, colorantes, y preservantes. Por ejemplo, se puede preparar un pulverizador disolviendo componentes solubles en agua e ingredientes no solubles en agua en un co-solvente (p. ej., alcohol). Las dos fases luego se mezclan y la mezcla resultante se filtra y se coloca en envases dispensadores. Los envases dispensadores pueden estar dotados de un mecanismo de pulverización calibrado que se opera manualmente o el dispensador puede contener un propelente presurizado y estar dotado de una válvula dispensadora adecuada.

- 25 Según la presente invención, las formas farmacéuticas sólidas para masticar o chupar pueden ser chupadas o masticadas por, o la composición líquida puede ser administrada en la boca de, la persona que necesita el tratamiento para la tos para liberar lentamente el AINE y proporcionar de este modo el tratamiento tópico en la garganta de dicha persona. Sin desear quedar atados a la teoría, se cree que el AINE pasa luego a la membrana mucosa de la garganta en donde se cree que una parte es absorbida tópicamente. El AINE no absorbido es luego digerido y absorbido por el
- 30 torrente sanguíneo y puede luego actuar sistemáticamente para proporcionar el tratamiento para la tos además del alivio derivado de la aplicación tópica del AINE en la membrana mucosa de la garganta.

La invención quedará ilustrada en los siguientes ejemplos que se proporcionan solo a modo de ejemplo.

Ejemplo

#### 1. Introducción

- 35 Las infecciones del tracto respiratorio superior (URTI) comprenden varios síntomas y signos, entre ellas tos y dolor de garganta. A pesar de que se puede controlar la mayor parte de la tos involuntaria (p. ej., en respuesta a la flema o irritación), particularmente cuando se está siendo observado (p. ej., en situaciones sociales). Este fenómeno también es conocido por ocurrir en investigaciones clínicas y sociológicas en las que los participantes alteran su conducta como resultado de ser observados (el "efecto Hawthorne"). Para evitar esta molesta característica de un estudio sobre
- 40 la tos, los inventores buscaron examinar la tos de una forma indirecta, como una parte casi subrepticia secundaria de un estudio que se enfocaba en el alivio del dolor de garganta.

Para probar este modelo sin el efecto Hawthorne, los pacientes con dolor de garganta y tos seca fueron aleatorizados para recibir pastillas para chupar de flurbiprofeno 8,75 mg o pastillas para chupar de placebo y fueron observados durante 2 horas. En la presente se informa el diseño y resultados del primer uso de este novedoso modelo para la tos.

#### 45 2. Métodos

2a. Población del estudio - varones o mujeres adultos ( $\geq 18$  años) con diferentes síntomas de "resfriado" en un centro universitario de salud en los EE. UU. Las características de los pacientes fueron;

- Síntomas de URTI en el cuestionario sobre URTI (URTIQ),<sup>1,2</sup> entre ellos tos.
- Reciente inicio de dolor de garganta ( $\leq 4$  días)
- 50 • Dolor de garganta moderado a intenso en la Escala de Dolor de Garganta (TPS).
- Síntomas de garganta asociados con faringitis: dolor de garganta, dificultad para tragar y sensación de inflamación de la garganta.

- Hallazgos sobre la inflamación de la faringe en la evaluación de Tonsillo-Faringitis (TPA)<sup>2</sup>.
- Sin evidencia de enfermedad del tracto respiratorio inferior en el examen físico.

2b. Medicamentos del estudio

- 5
- Una pastilla para chupar saborizada a base de azúcar que contiene flurbiprofeno con una dosis de 8,75 mg por pastilla.
  - Una pastilla para chupar que contiene un vehículo saborizado a base de azúcar (placebo).

2c. Instrumentos del estudio

Al paciente se le indicó que identificara todos los síntomas que presenta actualmente en el cuestionario URTIQ<sup>1,2</sup>. Estos síntomas fueron;

- 10
- Goteo nasal
  - Congestión nasal
  - Dolor del oído
  - Hormigueo en la garganta
  - Oído tapado
- 15
- Dolor
  - Somnolencia
  - Acidez
  - Presión alrededor de los ojos
  - Habla arrastrada
- 20
- Estornudos
  - Dolor de garganta
  - Respiración por la boca
  - Taponamiento de los oídos
  - Goteo retronasal
- 25
- Falta de energía
  - Ojos llorosos
  - Malestar estomacal
  - Mareos
  - Glándulas del cuello sensibles
- 30
- Dolor de cabeza
  - Aclaramiento de garganta
  - Sibilancias
  - Oídos taponados
  - Ardor en los oídos
- 35
- Pérdida del apetito
  - Presión en la cien
  - Indigestión ácida

- Fiebre
- Glándulas del cuello inflamadas
- Llenura en la cabeza
- Tos

- 5
- Opresión en el pecho
  - Flema
  - Sudoración
  - Complicaciones para dormir
  - Dolor en la cien

- 10
- Náuseas
  - Escalofríos

Los síntomas de la faringe fueron medidos en la Escala Visual Analógica de la Intensidad de Dolor de Garganta (STIPS) de 100 mm, Escala de Dificultad para Tragar (DSS), Escala de Inflamación de la Garganta (SwoTS).

#### 2d. Diseño del estudio

- 15
- Un estudio aleatorizado, de doble enmascaramiento, controlado con placebo, unicentro, con grupos paralelos.
  - Evaluaciones iniciales de los síntomas de la URTI (en el cuestionario URTIQ) y dolor de garganta (en la escala TPS).
  - Evaluaciones iniciales de la intensidad del dolor de garganta (en la escala STIPS), dificultad para tragar (en la escala DSS) e inflamación de la garganta (en la escala SWoTS).
- 20
- Los pacientes fueron asignados en una proporción 1:1 para que chupen una pastilla a base de azúcar que contiene flurbiprofeno 8,75 mg o una pastilla para chupar que contiene un vehículo saborizado a base de azúcar (placebo).
  - Evaluaciones posteriores al tratamiento según las escalas STIPS, DSS y SwoTS.
  - A las 2 horas, los pacientes brindaron una nueva valoración según las escalas STIPS, DSS, SwoTS y el URTIQ.

#### 2e. Análisis estadístico

Los criterios de valoración de la eficacia incluyen;

- 25
- El porcentaje de pacientes según el cuestionario URTIQ en los que la tos se resolvió después de 2 horas fue comparado contra los grupos de tratamiento utilizando la prueba de chi-cuadrado.
  - 2 horas posteriores a la dosis.
- 30
- Variación media de mínimos cuadrados (LS) desde el valor inicial en la intensidad de los síntomas de la garganta tal como se evaluó en las escalas STIPS, DSS, y SwoTS a las 2 horas posteriores a la dosis. Las diferencias del grupo de tratamiento se calcularon utilizando las medias de LS. Los tratamientos se compararon utilizando el análisis de covarianza (ANOVA).

Las pruebas estadísticas de dos variantes se realizaron con el valor de significancia en el nivel 5%.

Todos los análisis se realizaron utilizando la versión 9.2 de SAS.

### 3. Resultados

- 35
- #### 3a. Población de pacientes

53 pacientes informaron dolor de garganta y tos como síntomas de URTI al inicio. De estos, 28 pacientes fueron aleatorizados para recibir pastillas para chupar con flurbiprofeno 8,75 mg y 25 fueron aleatorizados para recibir pastillas para chupar con placebo. Ambos grupos de tratamiento presentaban características demográficas y clínicas comparables, tal como se muestra en la tabla 1 a continuación.

40

Tabla 1; Valores iniciales de la demográfica y características de los pacientes con dolor de garganta y tos

	Flurbiprofeno 8,75 mg (n=28)	Placebo (n=25)	General (n=53)
Edad, años (media (DE))	20,3 (1,98)	19,6 (1,47)	20,0 (1,78)
Varón/ mujer (%)	50,0/50,0	40,0/60,0	45,3/54,7
Duración del dolor de garganta, n (%)			
1 día	4 (14,3)	2 (8,0)	6 (11,3)
2 días	12 (42,9)	10 (40,0)	22 (41,5)
3 días	10 (35,7)	9 (36,0)	19 (35,8)
4 días	2 (7,1)	4 (16,0)	6 (11,3)
Puntuación TPA (media (DE))	8,6 (1,62)	9,4 (2,50)	9,0 (2,09)
Dolor según la escala TPS (% pacientes)			
Moderado	57,1	64,0	60,4
Intenso	42,9	36,0	39,6
STPIS, mm (media (DE))	80,4 (8,34)	80,5 (7,39)	80,4 (7,83)
DSS, mm (media (DE))	77,6 (14,70)	75,3 (11,00)	76,5 (13,01)
SwoTS, mm (media (DE))	79,3 (12,05)	77,7 (13,75)	78,5 (12,78)
DSS= escala de dificultad para tragar.			
STPIS= escala de intensidad del dolor de garganta.			
SwoTS = escala de inflamación de la garganta.			
TPA= evaluación de faringitis tonsillo			
TPS= escala del dolor de garganta.			

3b. Alivio de la tos

5 De 28 pacientes con dolor de garganta y tos que recibieron una pastilla para chupar con flurbiprofeno 8,75 mg, 14 pacientes (50%) informaron no tener tos a las 2 horas.

De 25 pacientes con dolor de garganta y tos que recibieron una pastilla para chupar con placebo, 1 paciente (4%) informó no tener tos a las 2 horas ( $p < 0,001$  en comparación con el grupo de pastillas para chupar con flurbiprofeno 8,75 mg).

3c. Alivio de los síntomas de la faringe

10 A las 2 horas posteriores a la dosis, los pacientes que recibieron flurbiprofeno presentaron una reducción más significativa en el dolor de garganta, una mayor mejora en la dificultad para tragar y una mayor reducción en la inflamación de la garganta, en comparación con los pacientes que recibieron placebo (todos  $p \leq 0,01$ ).

Diferencia en el dolor de garganta (en la escala STIPS) 2 horas después de la dosis en pacientes con dolor de garganta y tos;

15 - El grupo pastillas para chupar con flurbiprofeno fue -28,6

- El grupo pastillas para chupar con placebo fue -14,3

Diferencia en la dificultad para tragar (en la escala DSS) 2 horas después de la dosis en pacientes con dolor de garganta y tos;

- El grupo pastillas para chupar con flurbiprofeno fue -25,4

20 - El grupo pastillas para chupar con placebo fue -10,4

Diferencia en la sensación de inflamación de la lengua (en la escala SwoTS) 2 horas después de la dosis en pacientes con dolor de garganta y tos;

- El grupo pastillas para chupar con flurbiprofeno fue -27,9

- El grupo pastillas para chupar con placebo fue -9,6

25

4. Debate y conclusión

Este modelo de tos fue evaluado en pacientes con una URTI (es decir, sin infección del tracto respiratorio inferior). Entre las múltiples URTI los pacientes se quejaron de dolor de garganta y tos seca.

5 En comparación con placebo, las pastillas para chupar con flurbiprofeno 8,75 mg brindaron alivio del dolor de garganta, de la dificultad para tragar y de la garganta inflamada (todos  $p < 0,01$ ).

La pastilla para chupar con flurbiprofeno 8,75 mg también proporciona alivio de la tos, eliminando la tos en el 50% de los pacientes, en comparación con una reducción de la tos de tan solo 4% en los pacientes que recibieron una pastilla para chupar con un vehículo a base de azúcar (placebo) ( $p > 0,001$ ).

10 La tos se evaluó a las 2 horas más allá de la duración de la acción del demulcente de la pastilla para chupar con un vehículo a base de azúcar, identificando un efecto antitusivo asociado con la pastilla para chupar con flurbiprofeno 8,75 mg.

1. Schachtel B.P., et al. *Journal of Clinical Pharmacology* 2007; 47:860-870

2. Schachtel B.P., et al. *Journal of Clinical Pharmacology* 2010; 50:1428-1437

15 3. Schachtel B.P., et al. Sore Throat Pain. In Max M.B., Porthoy R.K. y Laska E.M., ed. *The Design of Analgesic Clinical Trials (advances in Pain Research and Therapy: vol 18)*. Nueva York: Raven Press 1991:393-406.

4. Schachtel B.P., et al. *Journal of Clinical Pharmacol ther* 1984; 35:273

5. Schachtel B.P., et al. *Journal of Clinical Pharmacol ther* 1998; 63:173

**REIVINDICACIONES**

1. Un AINE o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento tópico de la tos en la membrana mucosa de la garganta de una persona que necesita tratamiento para la tos en donde el AINE es flurbiprofeno.
- 5 2. El AINE o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso según la reivindicación 1, en donde el uso es para el tratamiento de una tos seca.
3. El AINE o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso según cualquiera una de las reivindicaciones precedentes, en donde el AINE se utiliza en una cantidad de 2 a 30 mg por dosis unitaria del AINE.
- 10 4. El AINE o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso según la reivindicación 3, en donde el AINE se utiliza en una cantidad de 2,5 a 30 mg por dosis unitaria del AINE.
5. El AINE o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso según la reivindicación 4, en donde el AINE se utiliza en una cantidad de 5 a 15 mg por dosis unitaria del AINE.
- 15 6. El AINE o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el AINE se administra a la persona que necesita tratamiento para la tos como una composición en forma de una forma farmacéutica sólida para masticar o chupar o un líquido.
7. El AINE o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso según la reivindicación 6, en donde la forma farmacéutica sólida es una pastilla para chupar o un granulado.