



República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial.

(21) PI0709410-8 A2



(22) Data de Depósito: 22/03/2007
(43) Data da Publicação: 12/07/2011
(RPI 2114)

(51) Int.CI.:
A01N 43/04 2006.01
A61K 31/715 2006.01
A61K 31/415 2006.01

(54) Título: COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA E MÉTODO PARA TRATAR UM MAMÍFERO NECESSITANDO DE UM AGENTE ANALGÉSICO, ANTI-INFLAMATÓRIO OU UM ANTIPIRÉTICO

(30) Prioridade Unionista: 20/03/2006 US 60/786,487

(73) Titular(es): JAVELIN PHARMACEUTICALS, INC

(72) Inventor(es): CURTIS WRIGHT, DANIEL B. CARR, FRED H. MERMELSTEIN

(74) Procurador(es): Antonio Mauricio Pedras Arnaud

(86) Pedido Internacional: PCT US2007064683 de 22/03/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2007/112274 de 04/10/2007

(57) Resumo: COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA E MÉTODO PARA TRATAR UM MAMÍFERO NECESSITANDO DE UM AGENTE ANALGÉSICO, ANTI-INFLAMATÓRIO UM ANTIPIRÉTICO. A presente invenção é dirigida a uma composição farmacêutica contendo (a) uma dosagem de um fármaco anti-inflamatório não-esteróide (NSAID) efetivo para induzir analgesia com um efeito anti-inflamatório, ou um efeito antipirético e (b) um composto beta-ciclodextrina; onde a dosagem do composto NSAID é menor que a dosagem mínima aprovada para uma rota de administração. Adicionalmente, a presente invenção é dirigida aos métodos para tratar um mamífero necessitando de analgesia, um anti-inflamatório, ou um agente antipirético compreendendo a administração da composição farmacêutica da presente invenção.

PI0709410-8

"COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA E MÉTODO PARA TRATAR UM MAMÍFERO NECESSITANDO DE UM AGENTE ANALGÉSICO, ANTI-INFLAMATÓRIO OU UM ANTIPIRÉTICO".

Campo da invenção

5 A presente invenção é dirigida às composições farmacêuticas contendo NSAIDS em quantidades menores que a dosagem mínima aprovada e compostos beta-ciclodextrina. A presente invenção também é dirigida ao método para tratar um indivíduo com a composição farmacêutica da 10 presente invenção.dosagem

Histórico da invenção

O diclofenaco é fármaco anti-inflamatório não-esteróide bem conhecido ("NSAID") utilizado em dores crônicas e agudas em ambas as formas de dosagem, parenteral ou oral. 15 As dosagens orais variam de 100-200 mg/dia, enquanto as dosagens parenterais variam de 75-150 mg/dia (1-2 mg/kg/dia) tanto por dosagens de infusão quanto para dosagens intermitentes (divididas). A toxicidade das formas orais e parenterais é bem conhecida, com os 20 efeitos colaterais gastro-intestinal, hemorrágico, renal, hepático, cardiovascular e alérgico (anafilático e alergia dermatológica severa) sendo os mais significantes.

O uso parenteral do diclofenaco tem sido limitado devido 25 à sua solubilidade limitada, de modo que as preparações tiveram que incluir solventes não-polares de modo a conseguir concentrações (75 mg/3ml) que permitiriam a administração intramuscular (IM) da dosagem desejada. Esta solubilidade tem uso parenteral limitado para uso IM 30 e/ou uma administração intravenosa (IV) vagarosa do produto diluído (100-500 ml de diluente).

O documento de patente U.S. 5,679,660 e o pedido de patente co-pendente No.: 10/999,155, depositado em 30 de novembro de 2004, publicado como US 2005/0238674 A1, em 35 27 de outubro de 2005, ambos incorporados aqui por referência, descrevem novas formulações de diclofenaco com hidroxipropil-beta-ciclodextrina, que permitem uma

5 preparação mais concentrada e assim uma administração intravenosa rápida. Os dados demonstram que em uma formulação mais concentrada de diclofenaco/beta-ciclodextrina, tem um princípio de ação mais rápido do que os produtos atuais.

10 Em outras formas mais fáceis de administração e ações mais rápidas, consequente da melhora na formulação farmacêutica, não foi observada outra vantagem. A presente invenção consegue, em parte, a partir das descobertas surpreendentes que a formulação de um fármaco antiinflamatório não-esteróide com beta-ciclodextrina não apenas melhore a solubilidade e a estabilidade do fármaco, como também aumente sua eficácia.

Sumário da invenção

15 Em uma configuração, a invenção provê uma dosagem de um fármaco anti-inflamatório não-esteróide efetivo (NSAID) para dosagem induzir analgesia, com um efeito anti-inflamatório, ou um efeito antipirético e um composto beta-ciclodextrina. A dosagem do composto NSAID dosagem é menor que a dosagem mínima aprovada para a rota de 20 administração. Em uma configuração específica, o NSAID não é um composto diclofenaco. Em uma configuração específica, a dosagem de NSAID é menor que cerca de 50%, ou menor que cerca de 25%, da dosagem mínima aprovada para a rota de administração. Os NSAIDs apropriados para uso na invenção incluem àqueles que são solubilizados pelo composto beta-ciclodextrina, que pode ser de imediato determinados através de experimentos de rotinas. Em uma outra configuração, os NSAIDs são àqueles cuja 25 eficácia é melhorada pela formulação com um composto beta-ciclodextrina, que pode ser determinado através de rotinas laboratoriais. Os referidos NSAIDs podem incluir diflunisal, indometacina, sulindac, etodolac, ácido mefanamic, meclofenamato, ácido flufenâmico, tometin, ketoralac, diclofenaco, ibuprofen, naproxen, fenoprofen, ketoprofen, flurbiprofen, oxaproxitin, piroxicam, meloxicam, nabumetona, celecoxib, valdecoxib, parecoxib,

etoricoxib ou lumaricoxib.

Em uma configuração específica, o composto ciclodextrina é 2-hidroxipropil-beta-ciclodextrina.

A invenção provê também um método para tratamento de um mamífero necessitando de um agente analgésico, um agente anti-inflamatório ou um agente antipirético, o qual compreende a administração de uma composição farmacêutica como representado acima. Em uma configuração particular, a composição farmacêutica pode ser administrada intramuscularmente ou intravenosamente.

Em uma outra configuração, dosagem A invenção provê um método para tratar um mamífero necessitando de um agente analgésico, um agente anti-inflamatório ou um agente antipirético, dito método compreendendo a administração de uma composição farmacêutica compreendendo uma dosagem de um NSAID efetiva para induzir analgesia com um efeito anti-inflamatório, ou um efeito antipirético; e um composto beta-ciclodextrina, no qual a dosagem do NSAID é menor que a dosagem mínima aprovada para a rota de administração. Em uma configuração específica, o NSAID não é diclofenaco. Os NSAIDs para uso neste método são como descritos acima. Em uma configuração específica, a dosagem de NSAID tem a mesma eficácia que a dosagem mínima aprovada. Em uma outra configuração, o NSAID tem dosagem de cerca de 70% a cerca de 100% ou de cerca de 40% a cerca de 70% da eficácia da dosagem dos mínima aprovada.

Em uma outra configuração, os NSAIDs têm a mesma duração que a dosagem mínima aprovada. Em uma outra configuração, a dosagem de NSAID tem dosagem cerca de dois terços da mesma duração, ou um terço a cerca de dois terços da duração, que a dosagem mínima aprovada.

Descrição das figuras

A figura 1 representa uma representação gráfica de 100 mm de um análogo visual para alívio da dor (mm) fornecido ao paciente durante o tempo (horas) baseado na concentração da formulação administrada. As formulações testadas

incluem placebo; 3,75 mg Duloject; 9,4 mg Dyloject;, 18,75 mg de Dyloject; 37,5 mg de Dyloject; 75 mg de Dyloject, e 30 mg de Ketoralac;

A figura 2 ilustra a curva de resposta à dosagem para o pico de analgesia observado (mm VAS) sobre mg da formulação. Ambas as formulações de diclofenaco e ketoralac foram testadas;

A figura 3 ilustra a relação duração-dosagem examinada usando o tempo médio para a re-medicação (horas) na fase de dosagem única. Duas formulações de diclofenaco foram estudadas; e

A figura 4 ilustra a porcentagem dos pacientes com efeitos colaterais NSAID por dosagem de diclofenaco (mg).

Descrição detalhada da invenção

A presente invenção provê formulações de um fármaco anti-inflamatório não-esteróide (NSAIDs) com betaciclodextrina. Estas formulações provêm, inesperadamente, uma eficácia e uma duração significantes para alívio da dor em uma dosagem inferior a dosagem de NSAID. Mais particularmente, em uma dosagem e uma dose reduzidas a formulação provê o mesmo nível de eficácia e a mesma duração de analgesia que a dose e dosagem mínima aprovada.

A invenção é baseada, em parte, nos resultados de uma comparação da eficácia de diclofenaco solubilizado com hidroxipropil-beta-ciclodextrina para o ketoralac e o placebo para tratamento de dores pós-cirúrgicas de moderadas a severas. A eficácia do diclofenaco solubilizado com hidroxipropil-beta-ciclodextrina em níveis de dose severos sugerem um princípio rápido de ação. Mais notavelmente, o diclofenaco formulado com hidroxipropil-beta-ciclodextrina provê a eficácia da dosagem única em 50%, 25%, 12,5% e 5% das dosagens atuais recomendadas de diclofenaco. Isto em combinação com os resultados farmacocinéticos humanos conhecidos para a formulação, sustentam que dosagens diárias totais reduzidas deste NSAID com risco menor antecipado de

toxicidade pela redução da concentração e duração ao tempo de exposição ao fármaco. Isto é uma descoberta nova e de importância clínica.

A dosagem efetiva mínima de diclofenaco solubilizado com hidroxipropil-beta-ciclodextrina testada foi de 3,75 mg, demonstrando que diclofenaco, se solubilizado com hidroxipropil-beta-ciclodextrina, pode ser administrado em dosagens inferiores àquelas previamente consideradas necessárias para analgesia pós-operatória.

Além disso, devido ao resultado de eficácia aumentada a partir da solubilização com hidroxipropil-beta ciclodextrina, os resultados observados com diclofenaco, que são independentes da solubilidade melhorada observada previamente, demonstram a capacidade de aumentar a eficácia de outros NSAIDs e, concomitantemente, melhorar a segurança da analgesia dos NSAIDs.

Embora a presente invenção esteja baseada nos resultados com diclofenaco, o qual demonstra a capacidade de administração de um NSAID com beta-ciclodextrina para aumentar a eficácia do NSAID, composições de diclofenaco e beta-ciclodextrina e métodos para usá-las são a matéria de um pedido de patente separado, intitulado "Formulações de baixa dosagem de diclofenaco e beta-ciclodextrina", depositado na mesma data deste pedido, e com registrado com o número do procurador 077350.0221. Consequentemente, em determinados aspectos, a invenção refere-se as formulações de NSAID e beta-ciclodextrina e usos da referida formulação, na qual o NSAID não é diclofenaco.

O termo "NSAID" como utilizado aqui inclui mas não está limitado ao diclofenaco, diflunisal, indometacina, sulindac, etodolac, ácido mefanamic, meclofenamato, ácido flufenâmico, tometin, ketoralac, diclofenaco, ibuprofeno, naproxen, fenoprofeno, ketoprofeno, flurbiprofeno, oxaproxitin, piroxicam, meloxicam, nabumetona, celecoxib, valdecoxib, parecoxib, etoricoxib ou lumiricoxib. O termo "composto diclofenaco" refere-se a um diclofenaco ou um sal de diclofenaco farmaceuticamente aceitável. Um sal de

diclofenaco farmaceuticamente aceitável, pode ser um sal de metal alcalino, por exemplo, o sal de sódio ou de potássio, ou o sal formado com uma amina, por exemplo, alquilamina C₁-C₄ mono-, di- ou tri-, por exemplo, 5 alquilamina C₂-C₄ hidroxi, dietil- ou trietilamina, por exemplo, etanolamina, ou hidroxi-alquila C₂-C₄, alquilamina C₁-C₄, por exemplo, dimetiletanolamina, ou um sal de amônio quaternário, por exemplo, o sal de tetrametilamônio ou o sal de colina de diclofenaco (ver, 10 por exemplo, a Patente U.S. 5,389,681). Preferivelmente, o sal de diclofenaco é diclofenaco de sódio.

As formulações da presente invenção para administração parenteral incluem os complexos de inclusão de ciclodextrina. Uma ou mais ciclodextrinas modificadas ou 15 não-modificadas podem ser empregadas para estabilizar e aumentar a solubilidade aquosa e a eficácia do composto da presente invenção. As ciclodextrinas úteis para este propósito incluem beta-ciclodextrinas. O termo "beta-ciclodextrina" como utilizado aqui refere-se ao 20 oligossacarídeo ligado ao alfa-1,4-cíclico de D-glicopiranose contendo uma cavidade central relativamente hidrofóbica e uma superfície externa hidrofílica. A eficácia particular foi observada na presente invenção utilizando hidroxipropil-beta-ciclodextrina, entretanto, 25 outras beta-ciclodextrinas substituídas e não-substituídas podem também ser utilizadas na prática da invenção. Exemplos adicionais de ciclodextrinas que podem ser utilizados estão descritos nas Patentes U.S. Nos.: 4,727,064; 4,764,604; 5,024,998; 6,407,079; 6,828,299; 30 6,869,939 e Jambehekar et AL, 2004, "Int. J. Pharm", 2004; 270 (1-2), 149-66. As formulações podem ser preparadas como descrito nas patentes norte-americanas Nos.: U.S. 5,679,660 e 5,674,854.

As "composições farmacêuticas" para uso de acordo com a 35 presente invenção podem ser formuladas, de qualquer maneira convencional, usando um ou mais veículos farmaceuticamente aceitáveis ou excipientes. Um veículo

"farmaceuticamente aceitável" ou excipiente, como usado aqui, o termo "farmaceuticamente aceitável" significando aprovado por uma agência regulatória Federal ou do Governo do Estado ou listado na Farmacopéia U.S. ou em 5 outra farmacopéia reconhecida geralmente para uso em mamíferos e, mais particularmente, em humanos.

As composições farmacêuticas incluem formas de dosagem sólidas, por exemplo, para administração perioral, transnasal (pó), ou retal (supositório), e formas de 10 dosagem líquida, por exemplo, por administração parenteral (injeção), transnasal (pulverização), ou administração perioral. Em uma configuração específica, as composições farmacêuticas da presente invenção são 15 composições líquidas formuladas para administração intravenosa ou intramuscular e, particularmente, administração intravenosa.

Como utilizado aqui, o termo "estabilizante" refere-se a um composto utilizado opcionalmente nas composições farmacêuticas da presente invenção de modo a evitar a necessidade para sais de sulfeto e aumento da vida de 20 armazenamento. Os estabilizantes ótimos incluem antioxidantes, especificamente monotioglicerol e àqueles descritos no pedido de patente norte-americano publicado 2005/0238674.

25 O termo "dosagem" pretende abranger uma formulação expressa em termos de mg/kg/dia. A dosagem é a quantidade de um ingrediente administrado de acordo com um regime de dosagem particular. Uma "dose" é uma quantidade de um agente administrado ao indivíduo em um volume de unidade 30 ou massa, por exemplo, uma dose única absoluta expressa em mg do agente. A dosagem depende da concentração do agente na formulação, por exemplo, em moles por litro (M), massa por volume (m/v), ou massa por massa (m/m). Os dois termos são relativamente próximos, como uma dosagem 35 particular resultante do regime de administração de uma dose ou dosagem da formulação. O significado particular em qualquer caso será aparente a partir do contexto.

O termo "mamífero" pretende incluir, qualquer vertebrado de sangue quente, tendo a pele mais ou menos coberta por pelo. Mais preferivelmente, o mamífero é um indivíduo humano, mas o mamífero pode também ser um animal não-humano. Assim, a invenção é útil na medicina veterinária bem como, por exemplo, para o tratamento da dor de um animal doméstico, tal como um cão ou um felino, um animal de fazenda, um animal de trabalho, ou um animal em um circo ou no jardim zoológico. A invenção tem um valor particular no tratamento da dor em um cavalo, particularmente, no esporte, tal como um puro sangue e outros cavalos de raça, cavalos de rodeio, cavalos de circo, e cavalos de adestramento. Uma vantagem particular da invenção é que, pelo aumento da eficácia de uma dosagem de NSAID, é possível administrar uma dosagem terapêutica que está abaixo da dosagem máxima permitida por uma autoridade reguladora particular do esporte.

O termo "dosagem mínima aprovada" refere-se a uma dosagem mínima que tenha recebido aprovação regulatória completa pelo Estado apropriado dos Estados Unidos ou por uma Autoridade estrangeira regulatória como segura e efetiva para uso humano ou veterinário.

O termo "terapeuticamente efetivo" como aplicado à dosagem ou a quantidade refere-se àquela quantidade de um composto ou composição farmacêutica que é suficiente para resultar em uma atividade desejada na administração para um mamífero necessitando do mesmo. Como utilizado aqui com relação às composições farmacêuticas compreendendo um antifúngico, o termo "quantidade/dosagem terapeuticamente efetiva" refere-se a uma quantidade/dosagem de um composto ou de uma composição farmacêutica que é suficiente para produzir uma resposta eficaz na administração para um mamífero.

O termo "quantidade" como utilizado refere-se à quantidade ou à concentração como apropriado ao contexto. Na presente invenção, a quantidade efetiva de um composto refere-se a uma quantidade suficiente para tratar um

- paciente/indivíduo necessitando de analgesia. A quantidade efetiva de um fármaco que constitui uma quantidade terapeuticamente efetiva varia de acordo com os fatores tais como a potência do fármaco particular, a 5 rota de administração da formulação, e o sistema mecânico utilizado para administrar a formulação. Uma quantidade terapeuticamente efetiva de um fármaco particular pode ser selecionada pelos técnicos no assunto com a devida consideração a determinados fatores.
- 10 O termo "cerca de" ou "aproximadamente" significa dentro de uma faixa de erro aceitável para o valor particular como determinado por um técnico no assunto, o qual dependerá, em parte, de como o valor é medido ou determinado, ou seja, a limitação do sistema medido. Por 15 exemplo, "cerca de" pode significar dentro de 3 ou mais que 3 desvios padrões, como praticado na técnica. Alternativamente, "cerca de" pode significar uma faixa de até 20%, preferivelmente de até 10%, mais preferivelmente até 5%, e mais preferivelmente até 1% de um determinado 20 valor. Alternativamente, particularmente, com relação ao sistema biológico ou processo, o termo pode significar dentro de uma ordem de magnitude, preferivelmente dentro de 5 vezes e, mais preferivelmente, dentro de 2 vezes, um valor.
- 25 Como utilizado aqui, o termo "tratar" é utilizado aqui para significar aliviar ou suavizar pelo menos um sintoma de uma doença em um indivíduo. Dentro do significado da presente invenção, o termo "tratar" também denota interromper, retardar o início (ou seja, o período antes 30 da manifestação clínica de uma doença) e/ou reduzir o risco de desenvolvimento ou deterioração de uma doença.

Método para Tratamento

Como observado acima, a nova formulação da dosagem da invenção é apropriada para administração de NSAID para 35 qualquer propósito, incluindo tratar a dor (analgesia), para tratar febre (antipirético), e para tratar inflamação (anti-inflamatório). Várias configurações da

invenção provêem a administração da dosagem única para conseguir uma dosagem total para o efeito desejado. Os exemplos demonstram a eficácia de uma dosagem de 3,75 mg de diclofenaco; que é de cerca de 5% da dosagem mínima aprovada (e cerca de 5% ou cerca de 2,5% da dosagem diária aprovada). Entretanto, esta dosagem provê cerca de 40% de alívio da dor e um terço da duração quanto à dosagem mínima aprovada. Resultados melhores podem ser alcançados pela seleção de um regime de dosagem com esta dose de NSAID, por exemplo, aumento da freqüência de administração, para conseguir um nível e uma duração do alívio da dor aceitável para o paciente. Dosagens maiores das formulações igualmente proveriam o referido alívio. As referidas dosagens de formulação maiores são, todavia, menores que qualquer formulação aprovada, e o regime de dosagem resulta na administração de menos NSAID que o regime de dosagem mínima aprovada atualmente.

Uma vantagem significante da invenção resulta da capacidade de se alcançar à eficácia com dosagens menores e com uma dosagem diária total menor de NSAID. Consequentemente, é possível reduzir a dosagem e, assim, reduzir a toxicidade.

Em uma configuração específica, a dosagem unitária (ou seja, a quantidade do fármaco ativo administrado em um período de tempo a um paciente), não é maior do que 75%, não maior do que cerca de 50%, não maior do que cerca de 25%, não maior que cerca de 12,5%, e não maior do que cerca de 5% da dosagem mínima aprovada. As dosagens que são de cerca de ou maiores que cerca de 50% da dosagem mínima aprovada podem demonstrar o mesmo nível e a mesma duração para o alívio da dor que a dosagem mínima efetiva. Além disso, pelo aumento da freqüência da administração de uma formulação com uma dosagem menor, o paciente pode alcançar o mesmo nível de eficácia e duração para alívio da dor quanto com as dosagens aprovadas, com toxicidade diminuída.

Em uma outra configuração, a invenção provê então uma

titulação reduzida da dose de NSAID e beta-ciclodextrina pela diminuição da dose unitária para se conseguir um efeito (analgesia, anti-inflamatório, e/ou antipirético) que é suficiente, mesmo em um nível reduzido, para as necessidades do paciente, que pode ser encontrada pelo aumento da freqüência de dosagem para se conseguir uma dosagem diária efetiva que é ainda menor que a dose mínima aprovada. O termo "efetivo/eficaz" significa que existe uma diferença significativa na resposta do paciente que tomou a formulação contendo NSAIDs relativamente aos pacientes que tomaram placebo.

A formulação da invenção pode ser administrada por qualquer rota, incluindo parenteral, perioral, transnasal e retal. Particularmente, a rota parenteral de administração incluindo injeção intravenosa e intramuscular.

Os NSAIDs ativos da formulação da invenção são apropriados para tratar dor, febre e inflamação. Em particular, a formulação é apropriada no tratamento de condições agudas difíceis em humanos e animais tais como, dores de cabeça, incluindo enxaqueca, trauma, dismenorréia, cólica renal ou biliar, dores pós-operatórias, gota, artrite, dor relacionada ao câncer, dor músculoesquelético, dor nas costas, fibromialgia e dor de origem infecciosa. Em uma configuração específica, exemplificada a seguir, a formulação é efetiva para tratar dor de dente pós-cirúrgica resultante de extração cirúrgica de um ou mais dos terceiros molares. Em adição, apesar de não pretender estar ligada a qualquer mecanismo particular de ação, a formulação da presente invenção pode ser utilizada, profilaticamente, para prevenir a formação de prostaglandina durante e após cirurgias, com subsequente redução da dor imediatamente no pós-operatório. Adicionalmente, a formulação da invenção pode ser utilizada para modular os fatores de transcrição nucleares, tais como NF- κ B , ou para modular a atividade do canal de íon, por exemplo, como descrito por Ocana,

Maria et al., "Potassium Channels and Pain: Present Realities and Future Opportunities", 500 Eur. J. Pharm., 203 (2004).

EXEMPLOS

- 5 A presente invenção será melhor entendida com referência aos exemplos a seguir, os quais são providos como exemplos da invenção, e não como uma forma limitativa da mesma.

Exemplo 1:

- 10 Análise do alívio da dor ocasionada aos pacientes com base na dosagem administrada.

Foi conduzido um estudo em 336 paciente, sete tratamentos de braço, separados aleatoriamente em grupos, duplo-cego, de dosagem única, grupo placebo e grupo de 15 comparação-controlado, e grupo-paralelo. Os paciente foram distribuídos aleatoriamente para receber uma dosagem única de diclofenaco de sódio, tanto solubilizado com hidroxipropil-beta-ciclodextrina (denominado a seguir como "DIC"), ketorolac trometamina, quanto de placebo.

20 Soluções Bolus IV injetável, 2 ml, foram preparadas pela solubilização de diclofenaco de sódio com hidroxipropil-beta-ciclodextrina. A concentração da formulação foi como a seguir:

Formulação: Diclofenaco de sódio solubilizado com 25 hidroxipropil-beta-ciclodextrina.

Concentração: 75 mg, 37,5 mg, 18,75 mg, 9,4 mg e 3,75 mg

Dosagem: Injeção Bolus IV (não menos que 15 sec)

Número Grupo: 063004 (PPS04010)

Fabricante: produzido por Javelin by Precision Pharma

30 Condições de armazenamento: temperatura ambiente

Controle ativo/Comparação:

Formulação: Ketorolac trometamina

Concentração: 30 mg

Dosagem: Injeção Bolus IV (não menos que 15 sec)

35 Número Grupo: 21-430-DK

Fabricante: Abbott Labs

Condições de armazenamento: temperatura ambiente

A dor foi avaliada em cada paciente em uma linha de base (0 hora: Escala análoga visual (VAS) e apenas pela intensidade da dor categórica), em 5, 15, 30 e 45 minutos, e em 1, 1,5, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 12 e 24 horas após a administração do medicamento de estudo e imediatamente antes da primeira dosagem do resto do medicamento. Em cada tempo após o período de dosagem, os níveis de intensidade de dor (categórico e VAS) e o alívio da dor (categórico e VAS) foram avaliados para cada um dos pacientes. Os pacientes foram também providos com 2 cronômetros para medir a diminuição/alívio da dor perceptível e significante.

A presença de uma resposta à dosagem foi testada com um procedimento de teste de renúncia. Um alívio total da dor (TOTPAR), pico do alívio da dor, diferença na intensidade da dor (SPID), redução do pico somado na diferença da intensidade da dor (SPRID), e avaliação global do paciente foi analisada com uma análise de variação (ANOVA) com a categoria tratamento central, e linha de base para a intensidade da dor categórica como fator. A possibilidade de interações foi investigada. As comparações dos grupos DIC com o placebo e os grupos Ketonolac foram realizadas com o teste Dunnett. A presença de uma resposta a dosagem linear para os níveis de dosagem DIC ordenados foi testada com contrastes ortogonais para TOTPAR, SPID e SPRID. Os testes dos níveis de dosagem dos indivíduos DIC versus placebo para TOTPAR, SPID e SPRID foram conduzidos com o procedimento de teste Turkey, Ciminera e teste de renúncia de Heyse. A média , o desvio padrão, e o tamanho da amostra foram apresentados para cada grupo de tratamento. Os valores *p* significantes (àqueles menores que ou igual a 0,05) foram apresentados para cada uma das etapas do procedimento. Nenhum valor *p* significante foi representado com três traços. O tempo para o início do alívio perceptivo e o tempo para o início do alívio significante foi analisado com a técnica de análise de sobrevivência. Estas

- variáveis foram resumidas com número de observações, meio, desvio padrão, média, e faixa. Os testes de nível de classificação foram utilizados para comparar os tratamentos com relação às distribuições de
- 5 sobrevivência. O tempo médio para ocorrência significativa de cada grupo de tratamento foi estimado com o produto da estimativa-limite de Kaplan-Meier. Um intervalo de confiança de 95% para cada tempo médio estimado para o evento foi calculado.
- 10 Os resultados do estudo foram fortemente positivos, novos e não foram antecipados pela técnica anterior com diclofenaco. As dosagens foram escolhidas com base nas dosagens efetivas mínimas recomendadas atualmente de 1 mg/kg (50 mg liberação imediata ou 100 mg de liberação
- 15 controlada oralmente ou 75 mg intramuscular ou intravenosamente). Com base nestas dosagens as condições do teste foram para uma dosagem completa (75 mg), meia dose (37,5 mg), uma dosagem efetiva possível (18,75 mg) e duas doses placebo (9,75 mg & 3,4 mg). As descobertas
- 20 foram como a seguir:

Tabela 1:

TOTPAR (Soma do alívio da dor VAS 0-100 mm, classificação de 0-6 horas)

Grupo de tratamento	Resultado	Efeito Máximo
Placebo	62,8 (SEM 9)	17%
DIC 3,75 mg	134,1 (SEM 8)	38%
DIC 9,4 mg	237,6 (SEM 15)	68%
DIC 18,75 mg	284,4 (SEM 21)	82%
DIC 37,5 mg	348,2 (SEM 30)	100%
DIC 75 mg	346,3 (SEM 27)	100%
Ketorolac	400,3 (SEM 36)	100%

- Ver a figura 1 para a representação gráfica
- 25 correspondente do alívio da dor proporcionado ao paciente com base na concentração da formulação administrada.

Exemplo 2:

Análise da eficácia & duração do alívio da dor em dosagens menores de diclofenaco.

- 30 Para explorar ainda mais, a relação dosagem-duração no mesmo estudo foi examinada usando o tempo médio para a

re-medicação na fase dosagem-única. Utilizando os resultados do estudo no Exemplo 1, a eficácia e o tempo de duração do alívio da dor foram perfeitamente analisados. A dosagem IV fraca de DIC (3,75 mg) teve 38% de efeito na dosagem máxima, e a próxima dose fraca (9,4 mg) teve 68% do efeito máximo possível, apesar de ser 5% e 12% respectivamente da dosagem efetiva mínima atual recomendada (1 mg/kg). A figura 2 contém uma ilustração gráfica da resposta da dosagem para o pico de analgesia observado no estudo.

A figura 3 representa a relação dosagem-duração examinada usando o tempo médio para a re-medicação na fase dosagem única. O pico da resposta analgésica foi de cerca de 80% no alívio da dor, com uma resposta de 50% em uma dosagem de 4-8 miligramas de Diclofenaco em relação a dor de dente. O pico da resposta analgésica similar foi visto para 30 miligramas de Ketorolac. Dada a forma da curva de resposta à dosagem, fica claro que dosagens menores da formulação DIC conseguem os mesmos resultados que a dosagem estabelecida atualmente de diclofenaco de 75 miligramas.

A descoberta mostra uma duração de 6 horas de efeito para todas as dosagens acima de cerca de 20 miligramas (18 miligramas).

Para muitos fármacos a descoberta da atividade significante em dosagens abaixo das dosagens recomendadas seria de pouca significância devido aos amplos índices terapêuticos (ampas faixas entre a eficácia e as dosagens tóxicas). O oposto é verdadeiro para NSAIDs parenteral; ele foi bem estabelecido na técnica anterior que o aumento da dosagem deste fármaco diminui rapidamente sua utilidade devido ao aumento do risco de toxicidade.

Assim, a descoberta de que a nova formulação de diclofenaco de 5%-12% da dosagem usual pode prover de 38-68% do efeito terapêutico desejado é fora do comum e não antecipado. Isto conduz à possibilidade de que os

possíveis níveis de sangue anteriormente altos, com a nova formulação permitiriam uma diminuição total das dosagens diárias resultando em um menor risco de toxicidade.

5 Esta descoberta demonstra a eficácia com uma dosagem diária menor (25-75 mg/dia) do que as dosagens atuais de diclofenaco (75-200 mg/dia), e antecipa os paradigmas de dosagens melhores (menores que Q 12 horas) oferecem uma expectativa de toxicidade menor. A prova de menor
10 toxicidade, a partir dos dados disponíveis a partir deste estudo, é sugestiva, com base na relação conhecida da dosagem e da toxicidade.

A nova formulação de diclofenaco permitida pelo hidroxipropil- β -ciclodextrina demonstrou prover a prova
15 da eficácia da dosagem única em 50%, 25%, 12,5% e 5% das dosagens atuais recomendadas de diclofenaco. Isto em combinação com os resultados farmacocinéticos humanos conhecidos para a formulação suportam as dosagens diárias totais reduzidas de NSAID com um menor risco antecipado
20 de toxicidade pela redução da concentração e duração da exposição ao fármaco.

A presente invenção não limita o escopo de proteção pelas configurações específicas aqui descritas. Ao contrário, várias modificações da invenção em adição àquelas aqui
25 descritas se tornarão aparentes aos técnicos no assunto a partir da descrição anterior e das figuras que acompanham o presente pedido. Pretende-se que as referidas modificações estejam dentro do escopo de proteção das reivindicações anexas.

30 Deve ser ainda entendido que todos os valores são aproximados, e são providos para descrição.

As patentes, os pedidos de patente, as publicações, descrições de produtos, e protocolos são citados por todo o pedido de patente, os quais são incorporados aqui por
35 referência em sua íntegra para todos os propósitos.

REIVINDICAÇÕES

1. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de compreender:
 - (a) uma dosagem de um fármaco anti-inflamatório não-esteróide efetivo (NSAID) para induzir analgesia com um efeito anti-inflamatório, ou um efeito antipirético; e
 - (b) um composto beta-ciclodextrina; onde a dosagem do composto NSAID é menor que a dosagem mínima aprovada para a rota de administração.
- 10 2. Composição, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de a dosagem de NSAID ser menor que cerca de 50% da dosagem mínima aprovada para a rota de administração.
- 15 3. Composição, de acordo com a reivindicação 2, caracterizada pelo fato de a dosagem de NSAID ser menor que cerca de 25% da dosagem mínima aprovada para a rota de administração.
- 20 4. Composição, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de o composto de NSAID ser diflunisal, indometacina, sulindac, etodolac, ácido mefanamic, meclofenamato, ácido flufenâmico, tometin, ketoralac, diclofenaco, ibuprofeno, naproxen, fenoprofeno, ketoprofeno, flurbiprofeno, oxaproxitina, piroxicam, meloxicam, nabumetona, celecoxib, valdecoxib, parecoxib, 25 etoricoxib ou lumaricoxib.
5. Composição, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de o composto de ciclodextrina ser 2-hidroxipropil-beta-ciclodextrina.
- 30 6. Método para tratar um mamífero necessitando de um agente analgésico, anti-inflamatório ou um antipirético, caracterizado pelo fato de compreender administrar a composição farmacêutica conforme definida na reivindicação 1.
- 35 7. Método, de acordo com a reivindicação 6, caracterizado pelo fato de a composição farmacêutica ser administrada intramuscularmente.
8. Método, de acordo com a reivindicação 6, caracterizado

pelo fato de a composição farmacêutica ser administrada intravenosamente.

9. Método para tratar um mamífero necessitando de um agente analgésico, anti-inflamatório ou um antipirético,
5 caracterizado pelo fato de compreender a administração de uma composição farmacêutica compreendendo: (a) uma dosagem de um fármaco anti-inflamatório não-esteróide efetivo (NSAID) para induzir analgesia com um efeito anti-inflamatório, ou um efeito antipirético; e
10 (b) um composto beta-ciclodextrina; onde a dosagem do composto NSAID é menor que a dosagem mínima aprovada para a rota de administração.

10. Método, de acordo com a reivindicação 9,
15 caracterizado pelo fato de o composto de NSAID ser diflunisal, indometacina, sulindac, etodolac, ácido mefanamic, meclofenamato, ácido flufenâmico, tometin, ketoralac, diclofenaco, ibuprofen, naproxen, fenoprofen, ketoprofen, flurbiprofen, oxaproxitin, piroxicam, meloxicam, nabumetona, celecoxib, valdecoxib, parecoxib,
20 etoricoxib ou lumaricoxib.

11. Método, de acordo com a reivindicação 9,
caracterizado pelo fato de a dosagem de NSAID ter a mesma eficácia quanto a dosagem mínima aprovada.

12. Método, de acordo com a reivindicação 9,
25 caracterizado pelo fato de a dosagem de NSAID ter cerca de 70% a cerca de 100% de eficácia da dosagem mínima aprovada.

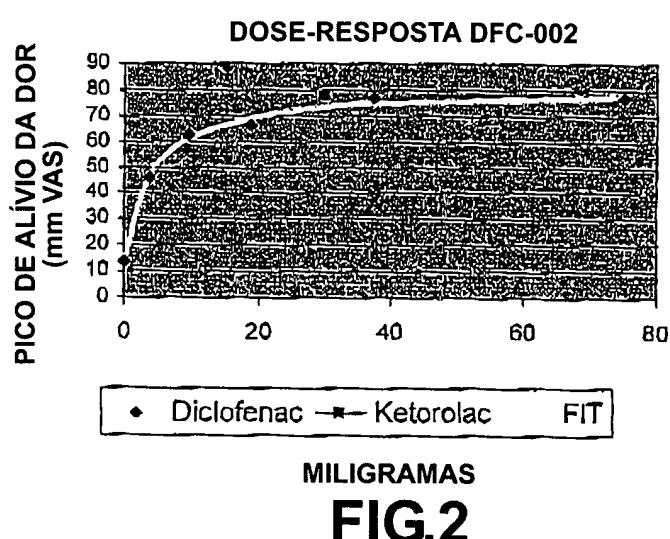
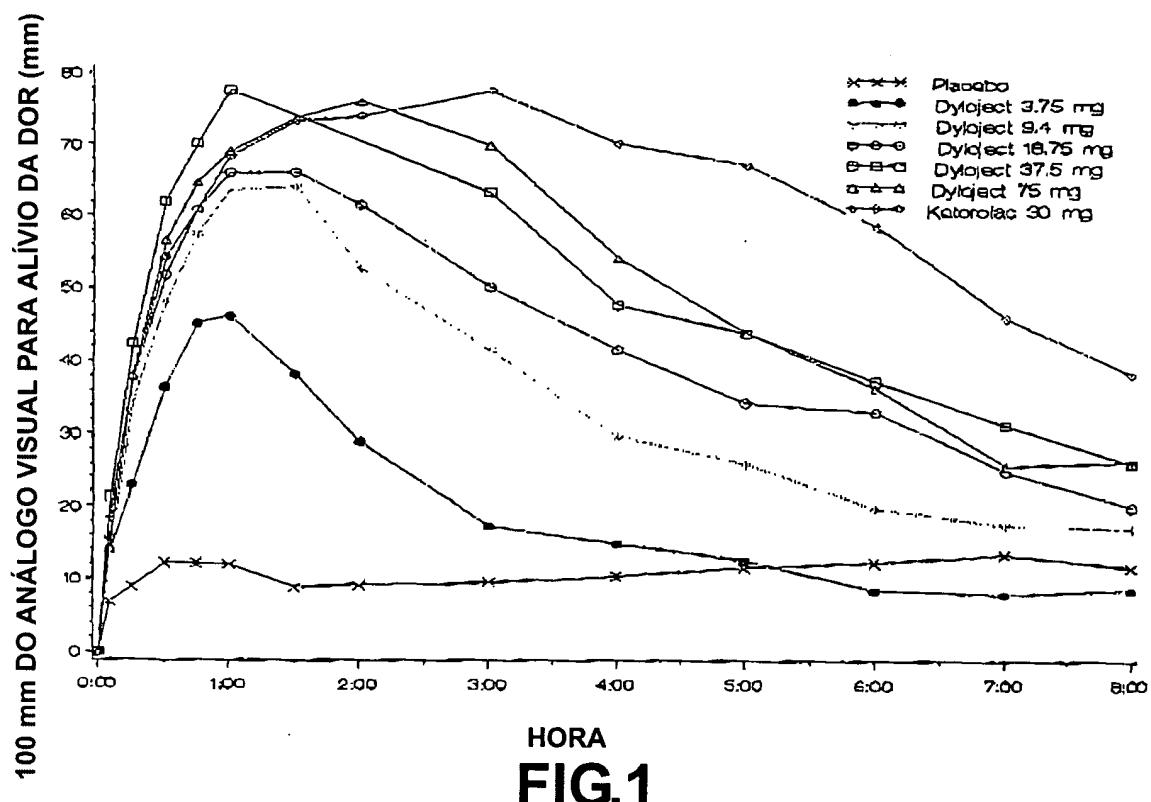
13. Método, de acordo com a reivindicação 9,
30 caracterizado pelo fato de a dosagem NSAID ter cerca de 40% a cerca de 70% de eficácia da dosagem mínima provada.

14. Método, de acordo com a reivindicação 9,
caracterizado pelo fato de NSAID ter a mesma duração quase a dosagem mínima aprovada.

15. Método, de acordo com a reivindicação 9,
35 caracterizado pelo fato de a dosagem de NSAID ter cerca de dois terços para a mesma duração que a dosagem mínima aprovada.

16. Método, de acordo com a reivindicação 9,
caracterizado pelo fato de a dosagem de NSAID ter cerca
de um terço a dois terços para a mesma duração que a
dosagem mínima aprovada.

1/2



2/2

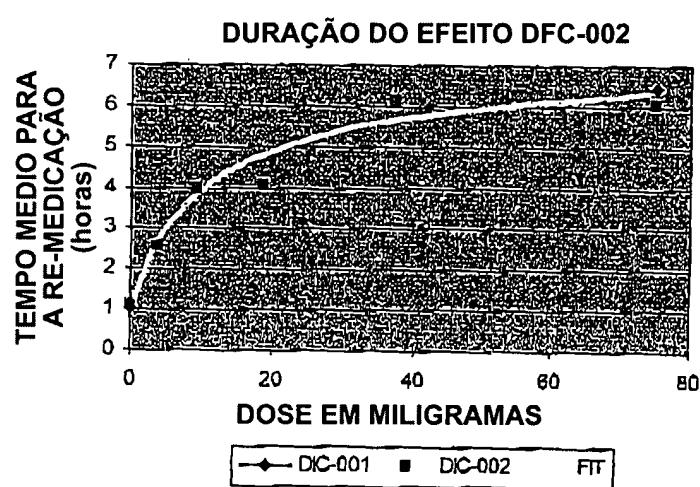


FIG.3

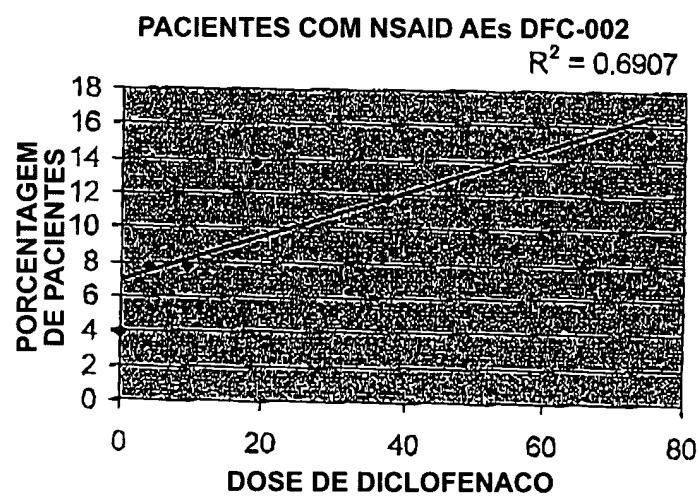


FIG.4

RESUMO

"COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA E MÉTODO PARA TRATAR UM MAMÍFERO NECESSITANDO DE UM AGENTE ANALGÉSICO, ANTI-INFLAMATÓRIO OU UM ANTIPIRÉTICO".

- 5 A presente invenção é dirigida a uma composição farmacêutica contendo (a) uma dosagem de um fármaco anti-inflamatório não-esteróide (NSAID) efetivo para induzir analgesia com um efeito anti-inflamatório, ou um efeito antipirético e (b) um composto beta-ciclodextrina; onde
10 a dosagem do composto NSAID é menor que a dosagem mínima aprovada para uma rota de administração. Adicionalmente, a presente invenção é dirigida aos métodos para tratar um mamífero necessitando de analgesia, um anti-inflamatório, ou um agente antipirético compreendendo a administração
15 da composição farmacêutica da presente invenção.