

(11) Número de Publicação: **PT 1572167 E**

(51) Classificação Internacional:

**A61K 9/70** (2007.10) **A61K 31/485** (2007.10)  
**A61P 25/04** (2007.10)

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

---

(22) Data de pedido: **2003.12.15**

(30) Prioridade(s): **2002.12.13 US 433423 P**

(43) Data de publicação do pedido: **2005.09.14**

(45) Data e BPI da concessão: **2008.07.09**  
**194/2008**

(73) Titular(es):

**EURO-CELTIQUE S.A.**  
**2 AVENUE CHARLES DE GAULLE 1653**  
**LUXEMBOURG**

**LU**

(72) Inventor(es):

**BRUCE E. REIDENBERG**  
**DANIEL A. SPYKER**

**US**  
**US**

(74) Mandatário:

**JOSÉ EDUARDO LOPES VIEIRA DE SAMPAIO**  
**R DO SALITRE 195 RC DTO 1250-199 LISBOA**

**PT**

(54) Epígrafe: **REGIME POSOLÓGICO DE BUPRENORFINA PAPA ANALGESIA**

(57) Resumo:

## RESUMO

### **REGIME POSOLÓGICO DE BUPRENORFINA PARA ANALGESIA**

A presente invenção tem por objecto regimes posológicos de buprenorfina que visam um alívio rápido da dor sem aumentar a náusea, os vómitos ou outros efeitos adversos. A presente invenção também tem por objecto regimes posológicos de buprenorfina para o tratamento de dor crónica, que compreendem a administração ao paciente de (1) uma primeira forma posológica, transdérmica contendo buprenorfina para um primeiro período de dosagem que não dure mais do que cerca de 5 dias; (2) uma segunda forma posológica, transdérmica contendo buprenorfina para um segundo período de dosagem que não deve ter mais do que 5 dias, compreendendo a segunda forma posológica a mesma dose de buprenorfina ou uma dose maior de buprenorfina do que a primeira forma posológica; e (3) uma terceira forma posológica transdérmica contendo buprenorfina, para um terceiro período de dosagem, compreendendo a terceira forma posológica uma dose maior de buprenorfina do que a segunda forma posológica.

## DESCRIÇÃO

### REGIME POSOLÓGICO DE BUPRENORFINA PARA ANALGESIA

#### ÂMBITO DA INVENÇÃO

A presente invenção tem por objecto regimes posológicos eficazes para o tratamento de dor crónica. O regime inclui a administração a um paciente de uma série de formas transdérmicas de posologia incluindo dosagens crescentes de buprenorfina. Especificamente, tem por objecto o tratamento da dor em pacientes idosos, incluindo indivíduos idosos hipertensos e o tratamento de pacientes com doenças respiratórias. A presente invenção também tem por objecto o tratamento da dor em jovens e em populações pediátricas de risco incluindo, por exemplo, os que têm doenças pulmonares obstrutivas crónicas, doenças reactivas das vias respiratórias, doenças do coração, escliose, paralisia cerebral, artrite juvenil ou dor pós-operatória.

#### ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

Estima-se que, aproximadamente, 9 % da população adulta dos Estados Unidos sofra de dor moderada a severa crónica, não relacionada com cancros (American Academy of Pain Medicine, 2001). A dor crónica, que pode ser definida como a dor que permanece mais do que um mês (Bonica, Semin Anesth 1986, 5: 82-99), pode ser descrita como uma dor persistente, que não diminui nunca, e que não se controla pelos processos de rotina de controlo da dor. Cerca de 90 milhões de americanos podem ter sofrido de dor crónica e destes cerca de 60 milhões podem ter ficado incapacitados parcialmente ou totalmente por períodos que variam de alguns dias até alguns anos. (Bonica, Semin Anesth 1986, 5: 82-99).

Os estados de dor crónica podem ser classificados de várias formas. Uma classificação genérica distingue dores somatogénicas, as que se podem explicar em termos de mecanismos fisiológicos, desde dores psicogénicas, as que se compreendem melhor em termos psicológicos. Uma taxonomia relativa à dor tenta ainda distinguir dores pela sua presumível patogénese. Por exemplo, a dor nociceptiva é devida à activação de fibras nervosas sensíveis à dor, quer somáticas, quer viscerais. Quando estão envolvidos os nervos somáticos, a dor normalmente é experimentada sob a forma de sensação dolorosa ou de pressão. A dor da abolição da influência das fibras aferentes é devida a traumas do tecido nervoso, que resulta da interrupção das vias aferentes e pode ainda ser diferenciada com base na resposta ao bloqueio do nervo simpático. Finalmente, as dores psicogénicas são as que são devidas a fontes psicológicas e não são nociceptivas nem neuropáticas.

A dor de longa duração perde o seu papel de adaptação biológica. Desenvolvem-se gradualmente sinais vegetativos, por exemplo, lassidão, perturbações do sono, diminuição do apetite, perda do gosto pelos alimentos, perda de peso, diminuição da libido e obstipação. Pode predominar uma afecção depressiva. Nomeadamente, em muitos pacientes, as deficiências psicológicas são mais destruidoras da sua vida do que a percepção continuada da dor.

A prevalência da dor crónica é particularmente elevada em populações específicas, tal como nos idosos (Mobily, J Aging Health 1994, 6: 139-154; Crook et al., Pain 1984, 18: 299-314) e nos pacientes após cirurgias (Crook et al., Pain 1984, 18: 299-314; Perttunen et al., Acta Anaesthesiol Scand 1999, 43: 563-567; Callesen et al., Br J Surg 1999, 86: 1528-1531). Entre os idosos, estima-se que, nos que vivem em comunidades, 25 % a 50 % sofrem de dor e dos que vivem em

lares, 49 % a 83 % sofrem de dores que interferem com as actividades da vivência diária (Ferrel e Ferrell, Compr Ther 1991, 17: 53-58; Ferrell, Ann Ther Med 1995, 123: 681-687).

Pode-se utilizar uma vasta gama de agentes (por exemplo, fármacos anti-inflamatórios não esteroidais, acetaminofeno) para o tratamento da dor crónica em idosos e noutras populações (Brusso e Brose, Ann Rev. Med, 1998, 49: 123-133), mas os opióides permanecem uma fonte importante de farmacoterapia para este estado clínico (Cherny, J. Oncol Manag 2000, 9: 8-15). Os opióides podem ser administrados numa variedade de formas posológicas, incluindo a difusão transdérmica controlada, que tem o potencial para aumentar a conveniência da terapia de opióides e reduz alguns dos efeitos colaterais, potenciais (Ahmedzai, Eur. J. Cancer 1997, 33: 58-514; Jeal e Benfield, Drugs 1997, 53: 109-138; Mercadente, Cancer 1999, 86: 1856-66). As vantagens desta abordagem incluem uma aplicação uma única vez durante vários dias e evitam um elevado pico de concentrações do fármaco no plasma, que podem resultar em efeitos adversos, tais como, hipotensão ortoestática (Dayer et al., Drugs 1997, 53: 18-24; Merecadante e Fulfar, Oncology 1999, 13: 215-220, 225).

Os sistemas de difusão transdérmica em que um analgésico opióide é o ingrediente activo, estão disponíveis comercialmente incluindo, por exemplo, Duragesic para a administração de fentanilo. O adesivo de Duragesic aparentemente providencia uma analgesia adequada de 48 até 72 horas (2 a 3 dias).

No tratamento de idosos com formas posológicas transdérmicas, deve-se ter em consideração as alterações significativas na pele dos idosos versus indivíduos mais jovens. Por exemplo, a espessura da pele está reduzida nos idosos e a secreção de sebo está diminuída (Seindenari et al., Skin

Pharmacol 1994, 7: 201-209; Jacobsen et al., J Invest Dermatol 1985, 85: 483-485); o número de fibras de colagénio na pele diminui nas pessoas idosas (Lovell et al., Br J Dermatol 1987, 117: 419-428; Moragas et al., Analyt Quant Cytol Histol 1998, 20: 493-499); e o fluxo sanguíneo para a pele está diminuído (Rooke et al., J Appl Physiol 1994, 77: 11-14; Weiss et al, Age Ageing 1992, 21: 237-241).

A buprenorfina é um agonista parcial potente do receptor de  $\mu$ -opioíde que se tem mostrado efectivo para o controlo da dor numa vasta gama de pacientes quando difundido por um certo número de vias de administração diferentes, incluindo intravenosamente, epiduralmente, intratecalmente ou sublingualmente, tanto em pacientes jovens como em pacientes idosos (Inagaki et al., Anesth Analg 1996, 83: 530-536; Brema et al., Int J Clin Pharmacol Res 1996, 16: 109-116; Capogna et al., Anaesthesia 1988, 43: 128-130; Adrianensen et al., Acta Anaesthesiol Belg 1985, 36: 33-40; Tauzin-Fin et al., Eur J Anaesthesiol 1998, 15: 147-152; Nasar et al., Curr Med Res Opin 1986, 10: 251-255). Há vários tipos de formulações transdérmicas de buprenorfina referidos na literatura. Ver, por exemplo, a patente de invenção norte-americana U.S. Nº. 5.240.71 para Hille et al., a patente de invenção norte-americana U.S. Nº. 5.225.199 para Hidaka et al., a patente de invenção norte-americana U.S. Nº. 5.069.909 para Sharma et al., a patente de invenção norte-americana U.S. Nº. 4.806.341 para Chien et al., a patente de invenção norte-americana U.S. Nº. 5.026.556 para Drust et al., a patente de invenção norte-americana U.S. Nº. 5.613.958 para Kochinke et al. e a patente de invenção norte-americana U.S. Nº. 5.968.547 para Reder et al.. Os sistemas de libertação transdérmica da buprenorfina feitos pela Lohmann Therapie-Systeme GmbH & Co., são vendidos correntemente na União Europeia sob o nome comercial de TRANSTEC®. Estes adesivos contêm 20, 30 e 40 mg de

buprenorfina, com uma difusão aproximada ou taxa de "fluxo" de 35, 52,5 e 70 µg/hora, respectivamente. Os sistemas transdérmicos correntes de buprenorfina, são contudo prescritos para períodos de dosagem de 7 dias. Podem levar semanas para um paciente que necessite de uma dose escalonada, para que se atinja um nível em que o alívio da dor seja eficaz.

A dor crónica é também um problema significativo na população pediátrica e os sintomas físicos e psicológicos associados com a dor crónica podem ter impacto sobre a saúde em geral e predispõem para o desenvolvimento da dor crónica do adulto. Nas crianças, a dor crónica pode ser causada por uma variedade de estados clínicos, incluindo artrite juvenil, paralisia cerebral, escoliose, dor pós-operatória e cancro.

A escoliose juvenil e dos adolescentes é uma anomalia da coluna caracterizada por uma curvatura lateral no plano coronal. As técnicas para a gestão da dor após a cirurgia da coluna incluem injecções intravenosas, medicação oral, sistemas de difusão controlada de analgésicos para o paciente e difusão de fármaco através de um cateter epidural. Geralmente, os pacientes utilizam uma combinação destes tratamentos durante 2-4 dias após a cirurgia, após o que se segue analgésicos orais que são normalmente suficientes. Contudo, os medicamentos para a dor podem ser necessários até três meses após a cirurgia para controlar a dor residual.

A artrite juvenil (AJ) refere-se a estados clínicos artríticos crónicos que afectam um paciente pediátrico, normalmente com idade inferior a 16 anos e muitas vezes estão associados com a dor crónica. A AJ cobre diferentes estados clínicos em que a inflamação das articulações é a principal manifestação, sendo ainda caracterizada por períodos de

exacerbações e de remissões. As correntes terapias incluem tratamentos para reduzir o inchaço; manter o movimento total das articulações afectadas, aliviar a dor; e identificar, tratar e prevenir complicações. Os medicamentos que se utilizam correntemente incluem agentes anti-inflamatórios não esteroidais (tais como, ibuprofen e naproxen), metotrexato, sulfasalazina, penicilamina e hidroxicloroquina. Os medicamentos esteroidais são eficazes, contudo, o modo de difusão é muitas vezes problemático para as crianças. Os novos anticorpos monoclonais anti-inflamatórios, tais como, Enbrel, providenciam um alívio intermitente para muitos pacientes resistentes ao tratamento.

A paralisia cerebral é um nome genérico dado a uma gama de estados clínicos de etiologia desconhecida. Para pacientes pediátricos com paralisia cerebral, a gestão e a prevenção dos espasmos dos músculos é um objectivo comum. A analgesia epidural é particularmente válida quando se realizam os principais processos ortopédicos (Nolan et al., Anesthesia 2000 Jan; 55 (1): 32-41). Também se tem utilizado infusões contínuas de bupivacaína epidural e de fentanilo, um processo complicado, para providenciar analgesia para crianças com CP sem complicações sérias, enquanto a morfina epidural em bolus intermitente está associada com uma elevada incidência de sedação excessiva. (Brenn et al., Can J Anaesth 1998, 45 (12): 1156-61). Alguns dos fármacos utilizados na gestão dos espasmos são baclofen e toxina botulínica.

Em geral, os medicamentos correntes para aliviar a dor em crianças incluem paracetamol, aspirina, composições anti-inflamatórias não esteroidais, opióides (tanto naturais como sintéticos) e análogos de opióides. Embora tenham sido propostas novas técnicas para o controlo da dor na população pediátrica, incluindo a administração de opióides por

absorção transdérmica ou transmucosa e a utilização de analgesia neuraxial (Golianu et al., *Pediatr Clin North Am* 2000, 47 (3): 559-87), continuam a ser necessários processos melhorados de controlo da dor a longo prazo.

Apesar dos avanços na técnica, permanece uma necessidade de processos de tratamento eficazes de pacientes que sofrem de dor, de modo que os níveis efectivos de analgésicos de buprenorfina sejam dados por períodos de tempo prolongados sem aumentar substancialmente a incidência de efeitos colaterais adversos, tais como, náusea ou hipotensão ortostática. Estas preocupações são particularmente importantes no que respeita a providenciar um processo seguro e eficaz da gestão da dor para pacientes de risco como idosos, pacientes hipertensos, pacientes com estados clínicos respiratórios e pacientes pediátricos.

B. E. Reidenberg et al. descrevem em "Report from the Annual Meeting of the Federation of American Societies for Experimental Biology on Experimental Biology", Orlando, Florida, Março 31-Abril 4, 2001, os efeitos fisiológicos do escalonamento de doses no sistema transdérmico de buprenorfina em jovens, pessoas saudáveis, idosos e indivíduos idosos com hipertensão. A patente de invenção U.S. Nº. 2001/0002259 refere-se a um processo para um tratamento eficaz da dor em seres humanos por meio da administração de buprenorfina, de acordo com a cinética de primeira ordem em relação ao intervalo adicional de posologia durante 3 dias, de tal forma que se atinja uma concentração máxima no plasma entre cerca de 20 pg/mL até cerca de 1.052 pg/mL e, depois, se mantenha a administração de buprenorfina durante, pelo menos, mais um intervalo de posologia durante dois dias de acordo com uma cinética da ordem praticamente zero, de tal modo que o

paciente experimente a analgesia ao longo de, pelo menos, um intervalo de mais dois dias de tratamento.

### **SUMÁRIO DA INVENÇÃO**

A presente invenção tem por objecto um kit específico de buprenorfina que promove uma analgesia efectiva ou um alívio da dor sem provocar ou, pelo menos, minimizando efeitos adversos seleccionados entre náusea, obstipação, vómitos, dores de cabeça, vertigem e sonolência.

De acordo com isto, a presente invenção tem por objecto a utilização de buprenorfina para o fabrico de um kit, para o tratamento da dor crónica, ao mesmo tempo que minimiza efeitos adversos, seleccionados no grupo que consiste em náuseas, obstipação, vómitos, dor de cabeça, vertigem e sonolência, compreendendo o kit, pelo menos, uma primeira, uma segunda e uma terceira forma posológica transdérmica contendo buprenorfina, para o tratamento da dor crónica num paciente que necessita desse tratamento, em que:

pelo menos uma primeira forma posológica transdérmica contendo buprenorfina, é para um primeiro período de posologia que não é superior a 5 dias;

pelo menos uma segunda forma posológica transdérmica contendo buprenorfina, é para um segundo período de posologia que não é superior a 5 dias, em que a segunda forma posológica que contém a mesma dosagem de buprenorfina ou uma dosagem maior de buprenorfina do que a primeira posológica;

pelo menos uma terceira forma posológica transdérmica contendo buprenorfina, é para um terceiro período de dosagem, em que a terceira forma posológica compreende

uma dose maior de buprenorfina do que a segunda forma posológica.

Em enquadramentos específicos, a primeira, a segunda e a terceira formas posológicas transdérmicas contêm, aproximadamente, as quantidades de buprenorfina fixadas numa fila do quadro que se segue.

Primeira (mg)	Segunda (mg)	Terceira (mg)
5	5	10
5	5	20
5	5	30
5	10	20
5	10	30
5	10	40
5	20	40
5	30	40
10	10	20
10	10	30
10	10	40
10	20	30
10	20	40
10	30	40
20	20	30
20	20	40
20	30	40

Preferencialmente, o primeiro, o segundo e o terceiro períodos de dosagem duram, cada um, pelo menos 2 dias, mais preferencialmente, o primeiro e/ou o segundo período de dosagem são de 5 dias, 4 dias ou 3 dias. Num enquadramento específico, o primeiro período de dosagem é de 2 dias. Outro enquadramento, o segundo período de dosagem é de 2 ou 3

dias. Eventualmente, a utilização da presente invenção compreende ainda a administração de uma quarta forma posológica, transdérmica, contendo buprenorfina, durante um quarto período de dosagem, pelo menos, uma vez após o terceiro período de dosagem. Por exemplo, o quarto período de dosagem pode ser de 2 dias e a quarta forma posológica pode compreender 30 ou 40 mg de buprenorfina.

Num enquadramento, a primeira forma posológica compreende 5 mg de buprenorfina. Noutro enquadramento, a segunda forma posológica compreende 10 mg de buprenorfina. Ainda outros enquadramentos, a terceira forma posológica compreende 20, 30 ou 40 mg de buprenorfina e a forma posológica subsequente compreende 30 ou 40 mg de buprenorfina.

Um enquadramento preferido, é aquele em que a primeira forma posológica compreende até 5 mg de buprenorfina, durante um período de dosagem até 3 dias, a segunda forma posológica compreende até 10 mg de buprenorfina, durante um período de dosagem até 3 dias e a terceira forma posológica compreende até 30 mg de buprenorfina, durante um período de dosagem até 7 dias.

Em enquadramentos particulares, os pacientes são idosos ou pacientes pediátricos, pacientes idosos hipertensos ou pacientes que sofrem de dor antecipada que dura, pelo menos, uma semana. As condições em que se antecipa que a dor dure, pelo menos, durante uma semana incluem, mas não se limitam, àquelas em que o paciente sofre de osteoartrite, dor crónica da parte inferior das costas, dor pós-operatória ou está a recuperar de um trauma extenso. Preferencialmente, o regime posológico diminui a pressão sanguínea sistólica de, pelo menos, cerca de 20 mmHg e/ou a pressão sanguínea diastólica de, pelo menos, 10 mmHg. A administração transdérmica pode

ser produzida por um sistema transdérmico seleccionado entre um gel tópico, uma loção, uma pomada, um sistema transmucosa, um dispositivo da transmucosa e um dispositivo de difusão iontoforética.

A presente descrição também descreve um processo para o tratamento da dor crónica num paciente que dele necessita, por meio da administração de uma primeira, de uma segunda e uma terceira forma posológica, transdérmica, de buprenorfina, em que a terceira forma de posológica compreende uma dose mais elevada de buprenorfina do que a primeira e a segunda formas de dosagem e em que o processo não aumenta a incidência de um evento adverso seleccionado entre náuseas, vômitos e dores de cabeça, quando comparada com a administração de uma única dosagem da mesma buprenorfina que na terceira forma posológica. Preferencialmente, o processo não induz sincopes. Num enquadramento, a primeira forma posológica não compreende mais do que 5, 10 ou 20 mg de buprenorfina, a segunda forma posológica não compreende mais do que 10, 20 ou 30 mg de buprenorfina e é administrada durante 3 dias e a terceira forma posológica contém, pelo menos, 20, 30 ou 40 mg de buprenorfina e é administrada durante, pelo menos, 2 dias. O paciente pode ser um paciente idoso, um paciente idoso que sofre de hipertensão ou um paciente idoso que toma diuréticos de tiazida para o tratamento da hipertensão. Num enquadramento particular, o regime posológico diminui a pressão sanguínea sistólica de, pelo menos, cerca de 20 mmHg e/ou a pressão sanguínea diastólica de, pelo menos, 10 mmHg.

A presente descrição também descreve um processo para o tratamento de dor crónica, por meio da administração ao paciente (1) de uma primeira forma posológica, transdérmica, contendo buprenorfina, durante um primeiro período de dosa-

gem; (2) de uma segunda forma posológica, transdérmica, contendo buprenorfina, durante um segundo período de dosagem, compreendendo a segunda forma posológica uma dose maior de buprenorfina do que a primeira forma posológica; e (3) uma terceira forma posológica, transdérmica, contendo buprenorfina, durante um período de dosagem, compreendendo a terceira forma posológica uma dose maior de buprenorfina do que a segunda forma posológica, em que o regime posológico resulta de um perfil de buprenorfina no plasma caracterizado por (a) a concentração média de buprenorfina no plasma, 24 horas após a administração, estar compreendida entre 10-100 pg/mL, preferencialmente, entre 20-50 pg/mL; (b) a concentração média de buprenorfina no plasma, 72 horas após a administração, estar compreendida entre 5-200 pg/mL, preferencialmente, entre 40-100 pg/mL; (c) a concentração média de buprenorfina no plasma, 144 horas após a administração, estar compreendida entre 100-250 pg/mL, preferencialmente, entre 150-200 pg/mL; e (d) a concentração média de buprenorfina no plasma, 168 horas após a administração, estar compreendida entre 400-1.000 pg/mL, preferencialmente 500 pg/mL. Num enquadramento, o perfil no plasma é praticamente igual ao descrito na figura 1.

Noutro enquadramento, o paciente é um idoso e/ou sofre de hipertensão.

Noutro enquadramento, o paciente é um paciente pediátrico que sofre de escoliose, paralisia cerebral, artrite juvenil, cancro ou dor pós-operatória.

Ainda noutros enquadramentos, a forma posológica, transdérmica, selecciona-se entre um artigo de dosagem transdérmica e uma composição de dosagem transdérmica. O artigo de dosagem transdérmico pode ser, por exemplo, um sistema trans-

dérmico que conduz a difusão. Alternativamente, a composição de dosagem transdérmica pode ser seleccionada no grupo que consiste num gel tópico, uma loção, uma pomada, um sistema de transmucosa, um dispositivo de transmucosa e um sistema de difusão iontoporético.

#### BREVE DESCRIÇÃO DAS FIGURAS

Figura 1. Desenho do Estudo.

Figura 2. Curvas de concentração no plasma em função do tempo para a buprenorfina após a aplicação de STDB 5 (0-72 horas), STDB 10 (72-144 horas) e STDB 20 (144-312 horas).

Figura 3. Curvas de concentração no plasma em função do tempo para a buprenorfina após a aplicação de STDB 5 (0-72 horas), STDB 10 (72-144 horas) e STDB 20 (144-312 horas).

Figuras 4A, 4B, 4C. Variação média ortoestática na pressão sanguínea sistólica e variação média das concentrações de buprenorfina no plasma, por grupo (N=36).

Figura 5A, 5B, 5C. Variação média ortoestática na pressão sanguínea diastólica e variação média das concentrações de buprenorfina no plasma, por grupo (N=36).

Figura 6. Concentrações de buprenorfina no plasma em função do tempo, em jovens e em indivíduos idosos (média  $\pm$  DP).

Figura 7. Pressão sanguínea média e pulsações em função do tempo, em indivíduos jovens.

Figura 8. Pressão sanguínea média e pulsações em função do tempo, em indivíduos idosos.

Figura 9. Alteração da base na intensidade média da dor para grupos de STDB e grupos de controlo.

Figura 10. Diferenças entre a base para "dor actual" entre grupos de STDB e grupos de controlo.

Figura 11. Percentagem de pacientes que foram descontinuados devido à falta de eficácia no final do estudo.

#### DESCRÍÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

A presente invenção tem por objecto a utilização para o fabrico de um kit para o tratamento efectivo de dor crónica num paciente de necessite rapidamente desse tratamento, ao mesmo tempo que minimiza certos efeitos adversos. A presente invenção baseia-se, em parte, na descoberta que é possível rapidamente aumentar a dose de buprenorfina transdérmica para conseguir uma analgesia efectiva sem induzir ou, pelo menos, minimizando os efeitos adversos (ver, por exemplo, exemplo 5). Uma forma posológica, transdérmica de buprenorfina dada durante 7 dias pode retardar a titulação para uma terapia efectiva da dor e doses imediatas, efectivas, podem resultar em efeitos adversos, especialmente, náusea. Assim, o regime de tratamento da presente invenção pode efectivamente tratar a dor, especialmente, a dor que perdura mais do que 3 dias. Essa dor pode ser, por exemplo, dor pós-operatória, dor causada por cancro ou dor contractiva e estados clínicos de dor pediátrica, tal como, mas não se limitando, a escoliose, artrite juvenil, dor contractiva e paralisia cerebral.

A presente descrição descreve a administração ao paciente de uma quantidade efectiva sob o ponto de vista analgésico de buprenorfina num regime posológico que inclui a administração ao paciente de uma série de formas posológicas, transdérmicas, com, pelo menos, uma dose incremental de buprenorfina. O regime posológico da presente invenção trás importantes vantagens em relação aos regimes posológicos da técnica anterior para os opióides, em que se atinge mais rapidamente a analgesia do que o regime posológico escalonado durante 7 dias, ao mesmo tempo que minimiza complicações ou reduz certos efeitos adversos. Por exemplo, tal como se descreve no exemplo 1, um regime de escalonamento da dose com base na titulação com STDB20 em 6 dias não leva ao desenvolvimento de hipotensão ortoestática em pacientes hipertensivos idosos tratados com um diurético, nem em indivíduos saudáveis não tratados. A hipotensão ortoestática está entre os eventos adversos conhecidos que podem resultar da administração de analgésicos opióides (Thompson et al., Br J Anaesth 1998, 81: 152-154; "Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics", J. G. Hardman (Ed.), McGraw-Hill Professional Publishing, 2001, pp. 530-532). Assim, embora não esteja necessariamente limitado qualquer grupo particular ou a uma população de pacientes, a presente invenção providencia uma terapia eficaz para pacientes de risco, por exemplo, pacientes com reservas de deficiências de reservas cardiovasculares, tais como, pacientes hipertensos. Além disso, tal como descrito no exemplo 6, a incidência de náuseas, vômitos e dores de cabeça em indivíduos saudáveis foi reduzida pelo escalonamento da dose com STDB20 num período de 6 dias, comparado com a administração directa de STDB20.

O regime posológico, transdérmico, da presente invenção também diminui a pressão em pacientes idosos, jovens e pedia-

tricos. O regime posológico diminui a pressão sanguínea sem produzir eventos adversos significativos que exigiriam a descontinuação da utilização do regime. Além disso, estudos farmacocinéticos indicaram que o perfil do fármaco no plasma em indivíduos idosos e jovem era semelhante, sugerindo que não são necessários ajustamentos especiais da posologia farmacocinética em populações-alvo específicas. Pelo contrário, estudos anteriores com o sistema posológico transdérmico com fentanilo exigiram a remoção do adesivo devido a eventos adversos, tais como, depressão respiratória em pacientes idosos (Thompson et al., Br J Anaesth 1998, 81: 152-154). Por isso, a presente descrição descreve um novo processo de difusão de um analgésico opióide, que não induz eventos adversos como se viu previamente com outros opióides, ao mesmo tempo que mantém ou mesmo aumenta a eficácia do tratamento da dor.

A presente descrição descreve assim um processo mais eficaz de administração de buprenorfina transdermicamente, aumentando o grau de tolerância do paciente à terapia do fármaco e aumentando a eficácia do tratamento. O processo descrito reduz o desenvolvimento de eventos adversos específicos. Por isso, o processo aumenta o grau de tolerância do paciente em relação à terapia com o fármaco e a eficácia do tratamento. Nomeadamente, a redução de efeitos colaterais e a minimização de complicações (ver antes e exemplos 1 e 6) não diminui o principal efeito terapêutico: o controlo da dor.

O regime posológico da presente invenção pode ser descrito, alternativamente, em termos de administração de uma "serie de formas posológicas, transdérmicas, que compreendem, pelo menos, uma dose incremental de buprenorfina". Isto refere-se à aplicação de, pelo menos, duas formas posológicas, transdérmicas, ao paciente, tendo cada uma uma

dose maior de buprenorfina, do que a forma posológica anterior, em que a dose de buprenorfina na série aumenta linearmente ao longo de um número pré-definido de dias, preferencialmente, 3 dias antes de um aumento da dose. Por exemplo, uma série de 3 formas posológicas transdérmicas pode ser administrada num regime posológico em que a primeira forma posológica contém 5 mg de buprenorfina, a segunda forma posológica contém 10 mg de buprenorfina e a terceira forma posológica contém 20 mg de buprenorfina, de tal modo que cada forma posológica subsequente na série tem uma dose dupla de buprenorfina em relação à predecessora. Alternativamente, a série das formas posológicas podem incluir 20 mg, 30 mg e 40 mg de buprenorfina, respectivamente ou 2 mg, 4 mg e 8 mg de buprenorfina, respectivamente ou 1 mg, 2 mg ou 3 mg de buprenorfina, respectivamente. Os regimes posológicos particulares (em mg) são 5-5-10, 5-10-10, 5-10-20, 5-20-40, 5-10-30, 5-30-40, 10-10-20, 10-10-30, 10-10-40, 10-20-30, 10-20-40 e 10-30-40. Tal como se discute a seguir, a presente invenção providencia kits que contêm as séries posológicas desejadas.

Tal como se utiliza aqui, "STDB" significa "sistema transdérmico de buprenorfina" ("BTDS" na terminologia inglesa) e "STDB X", em que "X" representa um número maior do que zero, significa uma forma posológica transdérmica contendo X miligramas de buprenorfina. Assim, "STDB 5" contém cerca de 5 mg de buprenorfina. Preferencialmente, um STDB contém buprenorfina na forma de uma base ou de um sal, mais preferencialmente, sob a forma de uma base.

O kit descrito na presente invenção pode ser administrado a qualquer paciente que necessite de um tratamento para a dor, incluindo pacientes idosos (idade superior a 65 anos), adultos jovens (idade entre 17 e 45 anos) e pacientes pediátricos (idade entre o nascimento e 16 anos, incluindo os

grupos de idade muitas vezes referidos como neonatais, infantis, crianças e adolescentes).

O paciente pode ser classificado, embora não necessite de ser, como um paciente de risco. No contexto da presente invenção a expressão "de risco", significa que o paciente sofre de um estado clínico existente que contra-indica a terapia com opióides ou que aumenta a probabilidade de eventos adversos na sequência dessa terapia. Essas condições incluem a idade; em populações de risco podem incluir os idosos e as crianças. A população pediátrica inclui especificamente as crianças na idade escolar e, mais especificamente, crianças com condições de risco, por exemplo, displasia bronco-pulmonar. O paciente de risco, especialmente, o paciente idoso, pode receber uma medicação adicional para diminuir mais a pressão sanguínea. Essa medicação inclui, mas não se limita, a diuréticos, bloqueadores de  $\beta$ -receptores, inibidores de ACE, antagonistas do receptor de angiotensina II e as suas combinações. Além disso, para além dos grupos da população de risco pode incluir-se indivíduos com doenças cardíacas. Especificamente, o grupo de tratamento pode incluir pacientes com doenças congestivas do coração, crianças com shunts direitos ou esquerdos, defeitos do septo ventricular, arteriose do ductus patente, shunts de artérias pulmonares pós-status, Blalock-Tausig e processos de Fontane.

O kit descrito na presente invenção pode ser administrado a qualquer doente que precise de tratamento da dor. O paciente pode ser classificado, mas não necessita de ser, como tendo uma condição médica específica. Estas condições médicas incluem, mas não se limitam a hipertensão, escoliose, paralisia cerebral, dor contractiva e outros cancros. O paciente pode, se necessitar disso, tomar uma medicação adicional para diminuir mais a dor. Esses medicamentos,

incluem, mas não se limitam, a fármacos anti-inflamatórios não esteroidais (FAINES, NSAIDs na terminologia inglesa), acetaminofeno (ou paracetamol) e opióides agonistas de mu de libertação imediata e/ou opióides parentéricos e as suas combinações. A presente invenção também pode ser utilizada para complementar medicações existentes, reduzindo assim a necessidade de outros tipos de medicação.

Uma quantidade "efectiva sob o ponto de vista analgésico" de um agente analgésico significa uma quantidade de agente capaz de diminuir o nível da dor experimentado por um paciente. O nível de dor experimentado por um paciente pode ser avaliado por meio da utilização de uma escala visual análoga (EVA) ou uma escala do tipo da de Likert. Uma EVA é uma linha recta com uma extremidade da linha que representa ausência da dor e a outra extremidade da linha que representa a dor pior que se possa imaginar. Pede-se aos pacientes que marquem na linha o que eles consideram ser a sua dor para cada momento da avaliação e o comprimento entre a ausência da dor e a marca pode ser relacionado com o comprimento da escala total. Uma escala do tipo da de Likert é uma escala de pontuação, usualmente no intervalo de 1 a 5, com base nos graus de concordância ou discordância com aquilo que foi estabelecido. Um tipo de escala semelhante, embora com base numa escala de 11 pontos (variando de 0 a 10) também pode ser utilizado. Essas escalas de dor podem ser aplicadas para visualizar uma alteração do nível da dor que um paciente experimenta durante o tratamento, por exemplo, uma redução do nível da dor de um paciente ou de uma população de pacientes, que foi experimentado antes e depois do inicio de uma terapia para a dor.

Tal como se utiliza aqui, o termo "hipertensão" refere-se a uma pressão sanguínea arterial anormalmente alta,

comparada com as leituras anteriores da pressão sanguínea e sendo que esse valor anormalmente alto se mantém durante um período de tempo específico. Convencionalmente, o período de tempo é de 3-6 meses. O aumento pode ser observado na pressão sistólica, na pressão diastólica ou em ambas. Convencionalmente, nos adultos, a hipertensão é definida como a pressão sanguínea igual ou maior do que 140/90 mmHg. A pressão sanguínea pode ser medida por qualquer método conhecido na técnica. Esses processos incluem, mas não se limitam, a pulsão arterial directa, oscilometria, ultrasonografia com Doppler e esfigmomanometria. Na prática é usual medir-se a pressão sanguínea com um estetoscópio colocado sobre a artéria braquial e uma manga esfigmomanométrica colocada à volta da parte superior do braço. A manga do esfigmomanômetro é insuflada por bombagem até à oclusão significativa do fluxo sanguíneo ser atingida e não se poder ouvir a pulsação do sangue. Liberta-se a pressão até se ouvir o primeiro som do fluxo sanguíneo (primeiro som de Karatkoff), que é a pressão sistólica. Alivia-se mais a pressão até que não se possa ouvir mais a pressão sanguínea, momento em que se faz a leitura e o registo da pressão diastólica (Bate's Guide to Physical Examination and History Taking, 6<sup>a</sup> ed., L.S. Bickley, R.A. Hoekelman, B. Bates, pp. 276-280, Lippincott Williams & Wilkins Publishers, 1995). A pressão sanguínea mede-se em milímetros de mercúrio (mmHg). Inversamente, a "hipotensão" refere-se a uma pressão sanguínea anormalmente baixa relativa a populações normais.

A expressão "hipotensão ortostática" refere-se a uma redução marcada da pressão sanguínea medida, que é provocada por a pessoa levantar-se rapidamente de uma posição reclinada.

Tal como se utiliza aqui, a expressão "número de dias pré-definido" refere-se ao intervalo de tempo em que se administra a dose de fármaco ao paciente que precisa dela antes do início da terapia do fármaco. Preferencialmente, o fármaco é um opióide e, mais preferencialmente, o opióide é a buprenorfina. No contexto da presente invenção, administra-se o fármaco durante um certo número de dias antes do inicio da terapia de fármaco. O número pré-definido de dias pode variar de indivíduo para indivíduo e pode ser determinado por um técnico na matéria utilizando as orientações discutidas dentro do presente pedido de patente de invenção. Num enquadramento preferido, o número pré-definido de dias é de 3 dias.

A expressão "evento adverso" (EA) ou "experiência adversa" significa aqui uma ocorrência médica desconfortável num paciente ou num indivíduo submetido a uma investigação clínica a quem se administrou um produto farmacêutico e que necessariamente não implica uma relação causal com este tratamento. Um evento (experiência) sério ou uma reacção adversa séria é qualquer ocorrência médica desagradável provocada por qualquer dose: que resulte na morte, que seja uma ameaça à vida, que requeira uma hospitalização do paciente ou o prolongamento de uma hospitalização já existente, que resulte numa incapacidade/deficiência persistente ou significativa ou que seja um defeito de nascimento/anomalia congénita. (Guideline for Industry - Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited reporting. ICH-E2A, March 1995. World Wide Web (www.) endereço [fda.gov/MedWatch/report/iche2a.pdf](http://fda.gov/MedWatch/report/iche2a.pdf), pp. 5-7). Exemplos de eventos adversos num regime de tratamento incluem, mas não se limitam, a náuseas, obstipação, vômitos, dor de cabeça, vertigem, sonolência, hipotensão ortoestática,

dificuldades respiratórias, colocistite e dor abdominal (ver quadro 5 para mais eventos adversos).

"Agonista parcial" significa aqui um agente que se liga mas que não estimula completamente um receptor. Tanto a concentrações elevadas como baixas do receptor, o agente liga-se e produz uma fracção da actividade farmacológica total possível a partir do receptor. Além disso o agente evita a ligação de um agonista total, bloqueando assim a actividade total do receptor. Ver também, Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, J. G. Hardman (Ed.), McGraw-Hill Professional Publishing, 2001, p. 31-32.

### **Buprenorfina**

A presente invenção tem por objecto a buprenorfina ou um seu sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico, derivados de éter, derivados de éster, derivados de ácidos, enantiómeros, diastereómeros, racematos, polimorfos ou os seus sulfatos. Farmacologicamente, a buprenorfina é um agonista parcial de um opióide e partilha muitas das acções, tais como, analgesia, dos agonistas de opióides. Os agonistas parciais, geralmente, incluem compostos com afinidade para um receptor, mas ao contrário dos agonistas totais, provocam apenas um pequeno grau do efeito farmacológico, mesmo se uma proporção elevada dos receptores estiver ocupada pelo composto. Um "efeito linear" para a analgesia (isto é, sem aumento da analgesia com o aumento da dose) está bem documentado no que respeita à buprenorfina em muitos modelos de animais. É altamente lipofílica e dissocia-se lentamente dos receptores de opióides. A buprenorfina é considerada na técnica como sendo um agonista parcial nos receptores de opióides  $\mu$ , no sistema nervoso central ("SNC") e nos tecidos periféricos. Pensa-se ainda que a buprenorfina se liga com

elevada afinidade aos receptores  $\mu$  e  $\kappa_1$  e com uma afinidade mais baixa aos receptores  $\delta$ . A actividade agonista intrínseca no receptor  $\kappa$  parece estar limitada e a maior parte das evidências sugerem que a buprenorfina tem actividade antagonista nos receptores  $\kappa$ . A perda do agonismo de  $\kappa$  tem em conta a liberdade das buprenorfinas a partir dos efeitos disfóricos e psicotomiméticos muitas vezes observados com os fármacos agonistas/antagonistas. Outros estudos sugerem que os efeitos antagonistas dos opióides da buprenorfina podem ser mediados por via de uma interacção com 8 receptores de opióides.

Sabe-se na técnica que a buprenorfina se liga lentamente com o receptor  $\mu$  e se dissocia lentamente dele. A elevada afinidade da buprenorfina para o receptor  $\mu$  e a sua lenta ligação ao receptor e lenta dissociação do receptor é possivelmente responsável pela duração prolongada da analgesia e, em parte, pela limitada potencial dependência física observada com o fármaco. A elevada afinidade de ligação pode também ser responsável pelo facto da buprenorfina poder bloquear os efeitos do agonista de  $\mu$  de outros opióides administrados.

Tal como outros agonistas de opióides, a buprenorfina produz uma analgesia relacionada com a dose. Um mecanismo exacto ainda não foi completamente explicado, mas a analgesia parece resultar de uma elevada afinidade da buprenorfina para os receptores dos opióides  $\mu$  e, possivelmente,  $\kappa$  no sistema nervoso. O fármaco pode também alterar o limiar da dor (limiar das extremidades do nervo aferente em relação ao estímulo nocivo). Com base no peso, a potência analgésica da buprenorfina parentérica parece ser de cerca de 25 a cerca de 50 vezes a da morfina parentérica, cerca de 200 vezes a da pentazocina e cerca de 600 vezes a da meperidina.

### ***Sais e Derivados***

Vários sais derivados de éter, derivados de éster, derivados de ácidos e derivados aquosos que alteram a solubilidade, do composto activo, aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico, estão englobados pela presente invenção. A presente invenção inclui ainda todos os enantiómeros individuais, diastereómeros, racematos e outros isómeros do composto. A invenção também inclui todas as formas polimórficas e os solvatos, tal como, hidratos e os formados com dissolventes orgânicos deste composto. Esses isómeros, polimorfos e solvatos podem ser preparados por processos conhecidos na técnica, tal como, síntese regio-específica e/ou enantio-selectiva e resolução, com base na descrição dada aqui. Os sais apropriados do composto incluem, mas não se limitam, a sais de adição de ácido, tal como, os que são feitos com ácido clorídrico, bromídrico, iodídico, perclórico, sulfúrico, nítrico, fosfórico, acético, propiónico, glicólico, láctico, pirúvico, malônico, succínico, maleico, fumárico, máglico, tartárico, cítrico, benzólico, carbónico, cinâmico, mandélico, metano-sulfônico, etano-sulfônico, hidroxietano-sulfônico, benzeno-sulfônico, p-tolueno-sulfônico, ciclohexano-sulfâmico, salicílico, p-amino-salicílico, 2-fenoxybenzólico e 2-acetoxibenzoílico; sais feitos com sacarina; sais de metais alcalinos, tais como, sais de potássio e de sódio; sais de metais alcalino-terrosos, tais como, sais de magnésio e de cálcio; e sais formados com ligandos orgânicos ou inorgânicos, tal como, sais de amônio quaternário.

Os sais adicionais apropriados incluem, mas não se limitam, a acetato, benzeno-sulfonato, benzocato, bicarbonato, bissulfato, bitartrato, borato, brometo, edetato de cálcio, camsilato, carbonato, cloreto, clavulanato, citrato, di-cloridrato, edetato, edisilato, estolato, esilato, fumarato,

gluceptato, gluconato, glutamato, glicolil-larsanilato, hexilresorcinato, hidrabamina, bromidrato, cloridrato, hidroxinaftoato, iodeto, isotionato, lactato, lactobionato, laurato, malato, maleato, mandelato, mesilato, brometo de metilo, nitrato de metilo, sulfato de metilo, mucato, napsilato, nitrato, sal de amónio e N-metilglucamina, oleato, pamoato (embonato), palmitato, pantotenato, fosfato/difosfato, poligalacturonato, salicilato, estearato, sulfato, subacetato, succinato, tanato, tartrato, teoclato, tosilato, trietiodeto e valerato todos sais do composto da presente invenção.

A presente invenção inclui pró-fármacos do composto da presente invenção. Os pró-fármacos incluem, mas não se limitam, a derivados funcionais da buprenorfina que são facilmente convertíveis, *in vivo*, em buprenorfina. Os processos convencionais para a selecção e a preparação de derivados de pró-fármacos apropriados estão descritos, por exemplo, em "Design of Prodrugs", ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

#### ***Formas posológicas transdérmicas***

As formas posológicas transdérmicas são formas posológicas convenientes para a difusão de muitos agentes eficazes sob o ponto de vista terapêutico com actividades diferentes incluindo, mas não se limitando, a analgésicos, tal como, por exemplo, analgésicos opióides. Os analgésicos opióides típicos incluem, mas não se limitam, fentanilo, buprenorfina, etorfinas e outros narcóticos altamente potentes. As formas posológicas transdérmicas são particularmente úteis para a libertação controlada e a libertação sustentada de agentes activos.

As formas posológicas transdérmicas podem ser classificadas em artigos posológicos transdérmicos e composições posológicas transdérmicas. O artigo posológico transdérmico mais comum é o sistema transdérmico que provoca a difusão (adesivo transdérmico) utilizando quer um reservatório de fluido, quer um sistema de matriz com o fármaco no adesivo. As composições posológicas transdérmicas incluem, mas não se limitam, a geles tópicos, loções e pomadas; os sistemas e dispositivos transmucósicos e os sistemas de difusão iontoforética (difusão eléctrica). Preferencialmente, a forma posológica transdérmica é um adesivo transdérmico.

As composições farmacêuticas são formuladas como formas posológicas transdérmicas, tais como, sistemas transdérmicos de difusão (adesivo transdérmico) utilizando quer um reservatório de fluido ou um sistema de matriz com o fármaco no adesivo, geles tópicos, loções, pomadas, sistemas e dispositivos da transmucosa e sistemas de difusão iontoforéticos (difusão eléctrica). A forma posológica transdérmica é utilizada no regime posológico da presente invenção para a libertação programada e a libertação sustentada de buprenorfina.

As formas posológicas transdérmicas utilizadas de acordo com a presente invenção incluem, preferencialmente, uma camada de suporte feita de um material aceitável sob o ponto de vista farmacêutico, que é impermeável à buprenorfina. A camada de suporte serve, preferencialmente, como uma camada protectora para o agente activo, por exemplo, a buprenorfina e pode também ter a função de suporte. Exemplos de materiais apropriados para fazer esta camada de suporte são películas de polietileno de alta e baixa densidade, polipropileno, cloreto de polivinilo, poliuretano, poliésteres, tais como, poli(ftalato de etileno), folhas metálicas, folhas metálicas

laminadas dessas películas de polímero apropriadas, tecidos, se os componentes do reservatório não poderem penetrar no tecido devido às suas propriedades físicas e similares. Preferencialmente, os materiais utilizados para a camada de apoio são laminados dessas películas de polímero com uma folha metálica, tal como, uma folha de alumínio. A camada de apoio pode ter qualquer espessura apropriada, que providencia as funções protectoras e de suporte desejadas. Uma espessura apropriada estará entre cerca de 10 até cerca de 200 microns. Os materiais desejáveis e as espessuras serão evidentes para os técnicos da matéria.

Em certos enquadramentos preferidos, as formas posológicas transdérmicas utilizadas de acordo com a presente invenção contêm uma camada matriz de polímero. Geralmente, os polímeros utilizados para formar uma matriz de polímero aceitável sob o ponto de vista biológico são os que são capazes de formar paredes finas ou revestimentos através dos quais os produtos farmacêuticos podem passar a uma velocidade controlada. Uma lista não limitativa de exemplos de materiais para inclusão na matriz do polímero incluem, polietileno, polipropileno, co-polímeros de etileno/propileno, co-polímeros de etileno/acrilato de etilo, co-polímeros de etileno/acetato de vinilo, silicones, borracha, homo-polímeros, co-polímeros ou polímeros de bloco sintéticos semelhantes à borracha, ésteres poliacrílicos e os seus co-polímeros, poliuretanos, poli-isobutileno, polietileno clorado, cloreto de polivinílico, co-polímero de cloreto de vinilo-acetato de vinilo, polímero de polimetacrilato (hidrogel), cloreto de polivinilideno, poli(tereftalato de etileno), co-polímero de etileno-álcool de vinilo, co-polímero de etileno-vinil-oxietanol, silicones incluindo co-polímeros de silicone, tais como, co-polímeros de polisiloxano-polimetacrilato, polímeros de celulose (por exemplo, celulose etílica e ésteres de

celulose), policarbonatos, politetrafluoroetileno e as suas misturas. Exemplos de materiais para a inclusão na camada da matriz de polímero são elastómeros de silicone com estruturas gerais de polidimetilsiloxano (por exemplo, polímeros de silicone). Os polímeros de silicone preferidos reticulam e são aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico. Outros materiais preferidos para a inclusão na camada de matriz de polímero incluem polímeros de silicone, que são polímeros reticuláveis com unidades de dimetilo e/ou dimetilvinil-siloxano, que podem ser reticulados utilizando um catalisador de peróxido apropriado. Também se preferem os polímeros que consistem em co-polímeros de bloco à base de estireno e 1,3-dienos (particularmente, co-polímeros de blocos lineares de estireno-isopreno de co-polímeros de bloco de estireno-butadieno), poli-isobutilenos, polímeros à base de acrilato e/ou metacrilato.

A camada matriz de polímero pode, eventualmente, incluir um agente de reticulação aceitável sob o ponto de vista farmacêutico. Os agentes de reticulação apropriados incluem, por exemplo, tetrapropoxi-silano. Os sistemas de difusão transdérmica preferidos de acordo com os processos da presente invenção incluem uma camada adesiva para fixar a forma de dosagem à pele do paciente, durante um período de administração desejado, por exemplo, cerca de 2 até cerca de 8 dias. Se a camada adesiva da forma posológica falha em providenciar a adesão durante esse período desejado de tempo, é possível manter o contacto entre a forma posológica e a pele, por exemplo, fixando a forma posológica à pele do paciente com uma fita adesiva, por exemplo, fita cirúrgica. A adesão da forma posológica à pele do paciente pode ser conseguida apenas por meio da camada adesiva da forma de dosagem ou em ligação com uma fonte adesiva periférica, tal como, fita adesiva, mas forma posológica deve aderir prefer-

preferencialmente à pele do paciente durante o período de administração desejado.

A camada adesiva inclui, preferencialmente, a utilização de qualquer adesivo conhecido na técnica que seja compatível sob o ponto de vista farmacêutico com a forma posológica e, preferencialmente, hipoalergénico, tal como, polímeros de adesivo de poliacrílico, co-polímeros de acrilato (por exemplo, poliacrilato) e polímeros de adesivos de poli-isobutileno. Noutros enquadramentos preferidos da presente invenção, o adesivo é um adesivo de contacto sensível à pressão, que é, preferencialmente, hipoalergénico.

As formas posológicas transdérmicas que podem ser utilizadas de acordo com a presente invenção podem, eventualmente, incluir um agente de aumento da permeação. Os agentes de aumento da permeação são compostos que promovem a penetração e/ou a absorção da buprenorfina na corrente sanguínea do paciente. Uma lista não limitativa de agentes de melhoria da permeação inclui polietileno-glicóis, tensio-activos e similares.

Alternativamente, a permeação da buprenorfina pode ser aumentada pela oclusão da forma posológica após aplicação ao sítio desejado no paciente, por exemplo, uma ligadura oclusiva. A permeação pode também ser melhorada por meio da remoção dos pelos no sítio da aplicação, por exemplo, por tosquia, barbear ou utilizar um agente depilatório. Outro melhorador da permeação é o calor. Pensa-se que o aumento de calor pode ser induzido, entre outras coisas, utilizando uma forma de calor por radiação, tal como, uma lâmpada de infravermelho, no sítio da aplicação após a aplicação da forma posológica transdérmica. Outros meios de aumentar a permeação da buprenorfina tal como a utilização de meios

iontoforéticos, estão também contemplados dentro do âmbito da presente invenção.

Uma forma posológica transdérmica preferida que pode ser utilizada de acordo com a presente invenção inclui uma camada de suporte não permeável feita, por exemplo, de poliéster; uma camada adesiva feita, por exemplo, por um poliacrilato; e uma matriz contendo a buprenorfina e outros auxiliares farmacêuticos desejáveis, tais como, amolecedores, melhoradores da permeabilidade, agentes de viscosidade e similares.

O agente activo, a buprenorfina, pode estar incluído no dispositivo, num reservatório do fármaco, na matriz do fármaco ou na camada de fármaco/adesivo. Esta área do adesivo e a quantidade de ingrediente activo por unidade de área determina o limite da dose, tal como um especialista na matéria pode facilmente determinar.

Alguns sistemas de difusão transdérmica preferidos também incluem um agente de amolecimento. Os agentes de amolecimento apropriados incluem álcoois superiores, tais como, dodecanol, undecanol, octanol, ésteres de ácidos carboxílicos, em que o componente álcool pode também ser um álcool polietoxilado, diésteres de ácidos dicarboxílicos, tais como, di-n-butiladiapato e triglicéridos, particularmente, triglicéridos de cadeia média dos ácidos caprílico/cáprico ou óleo de coco, que têm provado ser particularmente apropriados. Outros exemplos de agentes de amolecimento apropriados são álcoois multivalentes, por exemplo, glicerol do ácido levulinico e dos ácidos cocaprílicos e 1,2-propanodiol que pode também ser eterificado por polietileno-glicois.

Também se pode incluir um dissolvente de buprenorfina nos sistemas de libertação transdérmica da presente invenção.

Preferencialmente, os dissolventes dissolvem a buprenorfina num grau suficiente para evitar a formação completa do sal. Uma lista não limitativa de dissolventes apropriados inclui aqueles que têm, pelo menos, um grupo ácido. Particularmente apropriados são os mono-ésteres dos ácidos dicarboxílicos, tais como, monometilglutarato e monometiladipato.

Outros compostos aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico que podem ser incluídos no reservatório ou na matriz incluem: dissolventes, por exemplo, álcoois, tais como, isopropanol; agentes que aumentam a permeação, tais como, os descritos antes; e agentes de viscosidade, tais como, derivados de celulose, gomas naturais ou sintéticas, tal como, goma de guar e similares.

Em enquadramentos preferidos, a forma posológica transdérmica inclui uma camada protectora removível. A camada protectora removível remove-se antes da aplicação e consiste em materiais utilizados para a produção da camada de suporte descrita antes desde que se tenham tornado removíveis, por exemplo, por meio de um tratamento com silicone. Outras camadas protectoras removíveis são, por exemplo, de politetrafluoroetileno, papel tratado, alofano, cloreto de polivinilo e similares. Geralmente, a camada protectora removível está em contacto com a camada adesiva e providencia os meios convenientes para manter a integridade da camada adesiva até o tempo desejado de aplicação.

A composição das formas posológicas transdérmicas utilizadas de acordo com a presente invenção e o tipo de dispositivo utilizado, não são considerados críticos para o processo da presente invenção desde que o dispositivo liberte o agente activo, por exemplo, a buprenorfina, durante o período de

tempo desejado e à velocidade de fluxo desejada e/ou à taxa de difusão desejada da forma posológica transdérmica.

Algumas formas posológicas transdérmicas preferidas para serem utilizadas de acordo com a presente invenção, estão descritas na patente de invenção norte-americana U.S. Nº. 5.240.711 para Hille, et. al.; (atribuída a LTS Lohmann Therapie-Systeme GmbH & Co.). Esses sistemas transdérmicos de difusão de buprenorfina podem ser um compósito laminado com uma camada de suporte impermeável contendo a buprenorfina e, eventualmente, um melhorador da permeação combinado com um adesivo sensível à pressão. Uma forma posológica transdérmica preferida de acordo com a patente de invenção 5.240.711 inclui: (i) uma camada de suporte em poliéster, que é impermeável à buprenorfina; (ii) uma camada adesiva em poliacrilato; (iii) uma camada de separação de poliéster; e (iv) uma matriz contendo buprenorfina, um dissolvente para a buprenorfina, um amolecedor e um adesivo de poliacrilato. O dissolvente de buprenorfina pode ou não estar presente na formulação final. O dispositivo de difusão transdérmica aí descrito inclui uma camada de suporte que é impermeável à substância activa, uma camada reservatório adesiva sensível à pressão e, eventualmente, uma camada protectora removível. Preferencialmente, a camada reservatório inclui cerca de 10 até cerca de 95 % (em peso) de material polimérico, cerca de 0,1 a cerca de 40 % (em peso) de agente de amolecimento, cerca de 0,1 até cerca de 30 % (em peso) de buprenorfina. Um dissolvente para a preparação da base de buprenorfina ou de um seu sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico, pode ser incluído numa quantidade de cerca de 0,1 até cerca de 30 % (em peso).

O regime posológico da presente invenção comprehende vários períodos de dosagem separados. Um período de posologia

é o tempo durante o qual as formas posológicas transdérmicas na série são administradas ao paciente e o regime posológico consistirá num período de dosagem separado para a administração de cada uma das formas posológicas transdérmicas na série. Assim, por exemplo, a primeira forma posológica transdérmica na série pode ser tomada pelo paciente durante três dias consecutivos. O adesivo pode ser colocado, por exemplo, na linha média axilar no quinto espaço intercostal. Depois da remoção, a segunda forma posológica pode então ser posta no paciente durante mais três dias consecutivos e depois a terceira forma posológica pode ser colocada no paciente durante mais sete dias. Num enquadramento preferido, o período total de tratamento do regime posológico é de seis dias até à dose desejada, isto é, até se atingir o terceiro nível de dose. Esta dose pode então ser mantida indefinidamente. Se for necessário um aumento da dose, então a posologia pode ser aumentada num intervalo apropriado, por exemplo, de três em três dias.

As formas posológicas da presente invenção podem também incluir um ou mais agentes de inactivação. A expressão "agente de inactivação" refere-se a um composto que inactiva ou reticula o agente activo de modo a diminuir o potencial abuso da forma posológica transdérmica. Exemplos não limitativos dos agentes de inactivação incluem, mas não se limitam, a agentes de polimerização, foto-iniciadores e formalina. Exemplos de agentes de polimerização incluem diisocianatos, peróxidos, di-imidas, dióis, trióis, epóxidos, cianoacrilatos e monómeros activados por UV.

Num enquadramento preferido, o kit descrito na presente invenção é utilizado para tratar dor crónica em idosos, por exemplo, em pacientes com idades de 65 anos ou mais velhos. Noutro enquadramento preferido, o kit descrito na presente

invenção é utilizado para tratar dor crónica em populações pediátricas.

Preferencialmente, administra-se a buprenorfina de tal modo que se consiga um aumento gradual da concentração de buprenorfina no plasma do paciente. Num enquadramento preferido o perfil atingido no plasma pela presente invenção, pode ser descrito como se segue:

- (a) a concentração média de buprenorfina no plasma 24 horas após a administração estará entre 10-100 pg/mL, preferencialmente, 20-50 pg/mL;
- (b) a concentração média de buprenorfina no plasma 72 horas após a administração estará entre 25-200 pg/mL, preferencialmente, 40-100 pg/mL;
- (c) a concentração média de buprenorfina no plasma 144 horas após a administração estará entre 100-250 pg/mL, preferencialmente, 150-200 pg/mL; e
- (d) a concentração média de buprenorfina no plasma 168 horas após a administração estará entre 400-1.000 pg/mL, preferencialmente, pelo menos 500 pg/mL ou mais consoante as necessidades do paciente.

Num enquadramento preferido, a presente invenção atinge um perfil no plasma que é praticamente igual ao descrito na figura 2. "Praticamente igual" refere-se a um perfil em que a concentração máxima no plasma ( $C_{max}$ ) ou a área sob o perfil de concentração do plasma em função do tempo (AUC) não difere mais do que 30 % do perfil de referência descrito na figura 2. Preferencialmente, a concentração máxima no plasma ( $C_{max}$ ) e/ou a área sob o perfil de concentração do plasma em função

do tempo (AUC) não difere mais do que 20 %, ainda mais preferencialmente, não difere mais do que 10 %, desse perfil de referência descrito na figura 2. Alternativamente, o perfil no plasma é bioequivalente ao perfil de referência, conforme determinado de acordo com as orientações da Food and Drug Administration (FDA) (ver 21 C.F.R. §320, e "Guidance for Industry - Statistical Approaches to Establishing Bioequivalence" U.S. Dept. of Health and Human Services, FDA, e CDER, Janeiro 2001).

As preparações tópicas normalmente contêm um agente de suspensão e normalmente um agente anti-espuma. Essas preparações tópicas podem ser produtos líquidos para o banho, soluções alcoólicas, agentes de limpeza tópica, cremes de limpeza, geles para a pele, loções para a pele e champôs em creme ou formulações em gel (incluindo, mas não se limitando, a soluções e suspensões aquosas).

O composto descrito na presente descrição pode ser administrado sob a forma de sistemas de difusão de lipossomas, tais como, vesículas unilamelares pequenas, vesículas unilamelares grandes e vesículas multilamelares, que podem estar incluídas no artigo transdérmico ou na composição transdérmica. Os lipossomas podem ser formados por uma variedade de fosfolipídios, tais como, colesterol, estearilamina ou fosfatidilcolinas.

A forma posológica transdérmica pode ser formulada por meio de qualquer processo conhecido na técnica e pode ser administrada como foi sugerido. Essas formulações estão descritas nas patentes de invenção norte-americanas U.S. Nº. 4.806.341; 5.240.711; e 5.968.547.

### ***População de Pacientes***

Tal como se descreveu aqui, o regime posológico escalonado aqui descrito pode ser aplicado à terapia da dor para pacientes em qualquer grupo de idades, incluindo pacientes pediátricos. Os pacientes pediátricos podem sofrer de sintomas de dor crónica por condições que incluem, mas não se limitam, a escoliose, artrite juvenil e dor contractiva, dor da célula falsiforme e dor pós-operatória prolongada (mais do que 3 dias).

A administração de um STDB particular à população pediátrica providencia um rápido escalonamento da posologia sem o desconforto das agulhas associado às injeções ou à medicação oral. Além disso, a avaliação de uma dor numa criança pode ser difícil devido à incapacidade da criança para explicar o desconforto e assim o tratamento pode ser retardado. A tolerância do paciente aumenta também no caso da aplicação de adesivos de STDB que serão provavelmente colocados nas costas, evitando assim a remoção do medicamento.

Na presente invenção os regimes posológicos para a população pediátrica podem ser alinhadas de muito perto com os da população adulta, dado que as diferenças de peso podem ser compensadas pelas diferenças na absorção e no metabolismo atingindo um nível alvo no plasma. As crianças podem exigir, geralmente, aproximadamente, 30-40 % mais numa base por libra para atingir os mesmos níveis de opióide no sangue. Por exemplo, uma criança com 25 kg (55 libras) utilizando um STDB 20 pode apresentar níveis no plasma praticamente semelhantes ao de um adulto de 50 kg utilizando o mesmo STDB 20. Por isso, num enquadramento preferido, os esquemas posológicos para pacientes pediátricos são os mesmos que para os adultos.

## **Administração**

As formas posológicas unitárias descritas na presente invenção são administradas a um paciente que sofre de dor crónica, preferencialmente, um ser humano. Num enquadramento preferido, administrada a pacientes idosos. Noutro enquadramento preferido, o paciente é pediátrico. As formas posológicas unitárias descritas na presente invenção podem ser administradas tal como definido no regime posológico, de modo a obter-se uma actividade óptima ao mesmo tempo que se minimiza qualquer toxicidade potencial. Por exemplo, uma quantidade analgésica eficaz de buprenorfina, é administrada ao paciente num regime posológico que compreende a administração ao paciente de uma série de formas de dosagem transdérmicas, que compreendem doses graduadas e crescentes de buprenorfina. Preferencialmente, o regime posológico compreende as etapas de:

- (a) administração ao paciente de uma primeira forma posológica, transdérmica, contendo buprenorfina durante um primeiro período de dosagem;
- (b) administração ao paciente de uma segunda forma posológica, transdérmica, contendo buprenorfina durante um segundo período de dosagem, em que a segunda forma posológica compreende uma dose igual ou superior de buprenorfina do que a primeira forma posológica; e
- (c) administração ao paciente de uma terceira forma posológica, transdérmica, contendo buprenorfina durante um terceiro período de dosagem, em que a terceira forma posológica compreende uma dose superior de buprenorfina do que a segunda forma posológica.

Num enquadramento específico, a primeira forma posológica comprehende até 5 mg de buprenorfina, o primeiro período de dosagem é de, pelo menos, cerca de 2 dias, a segunda forma posológica comprehende até 10 mg de buprenorfina, o segundo período de dosagem é de, pelo menos, cerca de 3 dias, a terceira forma posológica comprehende até 20 mg de buprenorfina, o terceiro período de dosagem é de, pelo menos, cerca de 2 dias. Noutros enquadramentos específicos, o primeiro e segundo período de dosagem são, pelo menos, de cerca de 7 dias, sendo cada um deles, preferencialmente, de cerca de 5 dias e, ainda mais preferencialmente, não mais do que cerca de 3 dias.

Noutro enquadramento, podem administrar-se doses sucessivas. Por exemplo, se o nível de analgesia alvo é atingido com o terceiro período de dosagem, a terceira forma posológica pode ser administrada continuamente durante um período indefinido de tempo, mudando-se os adesivos com uma frequência que vai desde cerca de 2 em 2 dias até a uma frequência semanal. Se o nível alvo de analgesia não for atingido com o terceiro período de dosagem, podem utilizar-se formas posológicas subsequentes de uma forma incremental, partindo de 30 mg de buprenorfina e cargas de 40 mg de buprenorfina.

A dosagem do composto descrito na presente invenção pode variar de acordo com uma variedade de factores, tais como, os estados de doença subjacentes, as condições clínicas do indivíduo, o peso, o sexo, a idade e o modo de administração. O intervalo de dosagem pré-definido ou o regime que utilizam os compostos descritos na presente invenção, seleccionam-se de acordo com uma variedade de factores incluindo tipo, espécies, idade, peso, sexo, condições clínicas do paciente; a severidade do estado clínico a ser tratado; a via de

administração; as funções renal e hepática do paciente; e o composto particular a ser utilizado. Um médico ou um veterinário especialistas podem facilmente determinar e prescrever a quantidade efectiva de fármaco requerida para prevenir, conter ou parar o progresso do estado clínico. A precisão óptima para atingir concentrações de fármaco dentro de uma gama que produz eficácia sem toxicidade, requer um regime que se baseie na cinética da disponibilidade do fármaco nos sítios alvo. Isto envolve considerações de absorção, distribuição, metabolismo e excreção do fármaco.

A composição ou a forma posológica descritas na presente invenção, quando administradas como uma forma posológica transdérmica, podem ser dadas em qualquer parte do corpo conforme determinado por um especialista nesta técnica. Por exemplo, a composição ou a forma posológica podem ser aplicadas no braço, na perna ou no peito do paciente. Em enquadramentos preferidos para crianças, a colocação é, preferencialmente, nas costas para prevenir a remoção da unidade transdérmica. Podem ou não administrar-se doses repetidas no mesmo local de cada vez.

Geralmente, as preparações tópicas contêm entre cerca de 0,01 e cerca de 100 % em peso e, preferencialmente, entre cerca de 3 e cerca de 80 % em peso do composto, com base em 100 % de peso total da preparação tópica. Geralmente, as formas posológicas, transdérmicas, contêm entre cerca de 0,01 e cerca de 100 % em peso e, preferencialmente, entre cerca de 3 e cerca de 50 % em peso do composto, com base em 100 % de peso total da dose.

As formas posológicas descritas na presente invenção podem ser administradas isoladamente ou em combinação com outros agentes activos. Para o tratamento em combinação com

mais do que um agente activo, em que os agentes activos estão em formulações posológicas separadas, os agentes activos podem ser administrados concorrentemente ou cada um deles pode ser administrado separadamente em tempos diferentes. A quantidade da dose pode ser administrada quando combinada com outros agentes activos tal como descrito antes, para se atingir os efeitos desejados. Por outro lado, as formas de dose unitária destes vários agentes activos podem ser optimizadas independentemente e combinadas para se conseguir um resultado sinérgico em que se reduz mais a patologia do que o que aconteceria se cada agente activo fosse utilizado isoladamente.

A administração de um STDB particular a uma população pediátrica é vantajosa pelo facto de ocorrer uma escalada posológica rápida sem o desconforto das agulhas associado às injecções ou o desconforto da medicação oral. Na presente invenção, o tempo de alívio óptimo da dor é fracamente reduzido. A tolerância do paciente também estará aumentada pelo facto da aplicação do adesivo de STDB ser provavelmente feita nas costas, evitando assim a remoção do medicamento.

#### ***Kits***

A presente descrição descreve um enquadramento em que os componentes para a prática da presente invenção são fornecidos de uma forma conveniente sob a forma de um kit. No seu enquadramento mais simples, o kit para ser utilizado na presente invenção providencia um conjunto de um certo número de adesivos de buprenorfina nas dosagens fixadas, em que as doses são doses de acordo com as necessidades do paciente. Cada kit incluirá o regime posológico apropriado seleccionado no seguinte quadro.

**Quant. de Buprenorfina por Forma Posológica Transdérmica**

**(mg)**

Primeira	Segunda	Terceira
5	5	10
5	5	20
5	5	30
5	10	20
5	10	30
5	10	40
5	20	40
5	30	40
10	10	20
10	10	30
10	10	40
10	20	30
10	20	40
10	30	40
20	20	30
20	20	40
20	30	40

Num enquadramento preferido, o regime posológico é de 5 mg, 10 mg e 20 mg. As instruções sobre a forma de aplicação do adesivo, a armazenagem da unidade e os detalhes do regime de tratamento também estão incluídos.

Noutro enquadramento, o kit incluirá uma embalagem descartável ou um dispositivo descartável dos adesivos utilizados de buprenorfina. Essas embalagens ou dispositivos serão utilizados para prevenir ou limitar o potencial abuso do fármaco que está dentro do adesivo. Tal como se utiliza aqui, o termo "embalagem" tem o seu significado mais amplo, isto é, pode ser qualquer receptáculo que sirva para conter o material.

Um kit da presente invenção incluirá, preferencialmente, a embalagem e as instruções de utilização, por exemplo, na embalagem ou inserido na embalagem. Os adesivos de buprenorfina dentro do kit podem estar codificados (isto é, cor, número do dia ou número de dose, etc.) para o paciente. O paciente aplicará o STDB na sequência prescrita e terá acesso à medicação de socorro de libertação imediata, se for necessário, até que se julgue que o alívio da dor é suficiente por parte do paciente.

#### EXEMPLOS

A presente invenção será melhor compreendida com referência aos exemplos que se seguem.

#### EXEMPLO 1: Efeitos fisiológicos do regime posológico de STDB em pessoas idosas e em pacientes idosos hipertensos, que recebem diuréticos de tiazida

A finalidade deste estudo consiste em avaliar os efeitos fisiológicos do escalonamento da dose do STDB em indivíduos idosos e em indivíduos idosos hipertensos que tomam diuréticos de tiazida.

#### Seleção dos Indivíduos

A. Indivíduos Idosos Hipertensos: indivíduos idosos hipertensos do sexo masculino ou feminino, com idades entre 65-80 anos, com um peso do corpo variando entre 70-94 kg (homens) e 55-81 kg (mulheres). Exceptuando a hipertensão, os pacientes não tinham nenhuma anomalia significativa na sua história clínica, tal como foi evidenciado pelo exame físico inicial, bem como pela hematologia, química do sangue, análise da urina, ECG e

sinais vitais. As mulheres tinham que estar na menopausa, isto é, tinham de ter, pelo menos, um ano sem menstruação ou ser estéreis por via cirúrgica. A pressão sanguínea e a medicação anti-hipertensiva teriam de ser estáveis durante, pelo menos, 2 meses antes da entrada no estudo. A pressão sanguínea foi controlada apenas com diuréticos com tiazida ou em combinação com qualquer outro agente simples.

B. Indivíduos Idosos Saudáveis: indivíduos idosos do sexo masculino ou feminino, com idades entre 65-74 anos inclusive, com um peso do corpo variando entre 70-94 kg (homens) e 55-81 kg (mulheres). Os pacientes não tinham nenhuma anomalia significativa na sua história clínica, tal como foi evidenciado pelo exame físico inicial, bem como pela hematologia, química do sangue, análise da urina, ECG e sinais vitais. As mulheres tinham que estar na menopausa, isto é, tinham de ter, pelo menos, um ano sem menstruação ou ser estéreis por via cirúrgica.

C. Indivíduos Jovens Saudáveis: indivíduos do sexo masculino ou feminino, com idades entre 21-40 anos, com um peso do corpo variando entre 70-94 kg (homens) e 55-81 kg (mulheres). Os pacientes não tinham nenhuma anomalia significativa na sua história clínica, tal como foi evidenciado pelo exame físico inicial, bem como pela hematologia, química do sangue, análise da urina, ECG e sinais vitais. As mulheres tinham de ter um teste negativo do soro quanto à gravidez durante a visita de avaliação e na pré-dose. Utilizou-se uma barreira ou uma contracepção por meio de DUI com uma espuma ou geleia espermicida adicional desde a avaliação até à saída do grupo de estudo.

### ***Critérios de Exclusão***

1. Qualquer história de hipersensibilidade a opióides ou a psicotrópicos ou a fármacos hipnóticos.
2. História de ataques epilépticos, pré-síncope ou síncope.
3. Qualquer condição clínica médica ou cirúrgica que pudesse interferir significativamente com a absorção ou distribuição transdérmica, com o metabolismo ou a excreção da buprenorfina.
4. Quaisquer condições clínicas concomitantes que exigissem o início de uma prescrição ou uma medicação excepto para terapias de substituição com hormonas (sistémicas ou locais) em mulheres idosas e medicamentos anti-hipertensivos em indivíduos idosos hipertensos.
5. Utilização de medicação contendo opióides durante mais do que 7 dias nos 3 meses anteriores.
6. História de abuso de drogas ou álcool nos últimos 2 anos.
7. Doenças documentadas, iniciadas, clinicamente significativas, cardiovasculares, pulmonares, endócrinas, neurológicas, metabólicas ou psiquiátricas.
8. História de náusea frequente ou de emese independentemente da etiologia.
9. Participação num estudo clínico durante 30 dias antes do envolvimento neste estudo.

10. Qualquer doença significativa durante as 4 semanas que precederam a entrada neste estudo.
11. Utilização de qualquer medicação, incluindo vitaminas e/ou suplementos minerais, durante os 7 dias que precederam a aplicação médica deste estudo.
12. Recusa da abstenção de bebidas e alimentos contendo cafeína durante as 8 horas que precederam a administração do fármaco do estudo até 4 horas do início da administração do fármaco do estudo.
13. Qualquer teste positivo prévio ao estudo (avaliação) ou pré-medicação imediata, álcool no sangue, detecção de drogas na urina ou gravidez detectada no soro.
14. Utilização corrente de produtos de tabaco.
15. Ingestão de álcool > 60 g por dia.
16. Consumo de bebidas alcoólicas nas 48 horas da aplicação da medicação do estudo ou em qualquer momento durante o estudo.
17. Doação de sangue ou produtos do sangue nas últimas 6 semanas anteriores à aplicação da medicação do estudo.
18. VIH positivo (ELISA) e/ou hepatite B (HBsAg).

#### Processos

Administrhou-se aos indivíduos STDB 5 desde o dia 0 até ao dia 3, STDB 10 do dia 3 até ao dia 6 e STDB 20 do dia 6

até ao dia 13. Depois do dia 13, os pacientes foram monitorizados durante mais 4 dias (dia 17).

Mediram-se os sinais vitais como se segue:

1. 0, 1, 4, 8, 12, 24 horas antes da aplicação de STDB 5;
2. dias 0 e 3, 30 minutos antes da aplicação de STDB 5 e 10 e 1, 2, 4, 8, 12, 20, 23, 36, 47 e 60 horas após a aplicação de STDB 5 e STDB 10;
3. dia 6, 30 minutos antes a aplicação de STDB 20 e 1, 2, 4, 8, 12, 20, 23, 36, 47, 60, 71, 84, 95, 108, 119, 132, 143, 156 e 164 horas após a aplicação de STDB 20; e
4. dia 13, 0,25, 0,50, 0,75, 1, 2, 4, 8, 12, 24, 48 e 72 horas após a remoção de STDB 20.

Os sinais vitais testados incluíram a pressão sanguínea (indivíduos que permaneceram deitados de costas durante 5 minutos, depois foi-lhes medida a pressão sanguínea; depois indivíduos de pé e, em seguida, foi medida a pressão sanguínea passado 1 minuto de estarem em pé e passados 2 minutos de estarem em pé), pulso (bpm, medida 5 minutos de costas, 1 minuto de pé e 2 minutos de pé), taxa respiratória (respirações/minuto) e saturação transcutânea de oxigénio ( $\text{SaO}_2$ ).

**Medições Fisiológicas. Pressão Sanguínea (mmHg):** Em cada um dos momentos de avaliação esquematizados, mediu-se a PS em indivíduos que permaneceram 5 minutos de costas. Em seguida os indivíduos puseram-se de pé e mediu-se a PS passado 1 minuto de estarem de pé e passados 2 minutos de estarem de pé.

*Pulso (bpm):* Mediu-se o pulso aos 5 minutos depois de estarem deitados de costas, 1 minuto de estarem em pé e 2 minutos de estarem em pé.

*Saturação Transcutânea de Oxigénio (SaO<sub>2</sub>):* Mediu-se a SaO<sub>2</sub> transcutânea por oximetria de impulso utilizando um sensor da ponta do dedo, que quantificava SaO<sub>2</sub> por espectrofotometria.

A amostragem farmacocinética foi realizada como se segue:

- (1) 0, 23, 47 horas após a aplicação de STDB 5 e STDB 10;
- (2) 0, 23, 47, 71, 95, 119 e 143 horas após a aplicação de STDB 20; e
- (3) 0,25, 0,50, 0,75, 1, 2, 4, 8, 12, 24, 48 e 72 horas após a remoção de STDB 20.

*Avaliação de Reacções Locais nos Sítios de Aplicação do STDB.* Fizeram-se avaliações das reacções da pele no sítio da aplicação do STDB antes da aplicação do sistema inicial e após a remoção de cada STDB. Classificou-se a aparência da pele em cada sítio da aplicação de STDB quanto ao eritema e quanto ao edema utilizando uma escala de pontuação, em que o eritema variava entre 0 (sem vermelhidão visível) e 5 (descoloração vermelho escuro da pele) e o edema variava entre 0 (sem reacção visível) e 5 (inchaço severo que se estendia por mais do 1 mm de diâmetro e se projectava para fora das margens do sistema).

*Ensaios Clínicos Laboratoriais.* Realizaram-se ensaios laboratoriais em amostras de sangue e de urina obtidas na

avaliação e quando o estudo estava completo (15º dia). Analisaram-se as amostras de sangue quanto à hematologia e à química e as avaliações das análises de urina incluíram cor, turbidez, densidade específica, glicose, albumina, demili-rubina (urobilinogénio), pH, acetona (cetona) e exame microscópico.

**Exame Físico e ECG.** Realizou-se um exame físico padrão e um ECG com 12 orientações na avaliação e no fim do estudo. Verificaram-se os sinais vitais nestes momentos para além dos registados na avaliação farmacodinâmica.

**Ensaios de Buprenorfina/Norbuprenorfina.** As análises farmacocinéticas incluíram a análise de amostras de plasma para avaliar as concentrações de buprenorfina e de norbuprenorfina. A norbuprenorfina é o metabólito principal conhecido na fase I da buprenorfina e tem uma actividade farmacológica inferior à do seu composto parental.

Em resumo, a buprenorfina e a norbuprenorfina e os padrões internos de d4-buprenorfina deuterada e d9-norbuprenorfina deuterada (Radian Corporation, Austin, TX) foram medidos por meio de cromatografia líquida-electro-pulverização/espectrometria de massa/espectrometria de massa (LC-ESI/EM/EM). Para as descrições gerais destas tecnologias, ver Huang et al., Anal Chem 1990, 62: 713A-725A.; Heel et al., Curr Ther 1979, 5: 29-33.; Watson et al., 1982; Adrianensen et al., Acta Anaesthesiol Belg 1985, 36:33-40; Lewis e Walter, "Buprenorphine: An Alternative Treatment For Opioid Dependence" National Institute on Drug Abuse, Monograph series; Hand et al., 1989; Tebbett, 1985; e Blom et al., 1985. Os padrões internos foram incorporados no plasma humano antes da preparação da amostra por meio da pipetagem de volumes apropriados de soluções de d4-buprenorfina/d9-

norbuprenorfina no plasma humano tratado com EDTA para evitar a coagulação.

Utilizou-se a extracção em fase sólida (EFS) para isolar os dois compostos com interesse a partir de 0,5 mL de amostras de plasma humano. Antes da extracção, todas as amostras dos pacientes, os padrões e os controlos, foram descongelados a 37 °C, foram turbilhonados e centrifugados a 3.000 rpm durante, pelo menos, 15 minutos. Adicionou-se tampão (acetato de amónio 8 mM) e padrões internos a cada amostra de plasma, incluindo os controlos e os padrões (isto é, amostras contendo quantidades conhecidas de buprenorfina e/ou norbuprenorfina). Cada amostra, padrão e controlo, foram então submetidos a um processo de extracção utilizando quer uma multi-sonda IIEX da Packard (Packard, Meriden, CT.) ou Tomtec Qadra (Tomtech, Hamden, CT), em que os produtos da análise com interesse foram absorvidos por fase estacionária, seguindo-se a lavagem para eliminar o material da matriz e uma eluição para recuperar os analitos. O eluente evaporou-se até à secagem sob uma corrente de azoto gasoso a 45 °C e depois foi reconstituído em acetonitrilo:acetato de amónio (8 mM) a 9:1.

Para separar os componentes em cada amostra antes da EM, aplicou-se um sistema de cromatografia líquida de elevada resolução (CLER) numa coluna SB-C18 de fase inversa (2,1 mm DI x 50 mm, dimensão das partículas 5  $\mu$ ; Hewlett-Packard, Wilmington, DE) utilizando uma fase móvel de acetonitrilo:acetato de amónio:metanol.

O sistema de EM consistia num espectrómetro de massa Micromass Qattro LC equipado com uma fonte ESI (Micromass Inc., Beverly, MA) e operado em modo de monitorizações de reacções múltiplas (MRM). Realizou-se a quantificação utilizando uma

curva de calibração com base nas relações entre as áreas dos picos de buprenorfina com as de d4-buprenorfina e as de norbuprenorfina com as de d9-norbuprenorfina. O processo de transição do precursor ou dos iões moleculares para os iões do produto foram utilizados para ambos os analitos para aumentar a selectividade e a sensibilidade para as análises de buprenorfina e norbuprenorfina. As mudanças utilizadas foram 468,1 para 55,1 (para a buprenorfina), 472,4 para 59,1 (para a d4-buprenorfina), 414,1 para 101,0 (para a norbuprenorfina) e 423,1 para 110,0 (para a d9-norbuprenorfina). A mudança exacta do precursor para o ião do produto pode ser ajustada para uma maior precisão com base no relatório de ajustamento da massa.

O software Micromass MassLynx foi utilizado para integrar os picos cromatográficos da EM e determinar as relações entre as áreas dos picos de buprenorfina/d4-buprenorfina e norbuprenorfina/d9-norbuprenorfina. As relações entre as áreas foram determinadas para cada padrão do plasma, amostra e controlo. As relações entre as áreas dos picos dos padrões foram então utilizadas para preparar uma curva de calibração com base numa regressão linear ponderada ( $1/x^2$ ). Calcularam-se as concentrações das amostras e do controlo a partir de uma linha de regressão em pg/mL. O limite de quantificação do processo foi determinado verificando-se ser de 25 pg/mL no plasma humano para ambos os analitos, com um intervalo de concentração entre 25 a 600 pg/mL no plasma humano.

**Métrica Farmacocinética.** As métricas farmacocinéticas que se seguem foram estimadas a partir das concentrações de buprenorfina no plasma e de norbuprenorfina no plasma no seguimento do tratamento com o STDB:

**$AUC_t$  (pg·h/mL).** A área sob o perfil de concentração do plasma em função do tempo para um tempo = 0 (aplicação do sistema) até à última concentração quantificável, foi estimada utilizando a regra linear trapezoidal, tal como se segue:

$$AUC_t = \sum_{i=1}^{n-1} \left[ \frac{C_i + C_{i+1}}{2} (t_{i+1} - t_i) \right]$$

em que  $C_i$  representa a concentração na amostra  $i^a$ ,  $t_i$  representa o tempo da  $i^a$  amostra da posologia e  $n$  representa o número de amostras disponíveis até à última concentração quantificável, inclusive.

**$AUC_\infty$  (pg·h/mL).** A área sob o perfil de concentração do plasma em função do tempo, a partir do tempo = 0 (dosagem) até infinito, foi estimada com:

$$AUC_\infty = AUC_t + \frac{C_t}{\lambda_z}$$

em que  $C_t$  foi a última concentração quantificável e  $\lambda_z$  foi a inclinação negativa da fase terminal aparente, do perfil da transformada logarítmica.

**$C_{max}$  (pg/mL).** Fez-se um gráfico das concentrações de buprenorfina e norbuprenorfina medidas do plasma em função do tempo da amostragem em perfis de concentração no plasma em função do tempo para cada indivíduo. Recolheu-se a concentração máxima de cada substância a partir de cada um dos respectivos perfis. A concentração média, máxima, de cada substância foi calculada como a média aritmética de todos os valores individuais.

$t_{\max}$  (h). O tempo da dosagem até à concentração máxima observada foi retirado directamente do perfil de concentração no plasma em função do tempo. O tempo médio da dosagem até se observar uma concentração máxima foi calculado como a média aritmética de todos os valores individuais.

$t_{1/2}$ (h). O semi-período de vida terminal, aparente, foi estimado como se segue:

$$t_{1/2} = \frac{\ln(2)}{\lambda_z}$$

em que  $\lambda_z$  representa a constante da relação de primeira ordem associada com a porção terminal (log-linear) da curva. Foi estimada por regressão linear do tempo versus a concentração logarítmica. O semi-período de vida terminal aparente foi considerado reportável se se verificassem os seguintes critérios:

- Os pontos dos dados observados devem estar na fase terminal logarítmica-linear.
- Pelo menos, 3 pontos de dados por determinação.
- Coeficiente de determinação ( $R^2$ ) > 0,85.

Se o conjunto de dados individuais ao longo do tempo não verificar os critérios anteriores, indica-se que  $t_{1/2}$  não é possível de estimar.

Realizou-se uma comparação entre grupos dentro de cada intervalo para a PS média dos indivíduos deitados de costas, utilizando uma análise do modelo de co-variância (ANCOVA) com

a pressão sanguínea média dos indivíduos deitados de costas como a variável de resposta, grupo como variável independente e pressão sanguínea média inicial dos indivíduos deitados de costas como co-variante. Realizaram-se as comparações, aos pares, entre os dois grupos, o de idosos e o grupo de indivíduos jovens saudáveis. Todas as outras variáveis da FD foram analisadas da mesma maneira.

As medições farmacocinéticas foram transformadas em logaritmos para se fazerem as análises. Para as variáveis transformadas em logaritmos, a exponenciação das diferenças e os limites dos intervalos de confiança originaram relações médias correspondentes e intervalos de confiança na escala original. A comparação entre grupos das métricas fármaco-cinéticas foi realizada utilizando um modelo de análise de variância (ANOVA). As comparações entre pares, entre os 2 grupos de idosos e o grupo de indivíduos jovens saudáveis, também foram realizadas. Avaliou-se a significância estatística a um nível de 5 % sem ajustamento para erros do tipo I devido às comparações múltiplas. Estimaram-se intervalos de confiança (90 %) à volta das relações (idosos saudáveis/jovens saudáveis e idosos hipertensos/jovens saudáveis) das médias dos mínimos quadrados de  $AUC_t$ ,  $AUC_\infty$  e  $C_{max}$ .

**Métodos Estatísticos.** Realizou-se uma comparação entre grupos dentro de cada intervalo para a PS média dos indivíduos deitados de costas, utilizando uma análise do modelo de co-variância (ANCOVA) com a pressão sanguínea média dos indivíduos deitados de costas como a variável de resposta, grupo como variável independente e pressão sanguínea média inicial dos indivíduos deitados de costas como co-variante. As comparações aos pares entre os dois grupos de idosos e o grupo de indivíduos jovens saudáveis foi rea-

lizada. Todas as outras variáveis da FD foram analisadas da mesma maneira.

As medições farmacocinéticas foram transformadas em logaritmos para se fazerem as análises. Para as variáveis transformadas em logaritmos, a exponenciação das diferenças e os limites dos intervalos de confiança originaram relações médias correspondentes e intervalos de confiança na escala original. A comparação entre grupos das métricas fármaco-cinéticas foi realizada utilizando um modelo de análise de variância (ANOVA). As comparações entre pares, entre os 2 grupos de idosos e o grupo de indivíduos jovens saudáveis, também foram realizadas. Avaliou-se a significância estatística a um nível de 5 % sem ajustamento para erros do tipo I devido às comparações múltiplas. Estimaram-se intervalos de confiança (90 %) à volta das relações (idosos saudáveis/jovens saudáveis e idosos hipertensos/jovens saudáveis) das médias dos mínimos quadrados de  $AUC_t$ ,  $AUC_{\infty}$  e  $C_{max}$ .

### Resultados e Discussão

Os resultados fisiológicos e de segurança estão apresentados nos quadros 1-6 e nas figuras 1-5C.

*Demografia dos Indivíduos e Disposição Inicial.* Neste estudo foram envolvidos 36 indivíduos: 12 indivíduos jovens saudáveis (com idades de 21 a 40 anos, a média de idades é de 29 anos), 13 indivíduos idosos saudáveis (com idades de 65 a 74, a média de idades é de 68 anos) e 11 indivíduos idosos com hipertensão (com idades de 65 a 80 anos, a média de idades é de 71 anos). Avaliaram-se todos os indivíduos no que respeita à farmacodinâmica e à segurança e 32 forneceram dados para a análise farmacocinética. As características

demográficas e fisiológicas iniciais para estes indivíduos estão resumidas no quadro 1.

#### QUADRO1

##### Características Demográficas Iniciais e Parâmetros Hemodinâmicos e Respiratórios para os 3 Grupos de Indivíduos

	Jovens Saudáveis (n=12)	Idosos Saudáveis (n=13)	Idosos Hipertensos (n=11)
Idade média (anos; (intervalo))	29 (21-40)	68 (65-74)	71 (65-80)
Peso (kg; (intervalo))	72 (50-93)	74 (50-85)	75 (57-91)
Género (%)			
Masculino	10 (83 %)	8 (62 %)	3 (27 %)
Feminino	2 (17 %)	5 (38 %)	8 (73 %)
Raça (%)			
Branca	9 (75 %)	12 (92 %)	10 (91 %)
Hispânica	2 (17 %)	1 (8 %)	1 (9 %)
Outras	1 (8%)	0	0
Pressão sanguínea média (DP) (mmHg)			
5 min. de costas			
Sistólica	114,7 (2,6)	128,7 (4,5)	128,2 (3,1)
Diastólica	67,9 (1,9)	75,3 (1,9)	71,6 (1,4)
2 minutos de pé			
Sistólica	116,3 (3,0)	129,7 (3,6)	132,5 (3,5)
Diastólica	74,9 (2,1)	79,4 (2,6)	82,7 (2,9)
Pulsação média (DP) (bpm)			
5 min. de costas	57,2 (2,3)	66,1 (2,6)	65,8 (2,8)
2 minutos de pé	73,8 (2,9)	78,3 (3,2)	78,3 (3,2)
RR médio (DP) (respirações/min.)	15,5 (1,0)	13,2 (0,5)	12,9 (0,6)
% média de SaO <sub>2</sub> (DP)	95,4 (0,6)	93,4 (1,3)	93,9 (0,7)

#### Resultados Farmacodinâmicos

**Alterações Ortoestáticas da Pressão Sanguínea e nas Pulsações.** O quadro 2 resume as diferenças entre a pressão sanguínea e as pulsações 5 minutos após a posição deitado de costas e 2 minutos após a posição de pé, leituras tomadas 30 minutos antes da aplicação inicial do STDB (valor base), 4 a 8 horas cada dose escalonada e 3,5 horas após a remoção do STDB 20 no 13º dia.

QUADRO 2

Alterações Ortoestáticas<sup>a</sup> na Pressão Sanguínea e no Batimento do Pulso para Indivíduos dos 3 Grupos Com Aplicações de STDB<sup>b</sup>

	Alteração Média (DP)			90 % CI <sup>f</sup>	
	Jovens Saudáveis (n=12)	Idosos Saudáveis (n=13)	Idosos Hipertensos (n=11)	Jovens - Idosos Saudáveis	Jovens - Idosos Hipertensos
<b>Valor Base da Pressão Sanguínea</b>					
Sistólica (mmHg)	1,67 (2,81)	1,00 (2,60)	4,27 (2,64)	-	-
Distólica (mmHg)	7,00 (2,25)	4,08 (2,89)	11,09 (2,05)	-	-
<b>Aplicação 1 (STDB 5)</b>					
Sistólica (mmHg)	3,08 (1,19)	-1,77 (3,52)	7,91 (2,69)	0,23, 7,94	-4,50, 3,60
Distólica (mmHg)	9,92 (2,11)	3,31 (1,93)	10,27 (1,21)	-0,96, 4,11	-3,15, 2,18
<b>Aplicação 2 (STDB 10)</b>					
Sistólica (mmHg)	5,00 (2,42)	-1,46 (3,38)	6,27 (2,59)	0,32, 8,52	-4,21, 4,39
Distólica (mmHg)	4,92 (2,51)	7,69 (1,96)	11,09 (1,83)	-0,79, 4,78	-3,35, 2,50
<b>Aplicação 3 (STDB 20)</b>					
Sistólica (mmHg)	4,27 (3,26) <sup>d</sup>	-2,23 (3,93)	12,36 (3,13)	-0,60, 7,73	-2,98, 5,75
Distólica (mmHg)	7,64 (2,26) <sup>d</sup>	5,77 (1,92)	11,55 (3,52)	-2,32, 2,90	-2,52, 3,02
<b>Após Remoção de STDB 20</b>					
Sistólica (mmHg)	5,36 (4,88) <sup>c</sup>	-0,58 (3,08) <sup>e</sup>	10,27 (2,22)	-5,62, 3,22	-9,57, -0,48
Distólica (mmHg)	7,64 (3,08) <sup>c</sup>	7,92 (2,71) <sup>e</sup>	9,55 (2,16)	-3,19, 1,65	-3,15, 1,90
Valor Base da Taxa de Pulsação (bpm)	16,67 (1,88)	12,23 (2,14)	12,45 (1,69)	-	-
<b>Aplicação 1 (STDB 5)</b>					
Aplicação 2 (STDB 10)	17,50 (4,28)	15,69 (2,37)	15,09 (1,50)	2,59, 9,96 <sup>c</sup>	1,01, 8,64 <sup>c</sup>
Aplicação 3 (STDB 20)	24,09 (3,58) <sup>d</sup>	13,15 (2,14)	14,27 (2,53)	1,05, 9,67 <sup>c</sup>	0,35, 9,28
Após Remoção de STDB 20	30,82 (4,70) <sup>d</sup>	13,42 (2,60) <sup>e</sup>	11,64 (2,19)	5,18, 13,24 <sup>c</sup>	4,38, 12,56 <sup>c</sup>

<sup>a</sup> Alteração ortostática é a diferença entre as leituras após 5 minutos deitado de costas e 2 minutos de pé: a alteração média é a alteração para cada indivíduo feita a média para todo o grupo no momento de avaliação especificado.

<sup>b</sup> Os intervalos de avaliação foram de 6 a 8 horas no seguimento de cada ação posológica com STDB e 4 horas após a remoção do STDB.

<sup>c</sup> P < 0,5 para a comparação entre pares (com jovens saudáveis como referência) num modelo ANCOVA com a variação ortostática média como variável de resposta, grupo como variável independente e alteração ortostática inicial como co-variante.

<sup>d</sup> Onze indivíduos saudáveis jovens foram avaliados quanto à pressão sanguínea e à pulsação depois da aplicação 3 e da remoção de STDB 20.

<sup>e</sup> Doze indivíduos idosos saudáveis foram avaliados quanto à pressão sanguínea e à pulsação após a remoção de STDB 20.

<sup>f</sup> 90 % de CI para o ajustamento da análise das médias dos mínimos quadrados ajustada às alterações ortostáticas de base (modelo ANCOVA).

Não se observaram diferenças na pressão sanguínea ortostática entre os 3 grupos. O aumento ortostático da pulsação foi ligeiro, mas significativamente maior sob o ponto de vista estatístico nos jovens adulto no que nos 2 grupos de idosos. Não ocorreu nenhuma síncope.

**Ritmo Respiratório e Saturação de Oxigénio.** O quadro 3 resume os dados para o RR e % de SaO<sub>2</sub> de base, entre as 6 as 8 horas que se seguem à aplicação de cada STDB e 4 horas após a remoção de STDB 20. Em todos os grupos, as alterações no RR médio foram pequenas. Inicialmente, a % média de SaO<sub>2</sub> nos 2 grupos de idosos, estava ligeiramente abaixo do intervalo de referência. Comparados com os valores iniciais, os valores médios da % de SaO<sub>2</sub> em cada avaliação não variaram significativamente em nenhum dos 3 grupos. Não se observou nenhuma depressão respiratória.

#### QUADRO 3

Alterações do RR e da Saturação de Oxigénio (% de SaO<sub>2</sub>) em Relação ao Valor Base<sup>a</sup> com a aplicação de STDB<sup>b</sup>

	Alteração Média (DP)		
	Jovens Saudáveis (n=12)	Idosos Saudáveis (n=13)	Idosos Hipertensos (n=11)
Ritmo respiratório (respirações/min)	15,50 (0,96)	13,17 (0,52)	12,91 (0,62)
Valor base			
Variação em relação ao valor base de:			
Aplicação 1 (STDB 5), dia 0 (8 h)	-1,00 (1,49)	1,00 (1,19)	0,45 (0,95)
Aplicação 2 (STDB 10), dia 3 (80 h)	-1,67 (1,10)	1,50 (0,86)	0,55 (1,08)
Aplicação 3 (STDB 20), dia 6 (148 h)	-2,91 (1,09) <sup>c</sup>	0,83 (0,87)	0,09 (0,64)
Após remoção de STDB 20, dia 13 (315,5 h)	-0,55 (0,94) <sup>c</sup>	0,00 (0,66) <sup>d</sup>	1,27 (0,86)
% de SaO <sub>2</sub> *	95,42 (0,62)	93,38 (1,32)	93,91 (0,65)
Valor base			
Variação em relação ao valor base de:			
Aplicação 1 (STDB 5), dia 0 (8 h)	0,42 (0,88)	1,00 (1,63)	-0,36 (0,59)
Aplicação 2 (STDB 10), dia 3 (80 h)	-0,17 (0,76)	0,77 (1,14)	-0,27 (0,75)
Aplicação 3 (STDB 20), dia 6 (148 h)	-0,36 (0,92) <sup>c</sup>	2,15 (1,27)	2,00 (0,69)
Após remoção de STDB 20, dia 13 (315,5 h)	-0,64 (0,99) <sup>c</sup>	0,58 (1,54) <sup>f</sup>	-0,64 (1,03)

<sup>a</sup> A alteração é entre pré-STDB (0,5 hora) até após a aplicação; a alteração média é a alteração de cada indivíduo em relação à média de todo o grupo nos tempos de avaliação especificados.

<sup>b</sup> Os intervalos de avaliação foram de 6 a 8 horas no seguimento de cada aplicação de STDB e 4 horas após a remoção do STDB.

<sup>a</sup> Onze indivíduos saudáveis jovens foram avaliados quanto ao RR e à % de  $\text{SaO}_2$  após a aplicação 3 e a remoção de STDB 20.

<sup>b</sup> Onze indivíduos idosos saudáveis foram avaliados quanto ao RR após a remoção de STDB 20.

<sup>c</sup> Intervalo de referência: 95 % a 110 %.

<sup>d</sup> Doze indivíduos idosos saudáveis foram avaliados quanto à % de  $\text{SaO}_2$  após a remoção de STDB 20.

**Farmacocinética.** Nas figuras 2 e 3 mostram-se as curvas da concentração no plasma versus o tempo para os 3 grupos, para a buprenorfina e os seus metabolitos, norbuprenorfina; os parâmetros farmacocinéticos estão resumidos no quadro 4. Não houve diferenças significativas sob o ponto de vista estatístico entre os grupos para nenhum dos parâmetros farmacocinéticos da buprenorfina ou da norbuprenorfina avaliados. A  $\text{AUC}_t$  e a  $\text{C}_{\text{max}}$  para a norbuprenorfina foram mais elevadas nos pacientes idosos com hipertensão do que nos indivíduos idosos saudáveis e dos indivíduos adultos jovens.

#### QUADRO 4

##### Parâmetros Farmacocinéticos para a Buprenorfina e a Norbuprenorfina Após a Aplicação de STDB 20

	Média (DP)		
	Jovens Saudáveis (n=11)	Idosos Saudáveis (n=10)	Idosos Hipertensos (n=11)
<b>Buprenorfina</b>			
$\text{AUC}_t$ (pg·h/mL)	86.026 (7.808)	78.674 (7.707)	94.022 (4.242)
$\text{AUC}_{\infty}$ (pg·h/mL)	87.485 (8.867) <sup>a</sup>	81.129 (8.034)	99.087 (4.481)
$\text{C}_{\text{max}}$ (pg/mL)	722 (82)	562 (78)	610 (58)
$t_{\text{max}}$ (h)	178 (5)	181 (6)	208 (13)
$t_{1/2}$ (h)	29 (3) <sup>a</sup>	33 (4)	42 (2)
<b>Norbuprenorfina</b>			
$\text{AUC}_t$ (pg·h/mL)	31.359 (3.447)	26.210 (3.102)	37.695 (4023)
$\text{AUC}_{\infty}$ (pg·h/mL)	33.535 (3.945) <sup>b</sup>	30.913 (3.976) <sup>b</sup>	— <sup>c</sup>
$\text{C}_{\text{max}}$ (pg/mL)	191 (21)	158 (18)	260 (40)
$t_{\text{max}}$ (h)	240 (16)	257 (14)	295 (13)
$t_{1/2}$ (h)	45 (7) <sup>a</sup>	48 (5) <sup>b</sup>	— <sup>c</sup>

<sup>a</sup> Dez indivíduos jovens saudáveis foram avaliados para  $\text{AUC}_{\infty}$  e  $t_{1/2}$ .

<sup>b</sup> Sete indivíduos idosos saudáveis foram avaliados para  $\text{AUC}_{\infty}$  e  $t_{1/2}$ .

Quatro indivíduos idosos hipertensos foram avaliados para AUC e  $t_{1/2}$  por causa dos 7 indivíduos neste grupo.

As concentrações de norbuprenorfina permaneceram elevadas nas medições finais (72 horas após a remoção do último STDB).

**Relação Farmacocinética/Farmacodinâmica.** O gráfico e a avaliação das concentrações médias de buprenorfina no plasma versus PSS e PSB do indivíduo deitado de costas (Figs. 4A, 4B, 4C e Figs. 5A, 5B, 5C) e a pulsação (dados não mostrados) não indicaram nenhuma relação entre os níveis de buprenorfina no plasma e estes parâmetros hemodinâmicos para nenhum dos indivíduos.

### **Segurança**

**Eventos Adversos.** Todos os indivíduos toleraram bem o STDB. Os eventos adversos relatados por mais do que um indivíduo em qualquer grupo de tratamento estão resumidos no quadro 5. Dois eventos adversos severos, relacionados com o tratamento (colecistite e dor abdominal, registada no mesmo indivíduo adulto jovem), exigiram hospitalização. Dois indivíduos foram descontinuados devido ao relato de eventos adversos relacionados com o tratamento: um indivíduo adulto jovem foi descontinuado no 5º dia devido a vômitos e um indivíduo idoso saudável foi descontinuado porque experimentou um abaixamento da pressão sanguínea no 10º dia. Estes eventos adversos foram resolvidos antes dos indivíduos saírem da unidade.

QUADRO 5

Incidência de Indivíduos com Eventos Adversos Clínicos Reportados por >1 Indivíduo em Qualquer Grupo

	Jovens Saudáveis (n=12)	Idosos Saudáveis (n=13)	Idosos Hipertensos (n=11)	Total (n=36)
	n indivíduos (%)			
Vertigem	8 (67)	8 (62)	3 (27)	19 (53)
Obstipação	7 (58)	7 (54)	3 (27)	17 (47)
Dor Abdominal	3 (25)	6 (46)	6 (55)	15 (42)
Náusea	6 (50)	2 (15)	5 (46)	13 (36)
Vómitos	4 (33)	2 (15)	4 (36)	10 (28)
Vasodilatação	4 (33)	1 (8)	1 (9)	6 (17)
Dor de cabeça	5 (42)	1 (8)	0	6 (17)
Suor	1 (8)	1 (8)	4 (36)	6 (17)
Dor	4 (33)	0	1 (9)	5 (14)
Prurido do Sítio	2 (17)	1 (8)	2 (18)	5 (14)
Secura da boca	1 (8)	1 (8)	3 (27)	5 (14)
Dor nas costas	3 (25)	0	2 (18)	5 (14)
Prurido	1 (8)	1 (8)	2 (18)	4 (11)
Astenia	4 (33)	0	0	4 (11)
Dispepsia	0	0	4 (36)	4 (11)
Calafrios	3 (25)	0	1 (9)	4 (11)
Nervosismo	2 (17)	1 (8)	1 (9)	4 (11)
Faringite	2 (17)	2 (15)	0	4 (11)

**Reacções no Sítio da Aplicação.** O eritema e o edema no sítio de aplicação para cada dose de STDB estão resumidos no quadro 6. A maioria dos indivíduos experimentou reacções no sítio da aplicação ligeiras. Nenhum deles referiu eritema ou edema severos ou uma limitação da dose.

QUADRO 6

Eritema e Edema no Sítio de Aplicação no Início e Depois da Remoção de  
STDB 5, 10 e 20

	Jovens Saudáveis (n=12)	Idosos Saudáveis (n=13)	Idosos Hipertensos (n=11)			
	n indivíduos (%)					
<b>Eritema</b>						
Dia 0 (pré-dose)						
Sem vermelhidão visível	12 (100)	13 (100)	11 (100)			
Dia 3 (remoção de STDB 5)						
Sem vermelhidão visível	0	8 (62)	2 (18)			
Com uma vermelhidão muito ligeira	12 (100)	4 (31)	9 (82)			
Vermelhidão ligeira bem definida	0	1 (8)	0			
Vermelhidão moderadamente intensa	0	0	0			
Dia 6 (remoção de STDB 10)						
Sem vermelhidão visível	0	2 (15)	0			
Com uma vermelhidão muito ligeira	6 (50)	8 (62)	10 (91)			
Vermelhidão ligeira bem definida	5 (42)	3 (23)	1 (9)			
Vermelhidão moderadamente intensa	0	0	0			
Dia 13 (remoção de STDB 20)						
Sem vermelhidão visível	1 (8)	2 (15)	0			
Com uma vermelhidão muito ligeira	4 (33)	8 (62)	6 (55)			
Vermelhidão ligeira bem definida	7 (58)	3 (23)	2 (18)			
Vermelhidão moderadamente intensa	0	0	3 (27)			
<b>Edema</b>						
Dia 0 (início)						
Sem reacções visíveis	0	0	0			
Edema muito ligeiro	0	0	0			
Edema ligeiro	0	0	0			
Edema moderado	0	0	0			
Dia 3 (remoção de STDB 5)						
Sem reacções visíveis	11 (92)	12 (92)	6 (55)			
Edema muito ligeiro	0	1 (8)	4 (36)			
Edema ligeiro	0	0	1 (9)			
Edema moderado	0	0	0			
Dia 6 (remoção de STDB 10)						
Sem reacções visíveis	11 (92)	12 (92)	6 (55)			
Edema muito ligeiro	0	1 (8)	4 (36)			
Edema ligeiro	0	0	1 (9)			
Edema moderado	0	0	0			
Dia 13 (remoção de STDB 20)						

Sem reacções visíveis	12 (100)	13 (100)	6 (55)
Edema muito ligeiro	0	0	2 (18)
Edema ligeiro	0	0	2 (18)
Edema moderado	0	0	1 (9)

**Exame Físico, Teste Laboratoriais ou ECG.** Não houve alterações clínicas significativas no exame físico, nos testes laboratoriais ou nos resultados do ECG.

Os efeitos do regime posológico descrito no desenvolvimento de hipertensão ortostática (HO) estão também ilustrados nas figuras 2 a 5C. Estas figuras mostram que a administração transdérmica de buprenorfina (STDB) em doses escalonadas e aplicadas repetidamente no mesmo sítio de aplicação, não resultaram no desenvolvimento de HO em indivíduos jovens saudáveis, indivíduos idosos saudáveis ou indivíduos hipertensos tratados com um diurético. Além disso, nenhum dos indivíduos no ensaio experimentou sincope (uma suspensão temporária da consciência devida a uma isquémia cerebral generalizada, um desmaio ou um desfalecimento). Os resultados para os indivíduos com hipertensão também suportam a conclusão que a utilização concomitante de STDB e diuréticos de tiazida não resulta numa incidência acrescida de hipotensão ortostática (HO).

A análise farmacocinética mostrou ainda que não há potencialmente diferenças de confusão entre as farmacocinéticas do STDB nos indivíduos idosos não hipertensos ou hipertensos versus os indivíduos jovens saudáveis. Os resultados deste estudo farmacocinético mostraram que o STDB era bem tolerado. Observou-se a diminuição da PS em alguns indivíduos mais velhos, mas nenhuma foi sintomática ou considerada significativa. Nenhum dos indivíduos mais jovens experimentou uma diminuição da PS. Os resultados farmacocinéticos demonstram que a falta de efeito hipotensivo da bu-

prenorfina por via do escalonamento da dose de STDB não foi devido a diferenças na exposição à buprenorfina.

**EXEMPLO 2: Farmacocinética e Segurança de STDB Durante a Aplicação de 7 dias, Comparando Indivíduos Idosos Saudáveis e Jovens Adultos**

Este estudo compara e avalia as farmacocinéticas e o efeito na idade da biodisponibilidade de uma única aplicação de STDB com a duração de 7 dias.

**Seleção dos Indivíduos**

Homens e mulheres não grávidas, com idades de 21-45 anos e com mais de 65 anos, com o peso no intervalo de: 70 a 94 kg (homens) e 55 a 81 kg (mulheres). Os pacientes não tinham nenhuma história clínica anormal significativa, como foi evidenciado pelo exame físico inicial, a hematologia, a química do sangue, as análises de urina, o ECG e os sinais vitais.

**Processos**

Os indivíduos foram avaliados durante 2 semanas antes de entrarem no estudo. Todos os indivíduos receberam a dose no mesmo dia e todos os indivíduos receberam STDB 10 (activo) (10 mg (fluxo de 10  $\mu$ g/h)), STDB 5 (placebo) e STDB 20 (placebo) na parte superior do peito. Realizou-se a amostragem farmacocinética da pré-dose durante os 7 dias de aplicação (168 horas) até 36 horas após a remoção (204 horas). Planeou-se um total de 27 amostras por indivíduo. Separou-se o plasma e congelou-se a -20 °C. Determinaram-se concentrações cegas de buprenorfina no plasma, utilizando o processo CL/EM/EM que está validado como sendo linear entre 25 pg/mL e 600 pg/mL.

As medições farmacocinéticas que se seguem foram estimadas a partir das concentrações de buprenorfina no plasma e de norbuprenorfina no plasma no seguimento do tratamento com STDB 20 (os perfis farmacocinéticos não foram desenvolvidos para STDB 5 ou STDB 10).

**AUC<sub>t</sub> (pg·h/mL).** A área sob o perfil de concentração do plasma em função do tempo para um tempo = 0 (aplicação do sistema) até à última concentração quantificável, foi estimada utilizando a regra linear trapezoidal, tal como se segue:

$$AUC_t = \sum_{i=1}^{n-1} \left[ \frac{C_i + C_{i+1}}{2} (t_{i+1} - t_i) \right]$$

em que  $C_i$  representa a concentração na amostra  $i^{\text{a}}$ ,  $t_i$  representa o tempo da  $i^{\text{a}}$  amostra da posologia e  $n$  representa o número de amostras disponíveis até à última concentração quantificável, inclusive.

**C<sub>max</sub> (pg/mL).** A concentração máxima observada foi tirada directamente do perfil de concentração do plasma em função do tempo.

### Resultados

STDB 10, utilizado durante 7 dias, foi tolerado tanto por os idosos como pelos adultos jovens. Utilizando os valores das médias geométricas para comparar AUC<sub>t</sub> e C<sub>max</sub> nos 2 grupos de estudo, as diferenças entre os grupos foram de 7 % para AUC e 10 % para C<sub>max</sub>. (Ver figura 6 e quadro 7). Não houve evidências de aumentos das concentrações de buprenorfina imediatamente a seguir à remoção do sistema nos idosos, embora este aumento não resulte em eventos adversos. Não

houve problemas que limitassem o tratamento com a utilização do sistema transdérmico em nenhum dos grupos etários.

QUADRO 7

Média	Idosos	Jovens	Idosos/Jovens	90 % CI
AUC <sub>t</sub>	17.415	18.791	93 %	72 %-120 %
C <sub>max</sub>	142	159	90 %	69 %-116 %

Os estudos da pressão sanguínea indicaram que a administração de buprenorfina diminuiu a pressão sanguínea tanto nos indivíduos idosos como nos jovens (ver quadro 8).

Quadro 8

Pressão Sanguínea	Idosos	Jovens
Sistólica (20 mmHg)	10 (83 %)	4 (33 %)
Diastólica (10 mmHg)	10 (83 %)	9 (75 %)
Sistólica e Diastólica	7 (58 %)	0 (0 %)

Os valores médios para a temperatura do corpo, o ritmo respiratório e a pulsação, não foram afectados pela exposição a STDB 10. Observaram-se reduções no ritmo respiratório e/ou nas pulsações em 1 indivíduo jovem e em 3 indivíduos idosos, mais vulgarmente, após a remoção de STDB 10, mas não foram consideradas significativas. Não se observou nenhum ritmo respiratório inferior a 8 respirações por minuto. Não emergiram nenhuma indicações físicas anormais nos exames durante a exposição a STDB 10 e nenhuma das anomalias observadas nos ECG antes do estudo ou após do estudo foram consideradas significativas.

As diminuições simultâneas da pressão sanguínea sistólica (PSS)  $\geq$  20 mmHg abaixo do valor inicial e na pressão sanguínea diastólica (PSD)  $\geq$  10 mmHg, ocorreu em 7 (58 %) dos indivíduos idosos durante a exposição a STDB 10. Estes

eventos resolviam-se todos espontaneamente. Um dos indivíduos idosos teve alguma vertigem que ocorreu ao mesmo tempo que a pressão sanguínea diminuiu. Nenhum dos indivíduos jovens experimentou diminuições simultâneas na PSS e na PSD. (Ver figuras 7 e 8).

Eventos adversos por grupo de pacientes, estão ilustrados no quadro 9.

Quadro 9

Pressão Sanguínea	Idosos	Jovens
Obstipação	5 (42 %)	7 (58 %)
Náusea	5 (42 %)	6 (50 %)
Vómitos	3 (25 %)	6 (50 %)
Dor de cabeça	2 (17 %)	6 (50 %)
Vertigem	3 (25 %)	2 (17 %)
Sonolência	2 (17 %)	2 (17 %)

A buprenorfina proveniente de outras vias tem mostrado causar efeitos na pressão sanguínea semelhantes aos verificados neste estudo. Catheline et al., (1980), mostraram curvas de resposta à dose similares para buprenorfina intramuscular e a morfina intramuscular na pressão sanguínea, pulsação e ventilação, enquanto Heel et al. (Drugs 1979; 17:81-110) relatou uma diminuição de, aproximadamente, 10 % na pressão sanguínea sistólica, assim como, uma ligeira diminuição na pressão sanguínea diastólica no seguimento de buprenorfina oral. As verificações da diminuição da pressão sanguínea, do presente estudo, também confirmam o trabalho anterior de Melon et al., Anesth Anal Rean 1980, 37:121-125, que mostra um decréscimo na pressão arterial média de, aproximadamente, 10 mmHg e um decréscimo do batimento cardíaco de, aproximadamente, 10 bpm no seguimento de buprenorfina parentérica.

Outro opióide, o fentanilo, estão normalmente disponível numa formulação transdérmica, mas está associado com alterações farmacocinéticas nos idosos (Holdsworth et al., Gerontology 1994, 40: 32-37; Bentley et al., Anesth Analg 1982, 61:968-971; Thompson et al., Br J Anaesth 1998, 81: 152-154). Num estudo da farmacocinética do fenantilo por IV e em pessoas idosas, verificou-se que doses comparáveis de fenantilo IV resultam numa concentração do fármaco no soro mais elevada nos idosos devido à eliminação prolongada que resulta de uma maior clearance do fármaco nesta população (Bentley, 1982). As avaliações do desempenho farmacocinético comparativo de 2 formulações transdérmicas de fenantilo já foram publicadas (Holdsworth et al., Gerontology 1994, 40:32-37; Thompson et al., Br J Anaesth 1998, 81:152-154). Num estudo com um sistema transdérmico de fenantilo feito durante 24 horas, houve uma tendência para que os indivíduos idosos tivessem uma  $C_{max}$  maior do que os indivíduos adultos jovens (Holdsworth et al., Gerontology 1994, 40:32-37). Dado que 10 indivíduos idosos tiverem que remover prematuramente o adesivo devido a eventos adversos, dividiu-se AUC pela duração da utilização do adesivo de modo a comparar os indivíduos idosos e os indivíduos adultos jovens. Quando se corrigiu AUC para a duração actual de utilização do adesivo, os indivíduos idosos tinham uma exposição média ao fenantilo significativamente maior do que tinham os adultos jovens. Este estudo mostrou que este sistema transdérmico de fenantilo utilizado 24 horas podia não providenciar um desempenho intermutável sob o ponto de vista farmacocinético nos idosos relativamente aos adultos jovens.

Para um sistema transdérmico de fenantilo diferente, utilizado 3 dias em indivíduos idosos, foi necessário retirar o sistema transdérmico de fenantilo a 2 dos 9 indivíduos idosos antes do fim do estudo devido a depressão respiratória

(inferior a 8 respirações/minuto) (Thompson et al., Br J Anaesth 1998, 81:152-154). O aumento das concentrações de fentanilo no plasma foi significativamente mais lento nos idosos do que nos indivíduos jovens adultos (semi-período de vida, 11 horas versus 4,2 horas, respectivamente, com  $P = 0,005$ ). Por isso, os estudos descritos antes mostram que 2 sistemas transdérmicos de fentanilo diferentes não providenciam um desempenho intermutável sob o ponto de vista farmacocinético nos indivíduos idosos relativamente aos adultos jovens. Assim, a experiências com estes 2 sistemas transdérmicos de fentanilo demonstra que providenciar um desempenho farmacocinético transdérmico nos idosos comparável ao verificado em jovens adultos, representa um desafio técnico.

Nomeadamente, a hipotensão ortostática induzida por fármacos é a principal causa de morbidez nos idosos (Verhaeverbeke, Drug Sat., 1997, 17: 105-108). Quedas resultante de hipotensão ortostática e outros episódios de síncope são responsáveis por 40 % das admissões de pessoas em lares e constituem problemas médicos consideráveis neste grupo etário. O hipertenso idoso tem um risco particular por causa da hipovolémia iatrogénica que resulta na diminuição da pré-carga cardíaca e na diminuição da função autonómica (por exemplo, resposta do receptor adrenérgico e baroreflexos).

Este estudo mostrou que STDB 10 fornece concentrações de buprenorfina no sangue consistentes tanto nos idosos como nos adultos jovens.

**EXEMPLO 3: Eficácia Analgésica e Segurança dos Sistema Transdérmicos de Buprenorfina (STDB) em Pacientes com Osteoartrite**

Este exemplo foi feito para avaliar a eficácia analgésica e a segurança de uma dose escalonada de um sistema transdérmico contendo buprenorfina, um agonista parcial do opióide mu, comparada com placebo, em pacientes com osteoartrite que não conseguem ter um controlo adequado da dor apenas com ibuprofen.

### Processos

O projecto do estudo prevê uma avaliação de pacientes que tomam opióides para o controlo da dor crónica associada com a osteoartrite. As medicamentações com opióides pararam quando os níveis de dor eram inferiores a 7 na escala da dor e administrhou-se ibuprofen a 1.600 mg/dia como uma passagem de marcador aberto, durante 7 dias. Passados 7 dias de ibuprofen, se os níveis de dor são maiores ou iguais a 7, realiza-se uma titulação duplamente cega, aleatória, para administrar placebo ou STDB (5-10-20 mcg/hora) de 3 em 3 dias. Passados 7 dias, a dose de manutenção é a dose final de STDB administrada, pelo menos, de 3 em 3 dias até que se consiga o nível de analgesia previsto. (Se não se consegue o controlo da dor, pode-se administrar, subsequentemente, um ou mais níveis de dosagem de STDB, titulando até 40 mg). Passados 21 dias, segue-se, durante 7 dias, a manutenção duplamente cega.

A variável principal da eficácia é a percentagem de pacientes tratados com sucesso no que respeita à dor, analisada no final do período de manutenção (28º dia). Considera-se que o tratamento teve sucesso se os pacientes não o descontinuam mais cedo devido à falta de eficácia (DOLE) e se a sua pontuação para a satisfação do paciente com a medicação para a dor (satisfação do paciente) ("como é que pontua a medicação do estudo que recebeu para a dor?") na visita final é de 2, 3 ou

4, em que 0 é quase nada, 1 é aceitável, 2 é bom, 3 é muito bom e 4 é excelente. As variáveis secundárias de eficácia incluem a intensidade média da dor em relação às últimas 24 horas, a satisfação do paciente e o nível de dose no fim do período de titulação. A percentagem de pacientes tratados com sucesso da dor é analisada utilizando uma regressão logística, com termos para o tratamento e centro e outras co-variáveis apropriadas. Para determinar a intensidade média da dor e a satisfação do paciente, utiliza-se um modelo misto linear com termos para o tratamento e centro e outras co-variáveis apropriadas. Realiza-se a análise do qui-quadrado de Cochran-Mantel-Haenszel para determinar o nível de dosagem no final do período de titulação.

**EXEMPLO 4: A Eficácia e a Segurança de STDB Comparadas com Hidrocodona/Aacetaminofeno no Tratamento de Pacientes com Dor Crónica na Zona Inferior das Costas**

Este exemplo foi preparado para comparar a eficácia de STDB, um sistema transdérmico de matriz contendo buprenorfina, com comprimidos de hidrocodona/acetaminofeno (HCD/APAP) em pacientes com dor crónica na parte inferior das costas.

**Processos**

Durante um período de estudo de 7 dias, os pacientes descontinuaram todos os analgésicos e tomaram 400 mg de ibuprofen qid, que continuaram ao longo do estudo. Durante os primeiros 7 dias, os pacientes titularam com um nível efectivo de analgesia (3 níveis de dosagem: STDB 5, 10, 20 mcg/hora); aplicado de 3 em 3 dias ou HCD/APA (2,5 mg de hidrocodona/250 mg de acetaminofeno; 1, 2 ou 3 comprimidos qid). Os pacientes continuaram numa dose efectiva aceitável durante um período de manutenção pré-determinado.

As variáveis primárias da eficácia são a intensidade média da dor em relação às últimas 24 hora (escala de 0-10) e a satisfação do paciente com a medicação para a dor (escala de 0-4) para o período de manutenção. Um modelo linear misto com variáveis repetidas com termos para tratamento e centro e outras co-variáveis apropriadas, foi também utilizado. Estimaram-se as médias dos mínimos quadrados (médias de MQ), SE e CI a 95 %. A equivalência é demonstrada se CI a 95 % continuou dentro de (-2,2) para a intensidade média da dor dentro de (-1,1) para a satisfação do cliente. Realiza-se uma meta-análise do efeito de dimensão (ED) para estudos (7) de hidrocodona versus placebo publicados. Calcula-se ED para cada estudo (ED é a diferença média (hidrocodona - placebo)/SD). Calcula-se os ED acumulados e CI a 95 % conforme DerSimonian, permitindo um ensaio indirecto da hipótese nula para STDB.

**EXEMPLO 5: Estudo Comparativo da Eficácia do SDT de Buprenorfina, Oxicodona/Acetaminofeno e Placebo em Pacientes com Dor Crónica nas Costas**

O presente exemplo avalia a eficácia analgésica do sistema transdérmico de buprenorfina (STDB).

**Processos**

Trata-se de um estudo de segurança e eficácia feito com um placebo e um grupo paralelo de vários centros, duplamente cego, de dose múltipla, controlado de forma activa. Os pacientes foram de forma aleatória para 1 dos 3 grupos de tratamento. Fez-se a titulação dos pacientes com níveis de 1 a 3 doses para que houvesse eficácia durante os primeiros 21 dias do estudo. Os pacientes continuaram a sua dose estável de FAINEs durante a duração do estudo. 54 homens e 80 mulheres

com uma média de idades de 52 anos (intervalo 19-85 anos) participaram no estudo. 80 % nunca tinham experimentado opióides e 20 % já tinham experimentado opióides. A variável primária da eficácia foi medida como a dor em média e a dor no momento presente. A segunda variável da eficácia foi a descontinuação devido à falta de eficácia, a observação da saúde do ponto de vista médico relevante para o estudo, a resposta terapêutica, as preferências do paciente, a diária do paciente para a dor média, o tempo para estabilizar a gestão da dor e o número de ajustamentos da dose após a titulação. Os métodos estatísticos incluiram a análise repetida das medições para itens das dores e contrastes entre os pares para a comparação de interesse, intervalos de confiança de 90 % para os itens do estudo da saúde do ponto de vista médico, a análise proporcional de regressão dos problemas de Cox durante o tempo até à descontinuação devida à perda de eficácia e durante o tempo para estabilizar a gestão da dor.

### Resultados

As diferenças de eficácia nas alterações das médias dos mínimos quadrados em relação ao valor inicial para "a média da dor" entre o STDB e os grupos de placebo, foram significativos sob o ponto de vista estatístico para o período de manutenção, dias 21 e 30 ( $P = 0,009$ ) (figuras 9A, 9B). As diferenças na variação das médias dos mínimos quadrados em relação ao valor inicial para "dor imediata" entre os grupos do STDB e os grupos de placebo, foram significativos sob o ponto de vista estatístico para o período de manutenção, como foi determinado nos dias 21 e 30 ( $P = 0,028$ ) (figuras 10A, 10B). Os resultados das análises da eficácia secundária suportam a eficácia observada na análise das variáveis primárias. As descontinuações devidas à falta

de eficácia foram maiores no grupo de placebo do que nos grupos de Oxi/APAP e no grupo de STDB. A percentagem de pacientes que foram descontinuados devido à falta de eficácia no final do estudo foi de 44 % no grupo do placebo, 16 % no grupo de STDB e 2 % nos grupos de Oxi/APAP. (Figuras 11A, 11B). A análise de regressão proporcional de Cox em relação aos problemas, comparando as taxas de descontinuação mostraram rácios de problemas de 0,30 com STDB comparados com os do placebo, que tiveram um significado estatístico ( $P = 0,01$ ). A análise de regressão proporcional de Cox, aplicada aos problemas, comparando o tempo para estabilizar a gestão da dor, mostrou rácios para os problemas de 1,67 para STDB e 1,51 para o grupo de Oxi/APAP comparados com os do placebo. A análise estatística dos rácios entre STDB e placebo resultaram em  $P = 0,054$ . A satisfação dos pacientes com a medicação do estudo mostrou maior satisfação com Oxi/APAP e STDB do que com placebo.

### Discussão

A eficácia de STDB para o tratamento da dor crónica das costas ficou demonstrada neste estudo. A diferença nas variações das médias dos mínimos quadrados em relação ao valor inicial foram significativas sob o ponto de vista estatístico, por meio da análise repetida das medições, para o período de manutenção do estudo, tanto para as variáveis primárias da eficácia "dor em média" como para "dor imediata" para o grupo de STDB comparado com o do placebo. As verificações positivas da análise primária foram suportadas pelos resultados para as variáveis secundárias, incluindo a análise de regressão proporcional de Cox para os problemas, comparando as taxas de descontinuação devida à falta de eficácia, que mostrou diferenças significativas sob o ponto de vista estatístico entre os grupos do STDB e os do placebo.

A adição de STDB ao plano de tratamento dos pacientes seleccionados que não tinham ainda conseguido um controlo da dor controlado com FAINEs apenas, resultou numa melhoria significativa em relação ao placebo.

**EXEMPLO 6: Estudo Comparativo da Incidência de Efeitos Adversos em Função do Regime Escalonado da Dose**

O presente exemplo compara a incidência relativa de eventos adversos em indivíduos saudáveis que receberam STDB 20 com (grupo 1) ou sem (grupo 2) um escalonamento prévio da dose.

**Processos**

**Grupo 1.** Os critérios de selecção e o desenho do estudo para os indivíduos no grupo 1 foram idênticos aos descritos no exemplo 1, combinando idosos hipertensos, idosos saudáveis e indivíduos jovens saudáveis. Em resumo, os indivíduos idosos hipertensos eram homens ou mulheres hipertensos, com idades entre 65-80 anos, com um peso do corpo variando entre 70-94 kg (homens) e 55-81 kg (mulheres); os indivíduos idosos saudáveis eram homens ou mulheres, com idades entre 65-74 anos, inclusive, com um peso do corpo variando de 70-94 kg (homens) e 55-81 kg (mulheres) e os indivíduos jovens saudáveis eram homens ou mulheres, com idades entre 21-40 anos, com um peso do corpo variando entre 70-94 kg (homens) e 55-81 kg (mulheres). O número total de indivíduos no grupo 1 foi de 36.

Administrhou-se a todos os indivíduos do grupo 1 STDB 5 a partir do dia 0 até ao dia 3, STDB 10 a partir do dia 3 até ao dia 6 e STDB 20 a partir do dia 6 até ao dia 13. Após o dia 13, controlaram-se os doentes durante mais 4 dias (dia

17). Quaisquer eventos adversos relatados por mais do que um paciente durante o período desde o dia 0 até ao dia 17, foram anotados e utilizados para análise estatística de acordo com os processos descritos no exemplo 1.

**Grupo 2.** Os critérios de selecção para os indivíduos do grupo 2 foram os seguintes: indivíduos adultos saudáveis, com idades entre 18 e 80 anos, inclusive (média de idades de 35 anos), peso do corpo variando entre 42 e 107 kg (peso médio de 74 kg), sendo 34 % dos indivíduos mulheres. O número total de indivíduos no grupo 2 foi de 78.

Administrhou-se a todos os indivíduos do grupo 2 STDB 20 a partir do dia 0 até ao dia 7, monitorizaram-se os pacientes durante mais 3 dias. Quaisquer eventos adversos relatados por mais do que um paciente durante o período desde o dia 0 até ao dia 10 foram anotados e utilizados para análise estatística de acordo com os processos descritos no exemplo 1.

### **Resultados**

A incidência de eventos adversos anotada para os indivíduos do grupo 1 e 2 estão indicadas no quadro 10. Tal como se mostra no quadro 10, os indivíduos que tinham titulado para STDB 20 exibiram uma incidência global mais baixa de efeitos adversos. Embora um elevado número de indivíduos do grupo 1 tenham relatado obstrução, a incidência de dor de cabeça, náusea e vômito foi diminuindo gradualmente por meio do escalonamento da dose com STDB 20 em vez de aplicar directamente STDB 20.

QUADRO 10

Efeitos Adversos nos Indivíduos Saudáveis - Efeito do Esquema  
de Escalonamento

Evento Adverso	Grupo 1 (n=36) (escalonamento da dose)	Grupo 2 (n=78) (escalonamento da dose)
Dor de cabeça	17 %	37 %
Vertigem	53 %	55 %
Náusea	36 %	52 %
Vômito	28 %	38 %
Obstipação	47 %	33 %
Vermelhidão (no sítio)	2 %	7 %
Prurido (no sítio)	14 %	14 %
Retenção urinária	--	8 %

Lisboa, 24 de Setembro de 2008

## REIVINDICAÇÕES

1. Utilização de buprenorfina para a preparação de um kit para o tratamento de dor crónica, ao mesmo tempo que minimiza efeitos adversos seleccionados no grupo que consiste em náusea, obstipação, vómitos, dores de cabeça, vertigem e sonolência, kit esse caracterizado pelo facto de compreender, pelo menos, uma primeira, uma segunda e uma terceira forma posológica transdérmica contendo buprenorfina para o tratamento de dor crónica num paciente que necessita dessa tratamento, em que:
  - pelo menos uma primeira forma posológica transdérmica contendo buprenorfina, que é dada durante um primeiro período de dosagem que não é superior a 5 dias;
  - pelo menos uma segunda forma posológica transdérmica contendo buprenorfina, que é dada durante um segundo período de dosagem que não é superior a 5 dias, em que a segunda forma posológica compreende a mesma quantidade de buprenorfina ou uma dosagem maior de buprenorfina do que a primeira forma posológica; e
  - pelo menos uma terceira forma posológica transdérmica contendo buprenorfina, que é dada durante um terceiro período de dosagem, em que a terceira forma posológica compreende uma dosagem maior de buprenorfina do que a segunda forma posológica.
2. Utilização de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo facto de a primeira, a segunda e a terceira formas posológicas transdérmicas conterem as quantidades

de buprenorfina conforme se estabelece em cada uma das colunas do quadro que se segue:

Primeira (mg)	Segunda (mg)	Terceira (mg)
5	5	10
5	5	20
5	5	30
5	10	20
5	10	30
5	10	40
5	20	40
5	30	40
10	10	20
10	10	30
10	10	40
10	20	30
10	20	40
10	30	40
20	20	30
20	20	40
20	30	40

3. Utilização de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizada pelo facto de compreender ainda uma quarta forma posológica transdérmica contendo buprenorfina para um quarto período de posologia, pelo menos, uma vez após o terceiro período de dosagem.
4. Utilização de acordo com as reivindicações 1 a 3, caracterizada pelo facto de a forma posológica transdérmica se seleccionar no grupo que consiste num gel tópico, uma loção, uma pomada, um sistema de transmucosa, um dispositivo da transmucosa e um sistema de difusão iontoforética.

5. Utilização de acordo com as reivindicações 1 a 4, caracterizada pelo facto de se destinar ao tratamento de dor crónica num paciente idoso.
6. Utilização de acordo com a reivindicação 5, caracterizada pelo facto de o paciente ser um paciente idoso hipertenso.
7. Utilização de acordo com as reivindicações 1 a 4, caracterizada pelo facto de se destinar ao tratamento da dor crónica num paciente pediátrico.
8. Utilização de acordo com a reivindicação 7, caracterizada pelo facto de o paciente pediátrico sofrer de um estado clínico seleccionado no grupo que consiste em escoliose, paralisia cerebral, artrite juvenil, cancro e dor pós-operatória.
9. Utilização de acordo com as reivindicações 1 a 4, caracterizada pelo facto de a pressão sanguínea sistólica do paciente diminuir de, pelo menos, 20 mmHg ou a pressão sanguínea diastólica diminuir de, pelo menos 10 mmHg.
10. Utilização de acordo com as reivindicações 1 a 4, caracterizada pelo facto de o kit ser administrado ao paciente de acordo com os resultados do regime posológico num perfil de buprenorfina no plasma em que
  - (a) a concentração média de buprenorfina no plasma 24 horas após a administração da primeira forma de dosagem, esteja entre 10-100 pg/mL;

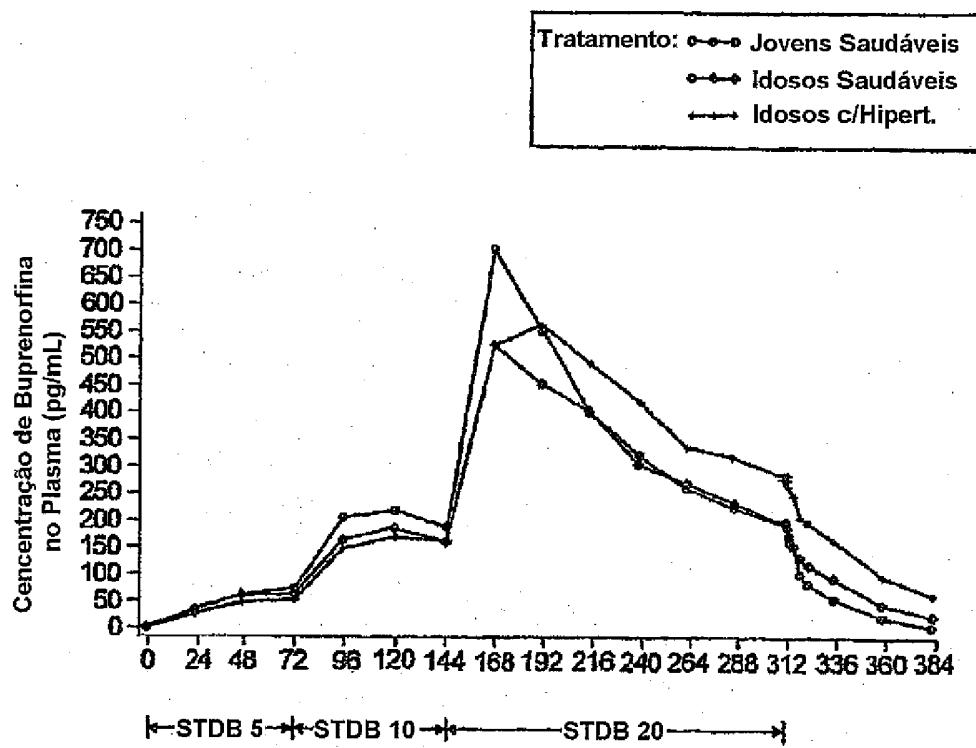
- (b) a concentração média de buprenorfina no plasma 72 horas após a administração da primeira forma de dosagem, esteja entre 25-200 pg/mL;
- (c) a concentração média de buprenorfina no plasma 144 horas após a administração da primeira forma de dosagem, esteja entre 100-250 pg/mL; e
- (d) a concentração média de buprenorfina no plasma 168 horas após a administração da primeira forma de dosagem, esteja entre 400-1.000 pg/mL.

Lisboa, 24 de Setembro de 2008

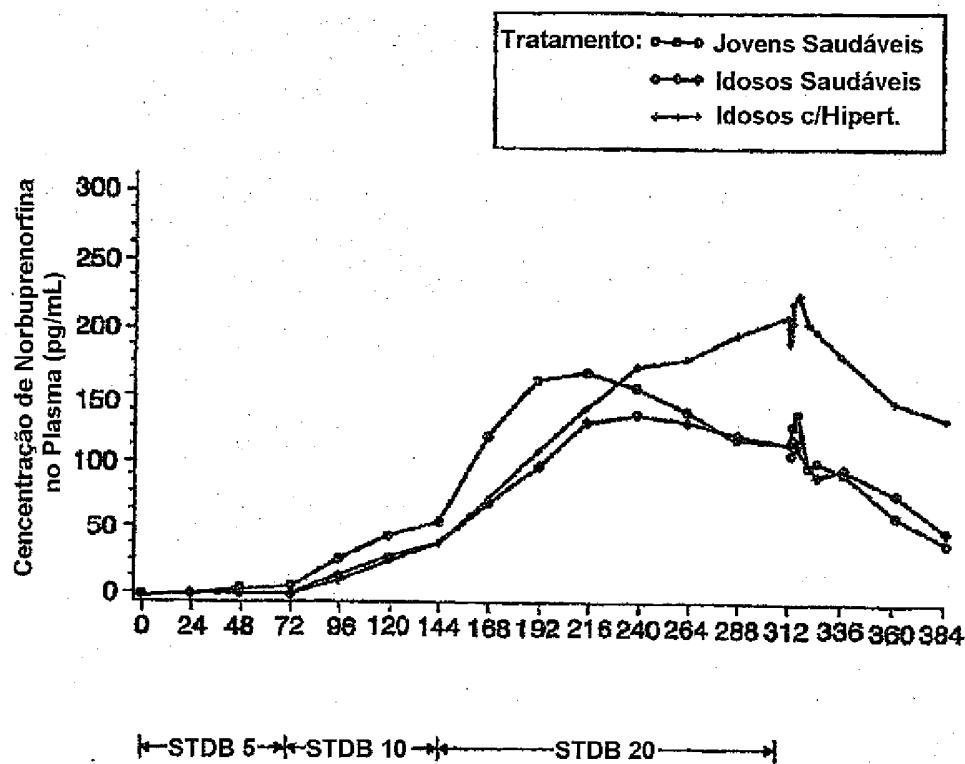
## Avaliação de Sinais Vitais - PS, Pulsação, Rítmo Respiratório, SaO<sub>2</sub>

	Dia 0 e 3 aos 30 min, antes e 1, 2, 4, 8, 12, 20, 23, 36, 47 e 60 h após aplicação de STDB 5 e STDB 10	Dia 0 e 3 aos 30 min, antes e 1, 2, 4, 8, 12, 20, 23, 36, 47 e 60 h após aplicação de STDB 5 e STDB 10	Dia 13 e às 0,25, 0,50, 0,75, 1, 2, 4, 8, 12, 24, 48 e 72 h após a remoção de STDB 20		
	STDB 5	STDB 10	STDB 20		
Idosos	Aplicado	Aplicado	Aplicado		
Hipertenso: Avaliação	STDB 5	STDB 10	STDB 20		
Idosos Saudáveis: Avaliação	STDB 5	STDB 10	STDB 20		
Jovens Saudáveis: Avaliação	STDB 5	STDB 10	STDB 20		
			acompanhamento		
			acompanhamento		
			acompanhamento		
	Dia 0	Dia 3	Dia 6	Dia 13	Dia 17
0, 23 e 47 h após aplicação de STDB 5 e STDB 10	0, 23, 47, 71, 95, 119 e 143 h após a aplicação de STDB 20			0,25, 0,50 0,75, 1, 2, 4, 8, 12, 24, 48 e 72 h após remoção de STDB 20	

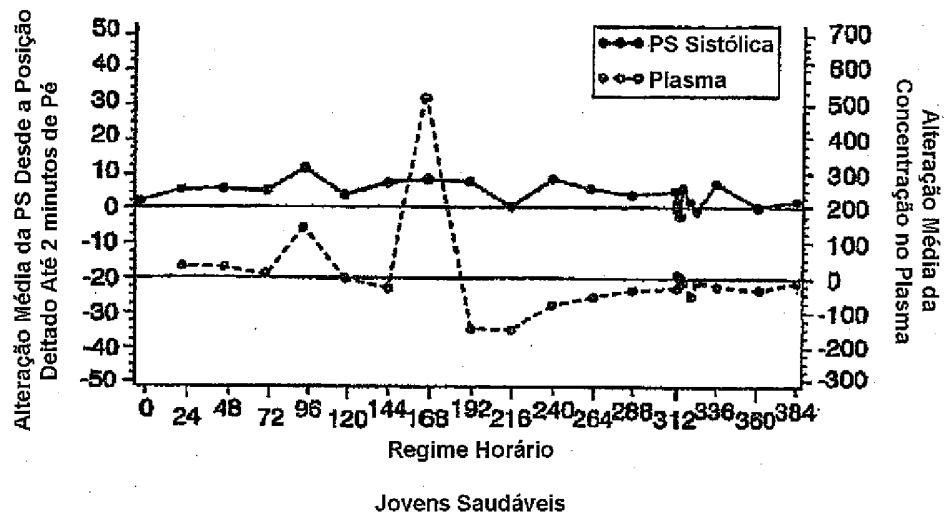
## FIGURA 1



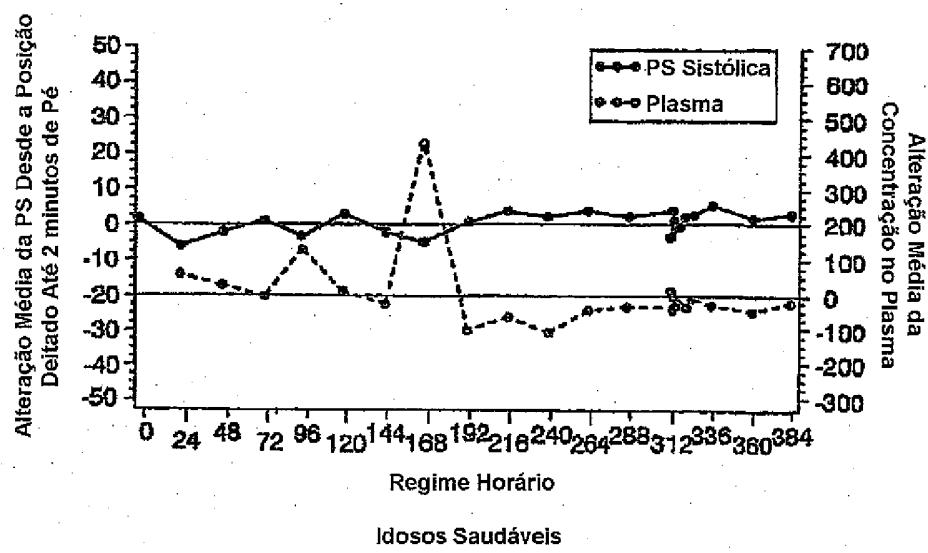
**FIGURA 2**



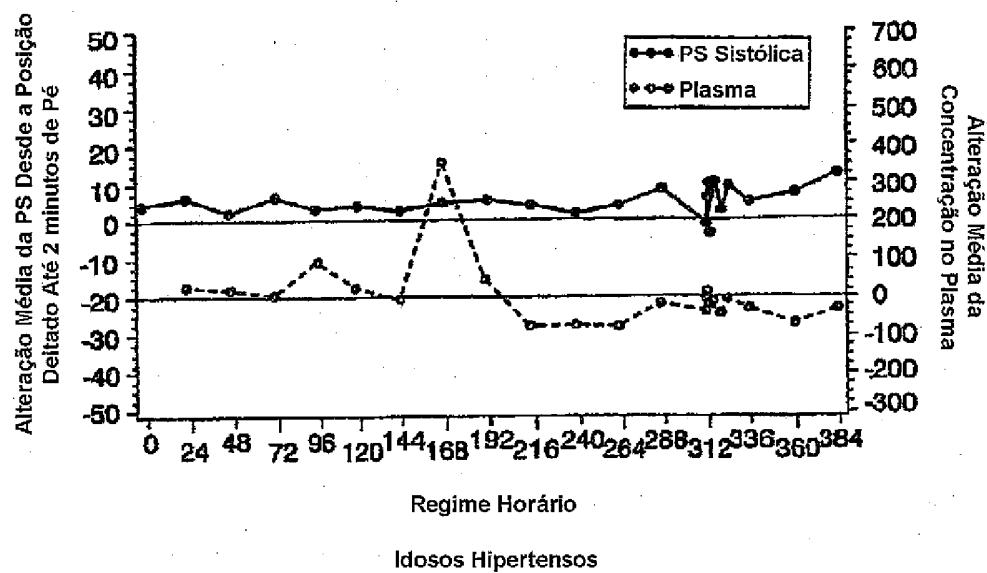
**FIGURA 3**



**FIGURA 4A**

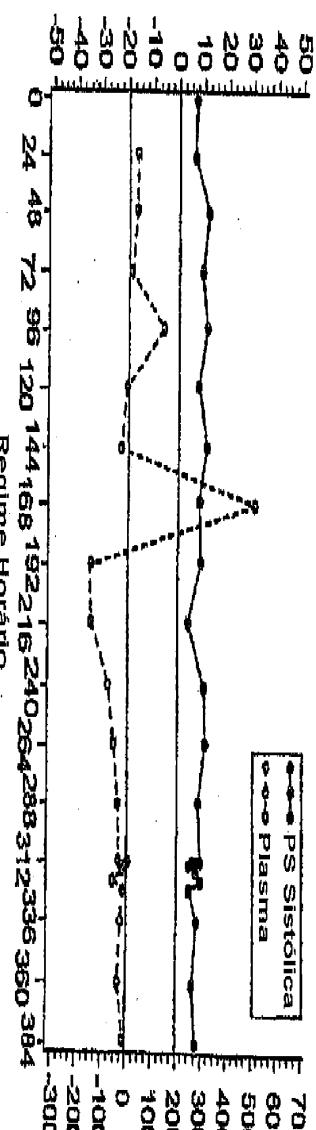


**FIGURA 4B**



**FIGURA 4C**

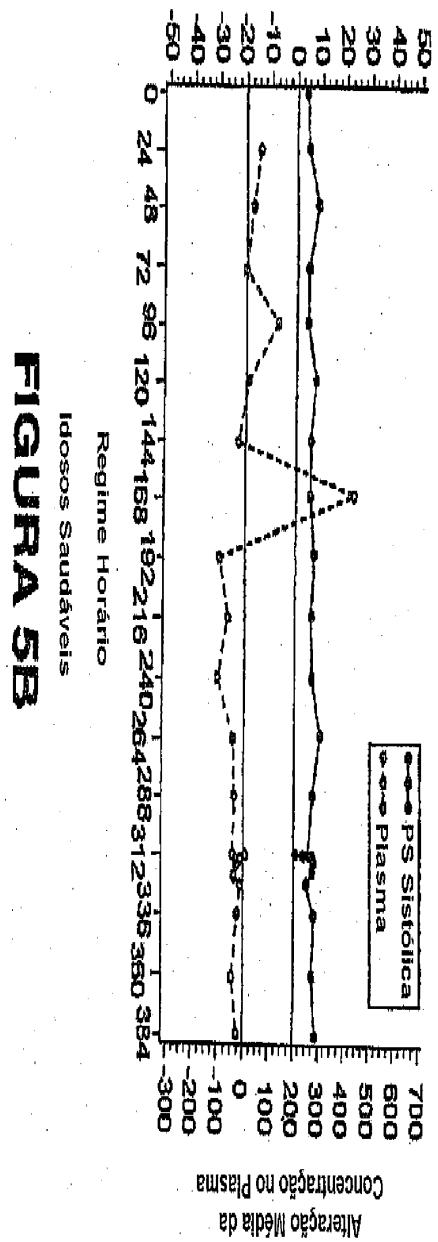
Alteração Média da PS Desde a Posição  
Deitado Até 2 minutos de Pé



**FIGURA 5A**

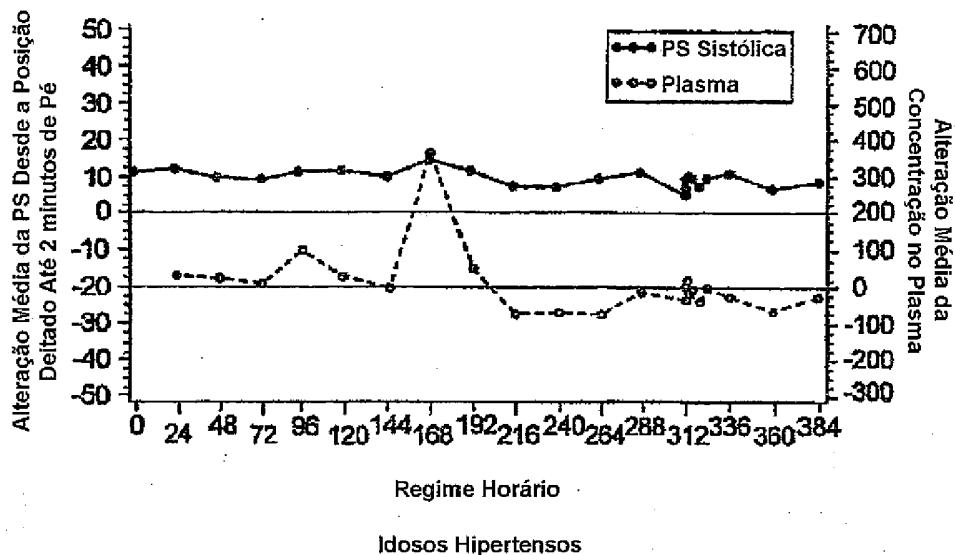
Jovens Saudáveis

Alteração Média da PS Desde a Posição  
Deitado Até 2 minutos de Pé

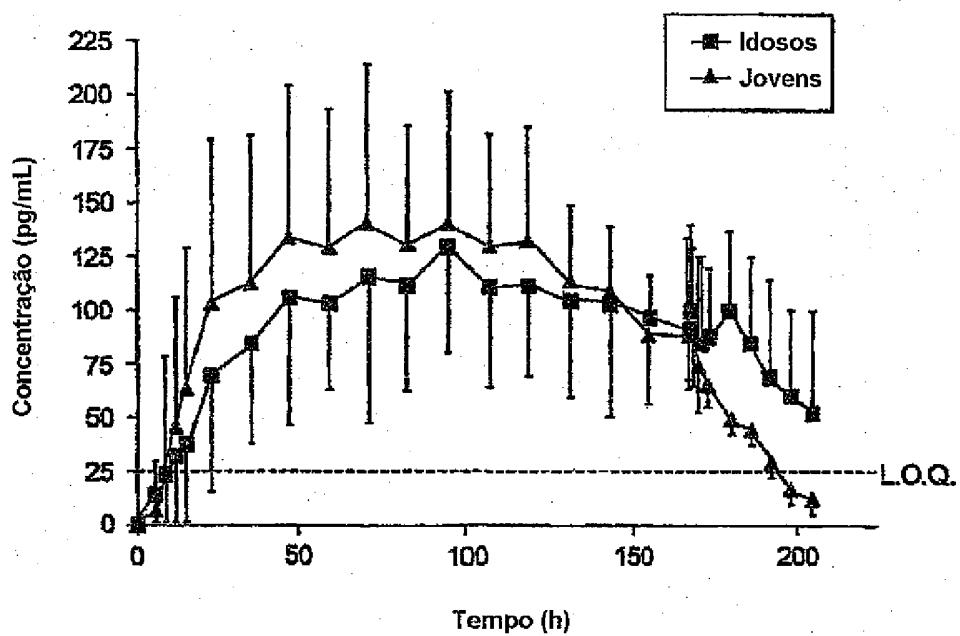


**FIGURA 5B**

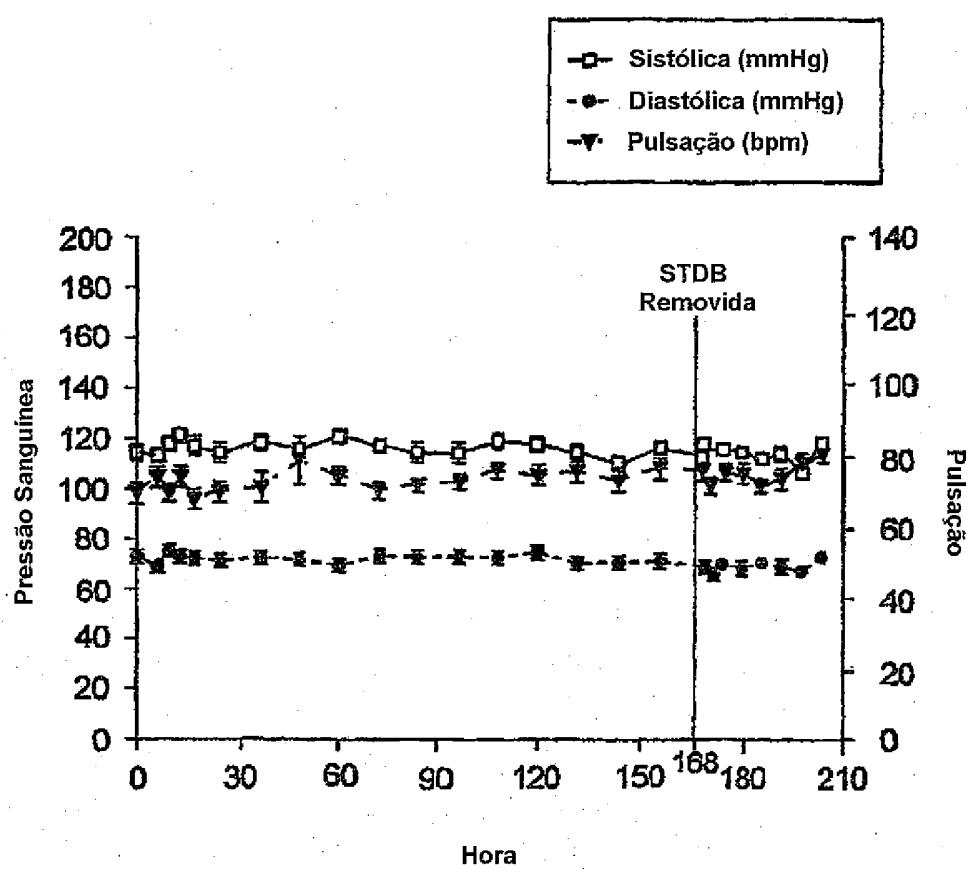
Idosos Saudáveis



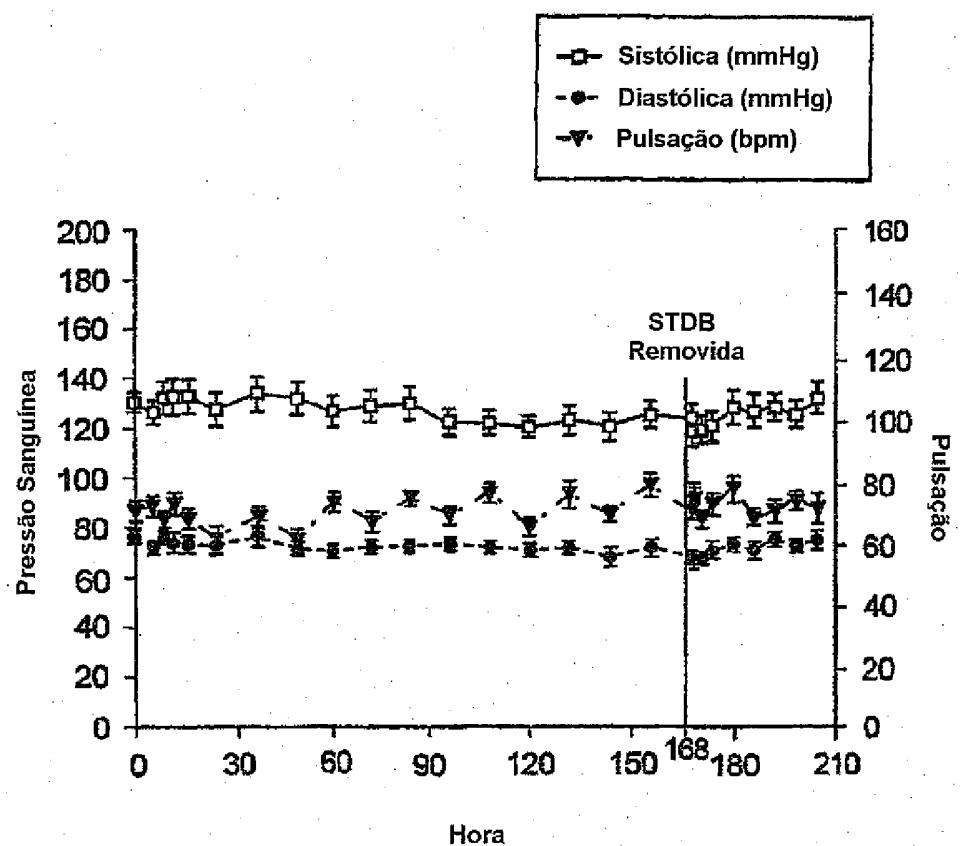
**FIGURA 5C**



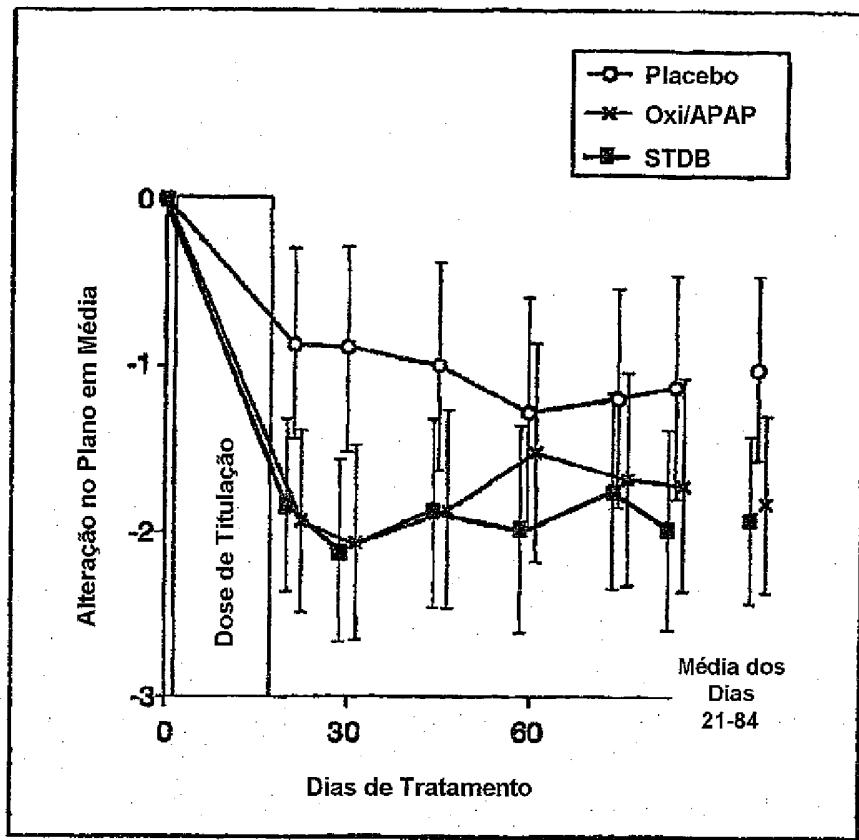
**FIGURA 6**



**FIGURA 7**



**FIGURA 8**



**FIGURA 9A**

		Dia 21	Dia 30	Dia 45	Dia 60	Dia 75	Dia 84	21-84 RM
Placebo	Média de EQ ± DPM	-0,87 ± 0,41	-1,00 ± 0,42	-1,00 ± 0,42	-1,28 ± 0,46	-1,19 ± 0,44	-1,12 ± 0,45	-1,01 ± 0,37
N = 45	N com dados	34	23	22	18	18	18	45
Oxi/APAP	Média de EQ ± DPM	-1,94 ± 0,37	-2,07 ± 0,39	-1,87 ± 0,4	-1,52 ± 0,44	-1,68 ± 0,43	-1,71 ± 0,43	-1,82 ± 0,36
	N com dados	31	32	29	29	28	27	42
	Pares vs Placebo	P=0,015	P=0,013	ns	ns	ns	ns	ns
STDB	Média de EQ ± DPM	-1,85 ± 0,35	-2,12 ± 0,37	-1,88 ± 0,38	-1,99 ± 0,42	-1,75 ± 0,4	-1,96 ± 0,41	-1,92 ± 0,34
	N com dados	33	29	25	23	21	22	46
	Pares vs Placebo	P=0,025	P=0,0093	ns	ns	ns	ns	P=0,035

Médias dos mínimos quadrados (MQ) – corrigidas por SAS Proc Mixed para a dor inicial, centro e experiências com opióides.

A barra indica o tempo da dose de titulação: os pacientes com STDB começaram com STDB 5 e uma dose titulada no 7º dia e/ou no 14º dia.

N = ao número de pacientes com dados nessa visita; N para LOCF = N para o fim do grupo de tratamento e foi consistente ao longo do tempo.

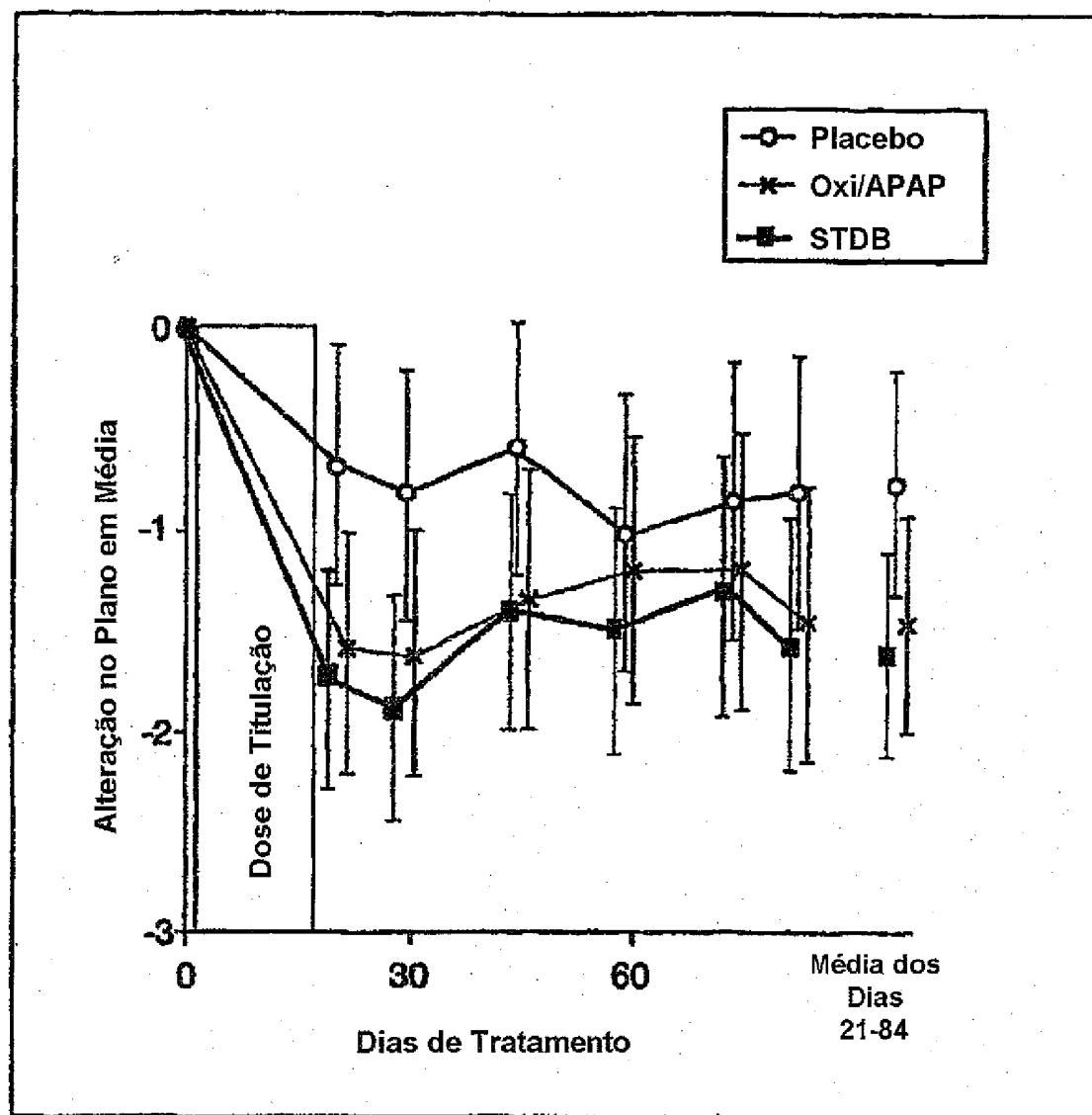
As barras em cada dado avaliado indicam ± 1,5 DPM.

21-84 RM calculados por via de uma análise de repetição das medidas de todos os dados disponíveis desde os dias 21-84 utilizando o SAS Proc Mixed.

Pares vs Placebo – resultados da comparação com placebo utilizando SAS Proc Mixed.

ns = diferença nos resultados não significativa sob o ponto de vista estatístico.

## FIGURA 9B



**FIGURA 10A**

		Dia 21	Dia 30	Dia 45	Dia 60	Dia 75	Dia 84	21-84 RM
Placebo	Média de EQ ± DPM	-0,71 ± 0,4	-0,85 ± 0,42	-0,62 ± 0,43	-1,05 ± 0,45	-0,89 ± 0,47	-0,85 ± 0,46	-0,80 ± 0,38
N = 45	N com dados	34	23	21	18	18	18	45
Oxi/APAP	Média de EQ ± DPM	-1,64 ± 0,4	-1,65 ± 0,41	-1,37 ± 0,43	-1,24 ± 0,45	-1,24 ± 0,46	-1,50 ± 0,46	-1,53 ± 0,37
N = 42	N com dados	31	32	29	29	28	27	42
	Pares vs Placebo	<i>P</i> =0,049	ns	ns	ns	ns	ns	ns
STDB	Média de EQ ± DPM	-1,76 ± 0,37	-1,91 ± 0,38	-1,43 ± 0,39	-1,53 ± 0,41	-1,32 ± 0,43	-1,61 ± 0,42	-1,65 ± 0,34
N = 46	N com dados	33	29	25	23	21	22	46
	Pares vs Placebo	<i>P</i> =0,025	<i>P</i> =0,0093	ns	ns	ns	ns	<i>P</i> =0,045

Médias dos mínimos quadrados (MQ) – corrigidas por SAS Proc Mixed para a dor inicial, centro e experiências com opióides.

A barra indica o tempo da dose de titulação: os pacientes com STDB começaram com STDB 5 e uma dose titulada no 7º dia e/ou no 14º dia.

*N* = ao número de pacientes com dados nessa visita; *N* para LOCF = *N* para o fim do grupo de tratamento e foi consistente ao longo do tempo.

As barras em cada dado avaliado indicam ± 1,5 DPM.

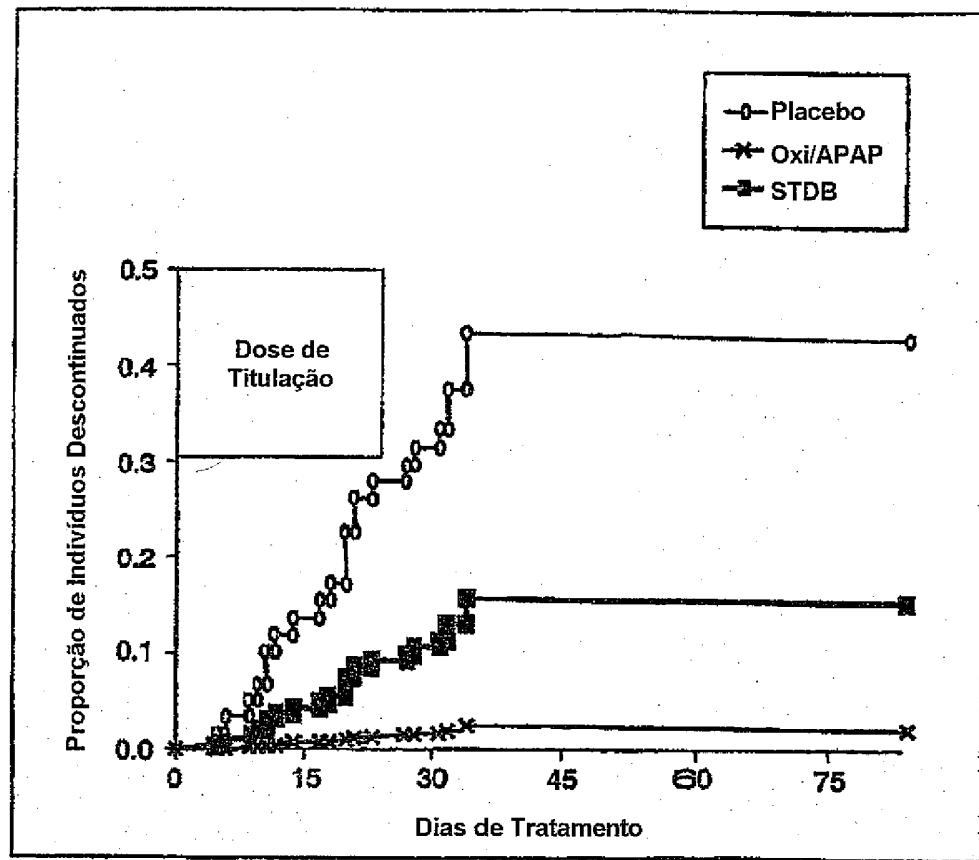
21-84 RM calculados por via de uma análise de repetição das medidas de todos os dados disponíveis desde os dias 21-84 utilizando o SAS Proc Mixed.

Pares vs Placebo – resultados da comparação com placebo utilizando SAS Proc Mixed.

ns = diferença nos resultados não significativa sob o ponto de vista estatístico (*P*>0,05).

A negrito indicam-se os resultados estatísticos.

## FIGURA 10B



**FIGURA 11A**

	Dia 0	Dia 21	Dia 30	Dia 45	Dia 60	Dia 75	Dia 84	Dias 0-84	Pares vs Placebo
<b>Placebo (N = 45)</b>									
Proporção de descontinuação	0,000	0,260	0,315	0,435	0,435	0,435	0,435	-	<i>p</i> =0,002
Número (no início do intervalo)	48	29	26	22	19	19	18	-	
Desistência por falta de eficácia	--	10	3	3	0	0	0	16	
Recenciado (total)								11	
<b>Oxi/APAP (N = 13)</b>									
Proporção de descontinuação	0,000	0,013	0,016	0,024	0,024	0,024	0,024	-	<i>p</i> =0,002
Número (no início do intervalo)	43	32	32	29	29	28	28	-	
Desistência por falta de eficácia	--	0	0	1	0	0	0	1	
Recenciado (total)	--	11	0	2	0	1	1	15	
<b>Oxi/APAP (N = 13)</b>									
Proporção de descontinuação	0,000	0,066	0,107	0,157	0,157	0,157	0,157	-	<i>p</i> =0,011
Número (no início do intervalo)	46	32	29	25	25	22	22	-	
Desistência por falta de eficácia	--	5	0	2	2	0	0	7	
Recenciado (total)	--	9	3	2	2	1	0	17	

O modelo dos problemas proporcionais utilizando o processo SAS PHREG com a correção da co-variante para o centro e a experiência com opióides.

A barra indica o tempo da dose de titulação: todos os pacientes com STDB começaram com STDB 5 e uma dose de titulação no 7º dia e/ou no 14º dia.

ns = diferença nos resultados não significativa sob o ponto de vista estatístico ( $P>0,05$ ).

A negrito indicam-se os resultados estatísticos.

## FIGURA 11B