

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

(22) Data de pedido: <b>2008.02.15</b>	(73) Titular(es): <b>RB PHARMACEUTICALS LIMITED</b> <b>103-105 BATH ROAD, SLOUGH BERKSHIRE,</b> <b>SL1 3UH</b> <b>GB</b>
(30) Prioridade(s): <b>2007.03.01 GB 0703933</b>	
(43) Data de publicação do pedido: <b>2009.11.11</b>	(72) Inventor(es): <b>CHRISTOPHER BOURNE CHAPLEO</b> <b>GB</b> <b>NEIL HYDE</b> <b>GB</b>
(45) Data e BPI da concessão: <b>2014.04.09</b> <b>133/2014</b>	(74) Mandatário: <b>MANUEL ANTÓNIO DURÃES DA CONCEIÇÃO ROCHA</b> <b>AV LIBERDADE, Nº. 69 - 3º D 1250-148 LISBOA</b> <b>PT</b>

(54) Epígrafe: **COMPOSIÇÕES MEDICINAIS MELHORADAS QUE COMPREENDEM BUPRENORFINA E NALMEFENO**

(57) Resumo:

UMA COMPOSIÇÃO ANALGÉSICA, NUMA FORMA DE DOSAGEM UNITÁRIA PARENTÉRICA OU NUMA FORMA DE DOSAGEM UNITÁRIA ADEQUADA PARA ADMINISTRAÇÃO ATRAVÉS DA DERME OU DA MUCOSA, QUE COMPREENDE BUPRENORFINA E UMA QUANTIDADE DE NALMEFENO TAL QUE A RAZÃO EM PESO DE BUPRENORFINA PARA NALMEFENO ADMINISTRADA A OU QUE ATINGE O PLASMA DE UM DOENTE ESTÁ NO INTERVALO DE 22,6:1 ATÉ 40:1. A AÇÃO ANALGÉSICA DA BUPRENORFINA É POTENCIADA PELA BAIXA DOSE DE NALMEFENO. SÃO TAMBÉM PROVIDENCIADOS UM MÉTODO DE TRATAMENTO DA DOR E A UTILIZAÇÃO DE NALMEFENO E BUPRENORFINA PARA O FABRICO DE UM MEDICAMENTO.

**RESUMO****"COMPOSIÇÕES MEDICINAIS MELHORADAS QUE COMPREENDEM  
BUPRENORFINA E NALMEFENO"**

Uma composição analgésica, numa forma de dosagem unitária parentérica ou numa forma de dosagem unitária adequada para administração através da derme ou da mucosa, que compreende buprenorfina e uma quantidade de nalmeveno tal que a razão em peso de buprenorfina para nalmeveno administrada a ou que atinge o plasma de um doente está no intervalo de 22,6:1 até 40:1. A ação analgésica da buprenorfina é potenciada pela baixa dose de nalmeveno. São também providenciados um método de tratamento da dor e a utilização de nalmeveno e buprenorfina para o fabrico de um medicamento.

## **DESCRIÇÃO**

### **"COMPOSIÇÕES MEDICINAIS MELHORADAS QUE COMPREENDEM BUPRENORFINA E A NALTREXONA"**

A presente invenção relaciona-se com composições medicinais que contêm buprenorfina em combinação com nalmeveno, bem como com a sua utilização no fabrico de tais composições e na prática clínica, como analgésicos.

Enquanto que os opióides são particularmente eficazes na gestão de dor moderada a grave, a sua utilização está limitada por efeitos adversos desagradáveis e potencialmente perigosos. Tais efeitos adversos podem incluir sedação, depressão respiratória, náuseas e problemas gastrointestinais. Assim, têm sido feitos esforços para minimizar os efeitos adversos.

Existem muitos opióides e alguns produzem efeitos adversos mais significativos do que outros. Consequentemente, a seleção cuidadosa do opióide empregue numa composição analgésica poderá por ela própria reduzir a incidência e gravidade de efeitos adversos. Um opióide particularmente apropriado é a buprenorfina que mostrou possuir tanto propriedades agonistas (do tipo morfina) como antagonistas sem produzir dependência física significativa.

A buprenorfina (Designação Comum Internacional para N-ciclopropilmetil-7[alfa]-[1-(S)-hidroxi-1,2,2-trimetilpropil]6,14-endoetano-6,7,8,14-tetrahidronororipavina) é um analgésico agonista parcial opiáceo potente, sem os efeitos psicotomiméticos encontrados noutros analgésicos opiáceos. No entanto, a buprenorfina tem efeitos secundários típicos dos agonistas opiáceos tais como náuseas e vômitos, obstipação e depressão respiratória em alguns doentes, embora exista um limite para os seus efeitos na depressão respiratória como uma consequência direta das suas propriedades agonistas parciais.

Foram também feitas tentativas para aumentar o efeito analgésico de opióides enquanto se minimiza a incidência e a gravidade de efeitos adversos através da combinação do tratamento opióide com outros fármacos.

Uma abordagem é a adição de um analgésico não opióide ao tratamento opióide. O raciocínio aqui é que deverão ser necessários níveis de opióide inferiores para se atingir a antinocicepção e conseqüentemente deverá haver uma redução de efeitos adversos.

Outra abordagem é a coadministração de um agonista de opióide e doses baixas de um antagonista de opióides. Um tal antagonista opióide, é o nalmeveno (Designação Comum Internacional para (5)-17-(ciclopropilmetil)-4,5-epoxi-6-metileno-morfinan-3,14-diol.

Em EP 1242087A é revelado que as formas de dosagem parentérica e sublingual de buprenorfina são potenciadas e reforçadas por baixas doses de nalmefeno. Com base em testes com ratos, é indicada uma razão em peso adequada de buprenorfina para nalmefeno de 12,5:1 até 22,5:1, preferencialmente, 15:1 até 20:1.

Os estudos em seres humanos foram agora levados a cabo e geraram novas descobertas para o uso combinado de buprenorfina, como agonista opióide, e nalmefeno, como antagonista opióide. Estas novas descobertas estendem a nossa compreensão das doses terapêuticas que darão efetiva analgesia em seres humanos.

De acordo com um primeiro aspeto da presente invenção é providenciada uma composição analgésica, na forma de dosagem unitária parentérica ou numa forma de dosagem unitária apropriada para administração através da mucosa ou derme, a composição compreendendo buprenorfina e uma quantidade de nalmefeno tal que a razão em peso de buprenorfina para nalmefeno administrada a ou que atinge o plasma de um doente está no intervalo de 22,6:1 até 40:1, em que a quantidade de buprenorfina na forma de dosagem unitária é desde 10 µg até 1 mg.

Acredita-se que a ação analgésica da buprenorfina é potenciada pelo nível relativamente pequeno de nalmefeno.

Entender-se-á que os termos buprenorfina e nalmeveno, como utilizados aqui pretendem abranger compostos farmacêuticos simples relacionados, tais como ésteres, bases e sais, por exemplo sais de adição de ácido. Os sais particularmente preferidos são os cloridratos. Contudo, as razões e pesos referidos aqui referem-se a buprenorfina e nalmeveno, *per se*, não a sais, bases ou ésteres.

O termo parentérico, pretende abranger a administração das composições por qualquer outra via que não através do trato digestivo.

O termo mucosa ou mucósico pretende a abranger qualquer membrana mucosa e inclui mucosa oral, mucosa rectal, mucosa vaginal e mucosa nasal. O termo dérmico denota pele não mucosa.

A administração poderá demorar alguns minutos. Preferencialmente realiza-se durante um período de pelo menos um minuto, preferencialmente de pelo menos dois minutos, preferencialmente de pelo menos três minutos. Preferencialmente ocorre durante um período de até 10 minutos, preferencialmente até sete minutos, preferencialmente até cinco minutos.

A forma de dosagem unitária para administração transdérmica ou transmucosa poderá, por exemplo, ser um comprimido, película, pulverizador, adesivo, composição para se esfregar ou pastilha. A administração, que será descrita

adicionalmente no segundo aspeto, poderá compreender a administração de um medicamento que compreende buprenorfina e nalmeveno, preferencialmente numa tal forma.

A administração transdérmica poderá abranger qualquer modo de administração através da derme. A administração transmucosa poderá abranger qualquer modo de administração através da mucosa, e os locais de administração poderão incluir, por exemplo, a mucosa vaginal e rectal e, preferencialmente, a mucosa da cavidade oral-nasal, por exemplo nasal, da garganta, bucal e, locais sublinguais. A administração nasal e sublingual é especialmente preferida.

Preferencialmente, a razão definida de buprenorfina para nalmeveno é alcançada em 60 minutos após a administração, aqui significa nos 60 minutos após a administração estar completada, isto é, preferencialmente em alguma altura nos 60 minutos após a administração estar completada, a razão de fármaco definida no plasma é atingida.

As composições preferidas compreendem buprenorfina e nalmeveno tal que a razão em peso de buprenorfina para nalmeveno administrada a, ou atingindo o plasma do doente seja pelo menos,  $X:1$  ( $X$  até 1) em que  $X$  é 23, preferencialmente 24, preferencialmente 25.

As composições preferidas compreendem buprenorfina e nalmeveno tal que a razão em peso de buprenorfina para nalmeveno administrada a, ou atingindo o plasma do doente

não seja maior do que Y:1 (Y até 1), em que Y é 36, preferencialmente 32, preferencialmente 30.

Surpreendentemente, foi descoberto que mesmo nos baixos níveis de nalmeveno para buprenorfina empregues na presente invenção o nalmeveno é capaz de potenciar a ação agonista da buprenorfina. Adicionalmente, através da utilização de nalmeveno os efeitos adversos e/ou o uso indevido de buprenorfina podem ser minimizados. Uma descoberta surpreendente é que razões de buprenorfina para nalmeveno de 25:1 ou maiores, por exemplo 30:1 são particularmente eficazes.

A composição poderá compreender uma forma de dosagem unitária parentérica e a razão de buprenorfina para nalmeveno na composição parentérica poderá ser substancialmente a mesma que aquela produzida no plasma de um doente após a administração. Assim, a forma de dosagem parentérica poderá conter buprenorfina e nalmeveno em qualquer uma das razões em peso indicadas acima para as razões em peso no plasma.

Num ser humano, como indicado em EP 1242087B, dosagens de cerca de 40 µg de buprenorfina por quilograma de peso corporal são adequadamente necessárias para se obter alívio da dor satisfatório na ausência de potenciação. Assim, para pesos corporais típicos de 50 até 80 kg, a dosagem de buprenorfina deveria ser de 2 mg até 3,2 mg de buprenorfina por dia. Isto deveria ser convenientemente administrado como quatro doses unitárias.



As quantidades de buprenorfina que são requeridas para serem eficazes nas composições da invenção são inferiores às quantidades que são requeridas para serem eficazes na ausência dos efeitos de potenciação de nalmeveno.

De modo importante quando doses iguais de buprenorfina com e sem o efeito potenciador de nalmeveno são comparadas, a magnitude e a duração da analgesia alcançada pelas primeiras composições (*i.e.*, também contendo nalmeveno), aumentou acentuadamente. Por conseguinte, o mesmo desempenho analgésico pode ser alcançado com uma dose de buprenorfina inferior quando combinada com nalmeveno. Propõe-se que um efeito analgésico incrementado possa ser atingido e/ou possa ser usada uma concentração reduzida de buprenorfina, no ou através do intervalo terapêutico.

Adequadamente, as doses unitárias das composições da presente invenção (que contêm nalmeveno) contêm buprenorfina numa quantidade que é inferior à requerida para se obter o correspondente alívio da dor numa dose unitária de buprenorfina sem nalmeveno.

Adequadamente, as composições da presente invenção compreendem pelo menos 10 µg de buprenorfina por dose unitária, preferencialmente pelo menos 15 µg, preferencialmente pelo menos 20 µg, preferencialmente pelo menos 30 µg, e mais preferencialmente pelo menos 40 µg.

Estes valores refletem o benefício da invenção em atingir analgesia em dosagens baixas.

Adequadamente, as composições da presente invenção contêm qualquer quantidade de buprenorfina, preferencialmente até 600  $\mu\text{g}$ , preferencialmente até 400  $\mu\text{g}$ , preferencialmente até 200  $\mu\text{g}$ , preferencialmente até 160  $\mu\text{g}$ , e mais preferencialmente até 100  $\mu\text{g}$ .

Adequadamente, de acordo com a presente invenção, a um doente são administrados pelo menos 0,25  $\mu\text{g}$  de buprenorfina por kg (de peso corporal) por 24 horas. Preferencialmente, a quantidade é pelo menos de 0,5  $\mu\text{g}$ , preferencialmente pelo menos 1  $\mu\text{g}$ , preferencialmente pelo menos 1,5  $\mu\text{g}$  e mais preferivelmente pelo menos 2  $\mu\text{g}$ .

Adequadamente, de acordo com a presente invenção, a um doente são administrados até 640  $\mu\text{g}$  de buprenorfina por kg de peso corporal por 24 horas. Preferencialmente, a quantidade é até 320  $\mu\text{g}$ , preferencialmente até 160  $\mu\text{g}$ , preferencialmente até 80  $\mu\text{g}$ , preferencialmente até 40  $\mu\text{g}$ , preferencialmente até 20  $\mu\text{g}$ , preferencialmente até 16  $\mu\text{g}$ , e preferencialmente até 12  $\mu\text{g}$ . Mais preferencialmente, a quantidade não é superior a 8  $\mu\text{g}$ .

Adequadamente através da utilização de composições da presente invenção, a quantidade de buprenorfina administrada a um doente com o propósito de conseguir alívio da dor é pelo menos 40  $\mu\text{g}$  por 24 horas,

preferencialmente pelo menos 60  $\mu\text{g}$ , preferencialmente pelo menos 80  $\mu\text{g}$ , preferencialmente pelo menos 120  $\mu\text{g}$ , e mais preferencialmente pelo menos 160  $\mu\text{g}$ .

Adequadamente através da utilização de composições da presente invenção, a quantidade de buprenorfina administrada a um doente com o propósito de conseguir alívio da dor é até 1 mg, preferencialmente até 800  $\mu\text{g}$ , preferencialmente até 600  $\mu\text{g}$ , preferencialmente até 400  $\mu\text{g}$ , preferencialmente até 200  $\mu\text{g}$ , preferencialmente até 160  $\mu\text{g}$ , preferencialmente até 100  $\mu\text{g}$ .

Apropriadamente, uma composição que contém nalmeveno compreende de 0,4 até 24  $\mu\text{g}$  de nalmeveno por dose unitária, preferencialmente 0,6 até 12  $\mu\text{g}$ , mais preferencialmente de 0,8 até 6  $\mu\text{g}$ .

Apropriadamente, a quantidade de nalmeveno administrada está entre 0,01 e 0,8  $\mu\text{g}$  por kg de peso corporal por 24 horas. Preferencialmente, a quantidade é pelo menos 0,02  $\mu\text{g}$ , preferencialmente pelo menos 0,03  $\mu\text{g}$ . Preferencialmente, a quantidade não é superior a 0,4  $\mu\text{g}$ , preferencialmente não superior a 0,4  $\mu\text{g}$ , preferencialmente não superior a 0,05  $\mu\text{g}$ . Preferencialmente não é superior a 0,04  $\mu\text{g}$ .

Apropriadamente, a quantidade de nalmeveno administrada está no intervalo de 1  $\mu\text{g}$  até 80  $\mu\text{g}$  por 24 horas,

preferencialmente 2 até 36  $\mu\text{g}$ , preferencialmente 3 até 20  $\mu\text{g}$ , preferivelmente 4 até 10  $\mu\text{g}$ .

As referências acima para as quantidades de compostos que poderão ser administradas a um doente são com referência a um doente adulto.

Quaisquer que sejam as quantidades absolutas de buprenorfina e nalmeveno administradas, a(s) definição(ões) aqui indicada(s) da razão de buprenorfina para nalmeveno deve(m) ser satisfeita(s).

É preferível formular as composições em formas de dosagem unitárias, i.e., unidades fisicamente discretas que contêm as quantidades apropriadas de buprenorfina e nalmeveno, juntamente com diluentes e/ou veículos farmacologicamente aceitáveis. Tais formas de dosagem unitárias para administração parentérica são apropriadas na forma de ampolas. Para administração através da mucosa poderá por exemplo ser na forma de comprimidos sublinguais, películas ou pastilhas.

As composições da invenção poderão conter um sistema tampão, por exemplo um ácido orgânico e um seu sal, tal como ácido cítrico e citrato de sódio.

As composições na forma de formas de dosagem sublinguais contêm apropriadamente excipientes solúveis selecionados a partir de materiais, tais como lactose, manitol, dextrose,

sacarose ou suas misturas. Contêm também apropriadamente agentes de granulação e desintegração selecionados a partir de materiais tais como amido, agentes aglomerantes tais como povidona ou hidroxipropilmetilcelulose e agentes lubrificantes tais como estearato de magnésio.

As composições destinadas a administração parentérica poderão compreender uma solução isotónica de buprenorfina e nalmeveno em água esterilizada. Convenientemente, a solução poderá ser tornada isotónica pelo uso de dextrose e esterilizada em autoclave ou por filtração através de um filtro de membrana. As composições poderão ser administradas intramuscularmente, intradermicamente, intraperitonealmente, intravenosamente, intra-arterialmente, subcutaneamente ou por via epidural.

As composições para administração parentérica, ou para administração através da mucosa, tal como por administração sublingual, como detalhado acima, poderão ser preparadas por meio de técnicas de fabrico que são bem conhecidas daqueles peritos na técnica.

De acordo com um terceiro aspeto da presente invenção é providenciado o uso de buprenorfina e nalmeveno no fabrico de um medicamento para o tratamento da dor, em que a buprenorfina e o nalmeveno são utilizados numa quantidade tal que o medicamento é administrado a um doente, ou atinge o plasma de um doente, numa razão em peso no intervalo de 22,6:1 até 40:1.

Apropriadamente este aspeto compreende a utilização de buprenorfina e nalmeveno no fabrico de um medicamento para o tratamento de dor, em que buprenorfina é usada pelo seu efeito analgésico, mas a um nível inferior ao que seria necessário para um dado efeito analgésico contra uma determinada dor num dado doente, na ausência de nalmeveno. Assim, o nalmeveno potencia o efeito analgésico da buprenorfina. Adicionalmente, torna o medicamento menos atraente para os adictos em fármacos.

A utilização de buprenorfina e de nalmeveno no fabrico de um medicamento de acordo com o terceiro aspeto poderá compreender qualquer característica como descrito em relação ao primeiro ou ao segundo aspeto.

Adequadamente, a utilização de buprenorfina e de nalmeveno no fabrico de um medicamento compreende o fabrico de um medicamento que compreende uma composição de acordo com o primeiro aspeto. No entanto, a utilização de buprenorfina e de nalmeveno no fabrico de um medicamento que possui duas unidades de dosagem, contendo buprenorfina e nalmeveno respetivamente, não está excluída.

A presente invenção será agora ilustrada por meio de exemplo com referência aos desenhos anexos, em que:

A Figura 1 compreende gráficos que mostram a tolerância à dor para a buprenorfina e combinações com nalmeveno; e

A Figura 2 compreende gráficos comparativos.

## Métodos

### Teste nociceptivo

Foi utilizado o teste de exposição ao frio (CP) para avaliar a antinocicepção de buprenorfina e combinações de buprenorfina e nalmeveno ou nalmeveno. As formas do composto foram buprenorfina HCl e nalmeveno HCl di-hidratado. O teste CP utilizou dois recipientes cilíndricos de plástico, um dos quais foi cheio com água morna e o outro com uma combinação de água e gelo picado para atingir uma consistência "lamacenta". O sujeito submergiu o antebraço não dominante e a mão na água morna durante exatamente 2 minutos. A 1 minuto e 45 segundos foi inflada uma braçadeira de pressão arterial no braço imerso até uma pressão de 20 mm Hg abaixo da pressão sanguínea diastólica. A braçadeira de pressão arterial minimizou o papel do fluxo sanguíneo para determinar a reação ao frio. Exatamente aos 2 minutos, o antebraço foi transferido do banho de água quente para o banho de água fria. Os olhos do sujeito foram tapados durante todo o procedimento para minimizar a distração e sugestões durante o tempo. Após a imersão do membro no banho de água fria, aos sujeitos foi solicitado para indicar quando experimentaram pela primeira vez dor

(limiar de dor, CPTHR), seguidamente, solicitado para deixar o seu braço submerso até não poderem tolerar a dor (tolerância à dor, CPTOL). O limiar de dor e os tempos de tolerância foram registrados em segundos desde a imersão em água fria. Foi imposto um corte não revelado de 180 segundos, tempo após o qual a tolerância à dor já não pôde ser avaliada com precisão, devido à dormência. A tolerância à dor (CPTOL) é o parâmetro de resposta à dor relatado nas investigações presentes.

Para os testes presentes, o teste nociceptivo foi realizado no mesmo ambiente, com o mínimo ruído de fundo, vozes audíveis e nenhum relógio com tique-taque audível. A temperatura ambiente e a iluminação foram consistentes. Em nenhum momento o experimentador discutiu com o sujeito o seu desempenho no teste; ou respondeu a quaisquer questões relacionadas com o tempo de tolerância à dor médio ou quaisquer resultados anteriores.

### Rastreio

Antes do teste, os sujeitos foram selecionados de acordo com os critérios de inclusão e exclusão com base em fatores tais como estados médicos anteriores e abuso de fármacos.

### Procedimento de Teste

Os sujeitos apropriadamente selecionados foram testados de acordo com o seguinte procedimento. Os sujeitos



providenciaram uma amostra de urina no momento da chegada no dia do teste, que foi testada relativamente a consumo de drogas (opiáceos, canabinóides, benzodiazepinas e aminas simpatomiméticas) e, para sujeitos femininos, gravidez. Um catéter venoso permanente de calibre 22 foi inserido na veia do antebraço melhor disponível em cada braço (acima da linha de imersão CP para o braço não dominante). A cada catéter foi anexado um adaptador *luer lock* macho no local da injeção. Foi usado um catéter para colheita de sangue durante todo o dia de teste, e o outro para infusões. O participante foi seguidamente ligado a um monitor, o qual foi ajustado para monitorizar continuamente os parâmetros fisiológicos durante a duração da sessão de teste.

Em cada dia de teste, os sujeitos receberam uma infusão salina intravenosa não mascarada de 30 minutos, seguida de uma ou mais infusões de fármaco (ou placebo) de 30 minutos. A finalidade da infusão salina inicial foi dupla: estabelecer se quaisquer mudanças na dor ou parâmetros fisiológicos ocorrem como resposta ao próprio processo de infusão, e assegurar que não havia qualquer obstrução no acesso venoso através do catéter e que a bomba de infusão estava a operar corretamente.

As infusões foram administradas utilizando uma Bomba de Seringa. Os fármacos e o soro fisiológico foram preparados em seringas de Plastipak BD de 30 mL. As infusões foram realizadas com um caudal de 20 mL por hora durante 30 minutos. Cada seringa foi anexada a um conjunto de extensão

de volume mínimo (tubo de 150 centímetros, *luer lock* fêmea, *luer lock* macho, 0,5 mL/ 30 cm). O *luer lock* macho foi anexado a uma cânula com alavanca de bloqueio. O conjunto de extensão foi preparado com o fármaco/soro fisiológico, e inserido no local de injeção. Em estudos de razão de buprenorfina : antagonista, BUP e antagonista, foram administrados simultaneamente. Para a infusão simultânea de dois fármacos (via uma cânula), um conjunto de extensão do catéter de tipo Y com dois locais de injeção foi ligado ao catéter, e as cânulas de bloqueio da alavanca (ligados através do conjunto de extensão de volume mínimo a cada seringa) foram inseridos em cada um dos locais de injeção.

As sessões de teste foram realizadas em numerosas ocasiões ao longo de cada dia de teste. Cada sessão de testes consistiu nas seguintes medidas na ordem listada: registo de náuseas e sedação, colheita de amostra de sangue, registo dos parâmetros fisiológicos (pulso, saturação de oxigénio e pressão arterial), conclusão do teste nociceptivo (conforme detalhado acima), e registo da respiração (respirações por minuto contadas durante um minuto completo durante a componente água quente do CP).

As sessões de teste foram conduzidas com intervalos estabelecidos ao longo de cada dia de teste. Estes foram como se segue: 1. Antes do início das infusões; 2. Vinte minutos após o início da infusão de soro fisiológico de 30 minutos; 3. Vinte minutos após o início da infusão de fármaco de 30 minutos; e cada hora, após a cessação da

(última) infusão de fármaco. Isto é referido como o período de lavagem. O objetivo de conduzir a sessão de testes 20 minutos após o início de cada infusão de 30 minutos foi para dar tempo para o teste ser concluído antes de se iniciar a subsequente infusão.

### Comparação de resultados

Uma vez que os valores de linha de base foram diferentes entre os estados, os dados de CPTOL foram expressos como a percentagem de variação da linha de base, a fim de comparar o efeito associado com diferentes combinações de fármacos. A resposta de cada um dos participantes em cada ponto de tempo para cada estado foi expressa como uma percentagem de alteração da resposta da linha de base de acordo com a equação abaixo. Os dados são expressos como a média ( $\pm$  MEP) destes valores em cada sessão de testes de pós-fármaco para cada estado.

$$\frac{\text{Latência após-fármaco} - \text{Latência da linha de base}}{\text{Latência da linha de base}} * 100$$

Isto providenciou um valor para a variação percentual de CPTOL.

### Exemplos

#### Exemplo 1

Quatro participantes Caucasianos saudáveis (2 do sexo masculino, 2 do sexo feminino) com idade variando desde 19 até 27 anos (média  $\pm$  MEP,  $21,7 \pm 1,8$  anos) foram incluídos no estudo. A média de peso corporal foi de 77,5 kg ( $\pm 9,1$ , intervalo 63-104 kg) e a média CPTOL na triagem foi de 38,7 segundos ( $\pm 5,6$ , intervalo de 25-52 segundos). Não houve diferenças significativas entre homens e mulheres em termos de idade ( $p = 0,277$ ) ou CPTOL na triagem ( $p = 0,974$ ).

Aos sujeitos foram administrados buprenorfina e nalmeveno numa razão de 25:1 por infusão IV com buprenorfina administrada a uma dose de 0,5  $\mu\text{g/kg}$  de peso corporal. Os resultados de CPTOL são apresentados na Figura 5. Não foram notados efeitos adversos que causem preocupação.

#### Exemplo 2 - comparativo

Como um exemplo comparativo foram administrados aos mesmos sujeitos do Exemplo 1, num dia diferente, buprenorfina e soro fisiológico (referido posteriormente como "apenas BUP") através de infusão IV. Foi novamente administrada buprenorfina a uma dose de 0,5  $\mu\text{g/kg}$  de peso corporal. Os resultados de CPTOL são apresentados na Figura 5.

#### Exemplo 3

Aos mesmos sujeitos do Exemplo 1 foram administrados, num dia diferente, buprenorfina e nalmeveno numa razão de 30:1 através de infusão IV com buprenorfina administrada a uma

dose de 0,5 µg/kg de peso corporal. Os resultados de CPTOL são apresentados na Figura 1. Não foram notados efeitos adversos que causem preocupação.

#### Comparação dos Exemplos 4-6

A alteração percentual para CPTOL a partir da linha de base foi calculada para os Exemplos 1, 2, e 3 e os resultados são apresentados na Figura 2. Poderá ser visto que houve um nítido benefício das combinações de buprenorfina e nalmeveno em comparação com a buprenorfina isoladamente.

#### Exemplo 7 - Composição parentérica de Buprenorfina / Nalmeveno

Foi preparada uma formulação parentérica possuindo a seguinte composição:

	mg/mL
Buprenorfina como sal de HCl	0,01
Nalmeveno como sal de HCl	0,004
Dextrose anidra	52,0
Ácido clorídrico	até pH 4,0
Água para injetáveis	até 1,0 mL

por dissolução de dextrose, cloridrato de buprenorfina e nalmeveno ou cloridrato de nalmeveno, nesta ordem com agitação, em cerca de 95% do volume do lote de água para injetáveis. A acidez da solução foi ajustada até pH 4,0 pela adição de ácido clorídrico 0,1 M, e a solução foi perfeita até ao volume com água para injetáveis. A solução

foi filtrada através de um filtro de membrana e transferida para ampolas de vidro esterilizadas de 2 mL, contendo 2 mL de solução. As ampolas foram seladas e o produto esterilizado em autoclave.

**REIVINDICAÇÕES**

1. Uma composição analgésica, na forma de dosagem unitária parentérica ou numa forma de dosagem unitária apropriada para administração através da mucosa ou da derme, a composição compreendendo buprenorfina e uma quantidade de nalmeveno tal que a razão em peso de buprenorfina para nalmeveno administrada a ou que atinge o plasma de um doente está no intervalo de 22,6:1 até 40:1, em que a quantidade de buprenorfina na forma de dosagem unitária é desde 10 µg até 1 mg.
2. Uma composição como reivindicado na reivindicação 1, em que a composição contém buprenorfina e nalmeveno numa razão de 23 a 36, preferivelmente 24 a 32, preferivelmente 25 a 30.
3. Utilização de buprenorfina e nalmeveno no fabrico de um medicamento para o tratamento da dor, em que a buprenorfina e o nalmeveno são usados numa quantidade tal que o medicamento é administrado a um doente a, ou atinge o plasma de um doente a, uma razão em peso no intervalo de: 22,6:1 até 40:1.
4. Uma utilização tal como reivindicado na reivindicação 3 em que a administração de buprenorfina está no intervalo de 0,25 até 640 µg por kg por 24 horas.

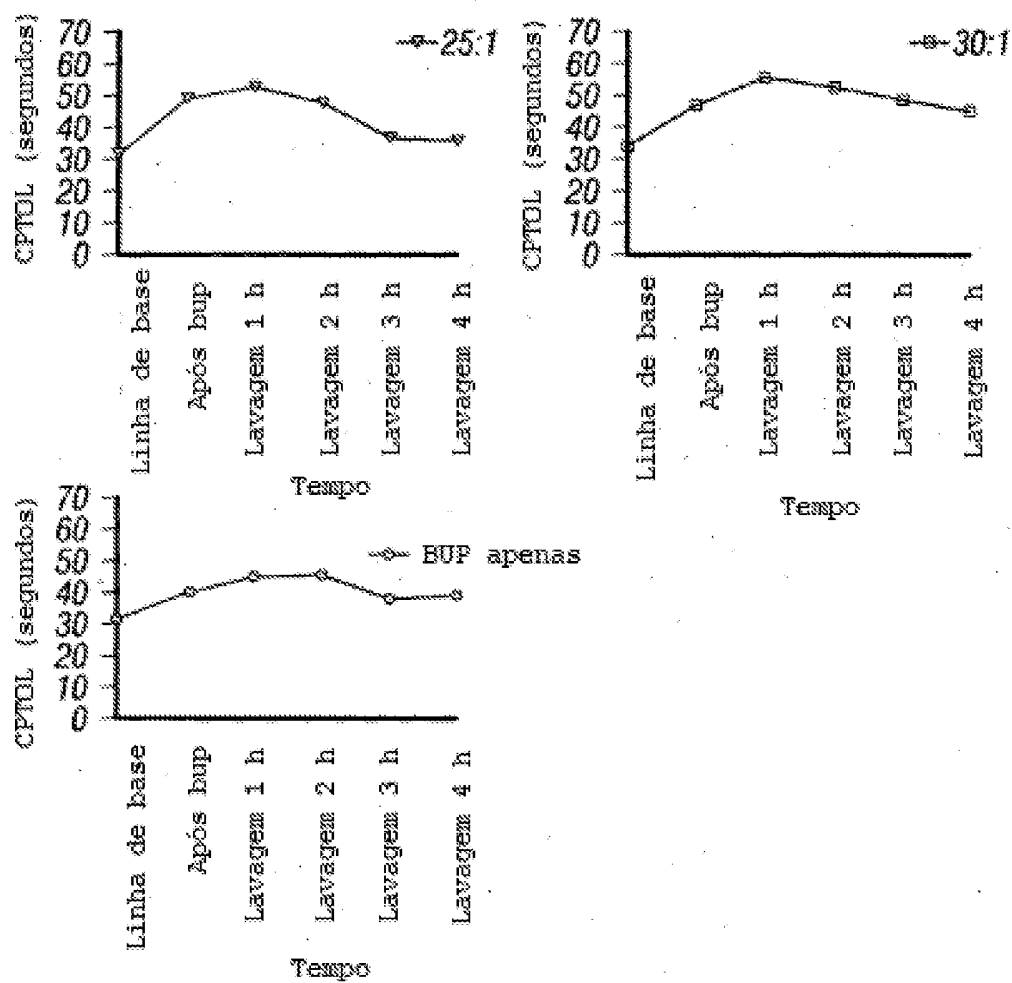


FIG. 1

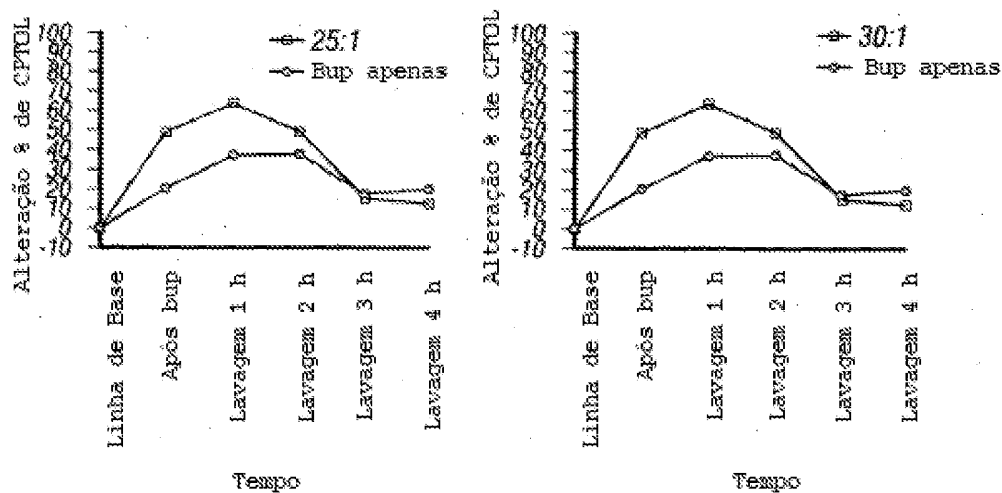


FIG. 2