(11) Número de Publicação: **PT 1567164 E**

(51) Classificação Internacional:
A61K 31/553 (2007.10) ***A61P 25/06*** (2007.10)

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

(22) Data de pedido: **2003.11.20**

(30) Prioridade(s): **2002.11.26 US 429405 P**

(43) Data de publicação do pedido: **2005.08.31**

(45) Data e BPI da concessão: **2009.01.14**
063/2009

(73) Titular(es):
ALEXZA PHARMACEUTICALS, INC.
1001 E. MEADOW CIRCLE PALO ALTO CA 94303 **US**

(72) Inventor(es):
RON L. HALE **US**
PATRIK MUNZAR **US**
JOSHUA D. RABINOWITZ **US**

(74) Mandatário:
ANTÓNIO JOÃO COIMBRA DA CUNHA FERREIRA
RUA DAS FLORES, Nº 74, 4º AND 1249-235 LISBOA **PT**

(54) Epígrafe: **UTILIZAÇÃO DE LOXAPINA PARA O FABRICO DE UM MEDICAMENTO PARA O TRATAMENTO DA DOR**

(57) Resumo:

RESUMO

"Utilização de loxapina para o fabrico de um medicamento para o tratamento da dor"

Loxapina, amoxapina, ou sais ou prodrogas de ambos, é eficaz no alívio da dor, em particular dor de cabeça tal como enxaqueca, cefaleia agrupada e cefaleia tensional. Preferivelmente, a loxapina ou amoxapina é administrada sistemicamente, muito preferivelmente por inalação.

DESCRIÇÃO

"Utilização de loxapina para o fabrico de um medicamento para o tratamento da dor"

Antecedentes do invento

Este invento refere-se ao tratamento e controlo da dor de cabeça ou cefaleia através da administração a um sujeito com necessidade de um tal tratamento ou controlo de uma quantidade eficaz de loxapina. Mais particularmente, este invento refere-se ao tratamento ou controlo da dor através da administração sistemática, por exemplo por inalação, de loxapina, amoxapina, ou uma substância que proporcione loxapina ou amoxapina no corpo.

A loxapina [2-cloro-11-(4-metil-1-piperazinil)dibenz(b,f)-(1,4)oxazepina] é uma droga antipsicótica particularmente útil para o tratamento da esquizofrenia ou condições psicóticas relacionadas. Está comercialmente disponível sob a forma de um sal, tipicamente o cloridrato ou succinato. A amoxapina [2-cloro-11-(1-piperazinil)dibenz(b,f)(1,4)oxazepina] é um antidepressivo conhecido que difere dos outros antidepressivos por ter eficácia tanto antidepressiva como antipsicótica. Assim, a amoxapina, ao contrário de outros antidepressivos, é utilizada principalmente no tratamento da depressão psicótica.

Algumas patentes e a literatura indicam que drogas antipsicóticas e/ou antidepressivas seleccionadas podem tratar a dor até um certo grau. Contudo, os dados que suportam estas suposições têm sido dispersos e pontuais, com algumas drogas exibindo alguma capacidade para o controlo da dor em grau variável; ao passo que outros compostos da mesma classe farmacológica são completamente ineficazes no controlo da dor. Como tal, nenhum padrão global emerge.

Por exemplo, as patentes US 5929070, 5945416 e 6258807 divulgam a utilização de olanzapina, isolada ou em combinação, para tratar vários tipos de dor. A patente US 6444665 divulga a utilização de vários compostos antipsicóticos atípicos, nomeadamente risperidona, clozapina, quetiapina, sertindole,

ziprasidona e zotepina, no tratamento da dor, em especial quando administrada com um número de outras drogas de alívio da dor. Por outro lado, outro estudo [Schreiber *et al.* (1999) *Pharmacology Biochemistry Behavior* 64:75] documenta que há diferenças entre antipsicóticos atípicos, mesmo da mesma classe (*e.g.* olanzapina e clozapina), na sua capacidade para controlar a dor; e portanto demonstra que os efeitos analgésicos não são um efeito de classe comum das medicações antipsicóticas.

A patente US 6290986 divulga a administração transdérmica de várias drogas para controlar a dor localizada numa formulação especial que compreende um organogel de lecitina. Algumas drogas antidepressivas são divulgadas para uso em tais formulações, nomeadamente amitriptilina e doxepina. Contudo, afirma-se que esses antidepressivos são apenas eficazes em combinação com guaifenesina, um composto conhecido por ter efeitos analgésicos só por si, e não há indicação da eficácia dos antidepressivos quando administrados sem guaifenesina. No final do texto da patente é expressa a "crença" de que um número de outras drogas tricíclicas incluindo a amoxapina exibirão uma actividade similar. Numa patente posterior da mesma série, No. 6479074, a amoxapina é incluída numa lista de compostos tricíclicos que se afirma serem úteis em algumas composições transdérmicas para o tratamento da dor localizada, de novo dadas em combinação com guaifenesina. Contudo, não são referidos dados para a amoxapina. De modo similar, a Patente US 6638981 afirma que composições contendo antidepressivos são eficazes no tratamento da dor localizada usando composições aplicadas topicamente devido aos seus efeitos anestésicos locais. Contudo, os efeitos analgésicos dos antidepressivos após administração sistémica não são sugeridos nessa patente. São mencionadas dez categorias de antidepressivos, incluindo uma categoria miscelânea ou "genérica". Cada categoria inclui uma lista extensa de compostos que supostamente possuem actividade contra a dor. A amoxapina é listada entre um número de outros compostos numa destas categorias mas novamente não são apresentados dados para tal, ou na verdade para a maior parte dos compostos nomeados individualmente na patente. Pelo contrário, os dados focam-se em dois compostos - amitriptilina e cetamina. As patentes US 5900249 e 6211171 também mencionam

a amoxapina numa lista de compostos referidos como úteis no controlo da dor quando incorporados em composições tópicas (*e.g.* como anestésicos locais) mas novamente não são apresentados dados para a amoxapina e não é sugerida nenhuma eficácia analgésica dos antidepressivos após administração sistémica.

Lynch ["Antidepressants as analgesics: a review of randomized controlled trials" (2001), *Revue de Psychiatre et de Neuroscience* 26:30] resumiu assim os resultados de 59 ensaios aleatórios controlados por placebo que examinavam o efeito analgésico de antidepressivos: "Não há uma evidência significativa de que o grupo tricíclico dos antidepressivos seja analgésico e que a trazodona não o seja; os dados relativos aos inibidores selectivos de reabsorção de serotonina são contraditórios". Contudo, mesmo no caso dos antidepressivos tricíclicos, a lista de 41 referências envolveu trabalho com apenas cinco compostos (amitriptilina, doxepina, imipramina, clomipramina e desipramina) e não incluiu qualquer relatório para loxapina ou amoxapina, que diferem significativamente dos compostos testados no seu mecanismo de acção.

Em resumo, alguns antidepressivos mostraram ter algumas propriedades analgésicas, principalmente quando aplicados como composições tópicas ou transdérmicas, para controlo da dor ou para proporcionar anestesia local. Contudo, a eficácia destes compostos não está relacionada com a sua actividade antidepressiva e não é mostrada como representando qualquer tipo de efeito de classe. Além disso, embora outro estudo [Hamon *et al.*, (1987) *Neuropharmacology* 26: 531-539] mostre que os efeitos analgésicos da morfina foram melhorados após tratamento crónico com amoxapina num modelo animal, os resultados indicaram que a própria amoxapina não tinha efeito sobre a dor. A Figura 1 da referência mostra que não há alteração na latência do "tail-flick" após administração crónica de amoxapina isolada, indicando assim que a amoxapina isolada não tinha essencialmente efeito sobre a dor. Noutra referência, Pfeiffer [(1982), *Geriatrics* 27:67] afirma que alguns antidepressivos tricíclicos, incluindo amoxapina, são "dados com bons resultados a pacientes que manifestam a dor como uma somatização da depressão". De novo, isto é diferente

porque estes antidepressivos são usados para tratar uma somatização da depressão que é manifestada como dor, e não uma dor real.

Em resumo, a amoxapina foi listada (em algumas das patentes anteriormente referidas) entre um número de compostos que se crê terem alguma tal actividade, mas não são apresentados dados que confirmem que possui essa capacidade, e um estudo mostrou a falta dessa actividade. Além disso, em contraste com referências que sugerem que o uso de antipsicóticos pode reduzir a dor, alguns antipsicóticos mostraram de facto produzir o efeito oposto, um aumento da dor [ver Frussa-Filho *et al.*, (1996), *Arch Int Pharmacodyn* 331:74-93 (haloperidol) e Gleeson *et al.*, (1982), *Psychopharmacology* 78:141-146 (clorpromazina)]. A capacidade, se existe, da amoxapina no controlo da dor, particularmente dor que não está localizada, não pode ser avaliada a partir desta falta de informação, e não existe informação na especialidade sobre se a loxapina teria qualquer efeito de controlo da dor de qualquer natureza.

Breve sumário do invento

Este invento compreende o tratamento ou o controlo da dor de cabeça, através da administração de um quantidade eficaz de loxapina sistemicamente ou ao cérebro. A loxapina é preferivelmente administrada por inalação. O invento também se refere a métodos de administração de loxapina para o tratamento da dor de cabeça como anteriormente referido, e a formulações para a administração de loxapina.

Breve descrição das Figuras

A Fig. 1 é uma representação que mostra a concentração plasmática (ng/mL) de loxapina horas após o início da administração de loxapina via inalação a uma dose de 2 mg/kg em cães Beagle.

A Fig. 2 é uma representação que mostra a concentração plasmática (ng/mL) de loxapina horas após o início da administração de loxapina via inalação a uma dose de 0,2 mg/kg em cães Beagle.

Descrição detalhada do invento

A loxapina [2-cloro-11-(4-metil-1-piperazinil)dibenz(b,f)-(1,4)oxazepina] é uma droga antipsicótica particularmente útil para o tratamento da esquizofrenia ou condições psicóticas relacionadas. Está comercialmente disponível sob a forma de um sal, tipicamente o cloridrato ou o succinato. A amoxapina [2-cloro-11-(1-piperazinil)dibenz(b,f)(1,4)oxazepina] é um antidepressivo conhecido com propriedades antipsicóticas.

Nem a loxapina nem a amoxapina mostraram anteriormente ser eficazes no tratamento ou controlo da dor. No entanto, constatámos que estas substâncias são surpreendentemente eficazes no tratamento ou controlo da dor de cabeça, incluindo enxaqueca, cefaleia tensional e cefaleia agrupada.

O tratamento ou controlo da dor de cabeça de acordo com este invento é conseguido administrando a um paciente ou sujeito com necessidade de tal tratamento, uma quantidade de loxapina eficaz para eliminar ou aliviar a dor, ou sais farmaceuticamente aceitáveis de loxapina. A utilização de sais ou prodrogas do ingrediente activo pode proporcionar meios eficazes para fornecer a quantidade apropriada de loxapina ou amoxapina, respectivamente, ao sujeito, e pode proporcionar vantagens a formular, embalar ou de outro modo preparar e/ou administrar os ingredientes activos.

Num aspecto deste invento, uma quantidade eficaz de loxapina para aliviar a dor de cabeça ou de um sal farmaceuticamente aceitável de loxapina é administrada para tratar um paciente ou sujeito. “Quantidade eficaz para aliviar a dor de cabeça” pretende significar uma quantidade da substância em questão que suprime ou inibe a dor de cabeça. Este invento é aplicável tanto para o alívio da dor de cabeça existente como para a supressão ou inibição da dor de cabeça que seria expectável a partir de um acontecimento iminente causador de dor.

Os termos “aliviar”, “suprimir” e “inibir” referem-se a indícios de sucesso no tratamento ou alívio da dor, incluindo tanto parâmetros objectivos como subjectivos, tais como suspensão, diminuição dos sintomas, tornando o sintoma ou

condição da dor mais tolerável para o paciente ou sujeito, diminuindo a duração da dor ou diminuindo o início da dor de ocorrência expectável após um acontecimento. Quando se referem ao tratamento da dor de cabeça, incluindo enxaqueca, os termos "aliviar", "suprimir" e "inibir" referem-se a indícios de sucesso no tratamento ou alívio de qualquer dor de cabeça existente ou qualquer aura de uma dor de cabeça, incluindo parâmetros tanto objectivos como subjectivos tais como suspensão, diminuição dos sintomas, tornando a dor de cabeça mais tolerável para o paciente ou sujeito, diminuindo a duração da dor de cabeça ou diminuindo a dor de cabeça antecipada após uma aura, e especificamente exclui a diminuição da frequência da dor (dor de cabeça) ou evitando a ocorrência da dor (dor de cabeça), excepto quando tal diminuição na frequência ou tal prevenção de ocorrência é conseguida pela utilização da medicação especificamente durante a aura da dor de cabeça ou ao primeiro sinal da própria dor de cabeça; assim, quando se referem ao tratamento da dor de cabeça, os termos "aliviar", "suprimir" e "inibir" excluem especificamente a utilização crónica da medicação para efeitos de prevenção da dor de cabeça.

Tal como aqui utilizado, "dor" inclui todos os tipos de dor. Tipos mais específicos de dor englobados por este termo incluem dor neuropática, dor inflamatória, dor nociceptiva, dor aguda, dor crónica, dor regional, dor generalizada, dor pós-operatória, dor de dentes, enxaqueca, cefaleias agrupadas, cefaleias tensionais, neuralgia, dor de cancro, dor resistente, dor resultante de pancadas, dor de parto, dor pós-parto, síndrome do intestino irritável, fibromialgia, dor pancreática, dor de enfarte do miocárdio, e desordens temporal-mandibulares. De particular relevância neste invento é o tratamento da enxaqueca, cefaleias agrupadas e cefaleias tensionais, e de outros tipos de dor, por acesso ao sistema nervoso central, especialmente por administração sistémica de uma quantidade eficaz de loxapina ou amoxapina, ou um sal ou prodroga de ambos.

Os termos "sujeito" ou "paciente" referem-se a um animal vertebrado, preferivelmente mamífero incluindo mamíferos primatas tais como humanos e outros mamíferos, incluindo mamíferos não primatas tais como animais de estimação, animais domésticos e similares.

O termo “sais farmaceuticamente aceitáveis” pretende incluir sais dos compostos activos que são preparados com ácidos relativamente não tóxicos, dependendo dos substituintes particulares encontrados nos compostos aqui descritos. Por “farmaceuticamente aceitável” pretende referir-se que o sal em questão está ou pode ser aprovado por uma agência de regulação federal, ou estadual, ou de outro governo ou listado na U.S. Pharmacopoeia ou outras farmacopeias genericamente reconhecidas para utilização em animais, mais particularmente em humanos. Uma vez que os compostos do presente invento contêm funcionalidades relativamente básicas, os sais de adição de ácidos podem ser obtidos por contacto da forma neutra de tais compostos com uma quantidade suficiente do ácido desejado, quer puro quer num solvente inerte adequado. Exemplos de sais de adição de ácido farmaceuticamente aceitáveis incluem os derivados de ácidos inorgânicos tais como ácido clorídrico, bromídrico, nítrico, carbónico, mono-hidrogenocarbónico, fosfórico, mono-hidrogenofosfórico, di-hidrogenofosfórico, sulfúrico, mono-hidrogenosulfúrico, iodídrico ou fosforoso e similares, assim como os sais derivados de ácidos orgânicos relativamente não tóxicos tais como ácido acético, propiónico, isobutírico, maleico, malónico, benzóico, succínico, subérico, fumárico, láctico, mandélico, ftálico, benzenossulfónico, p-tolilsulfónico, cítrico, tartárico, metanossulfónico e similares. Também estão incluídos os sais de aminoácidos tais como arginato e similares, e sais de ácidos orgânicos como ácido glucurónico ou galacturónico e similares (ver, por exemplo, Berge *et al.*, “Pharmaceutical Salts”, *Journal of Pharmaceutical Science*, 1977, 66, 1-19).

Partindo dos sais, as formas neutras dos compostos podem ser regeneradas por contacto do sal com uma base [ou ácido] e isolamento do composto de origem do modo convencional. A forma original do composto difere das várias formas de sal em certas propriedades físicas, tais como solubilidade em solventes polares, mas de outro modo os sais são equivalentes à forma original do composto para os efeitos do presente invento.

Para além das formas de sal, são descritos compostos activos numa forma de prodroga. As prodrogas dos compostos aqui descritos são aqueles compostos que rapidamente sofrem

modificações químicas sob condições químicas, bioquímicas ou fisiológicas para proporcionar loxapina ou amoxapina, respectivamente. Por exemplo, prodrogas de loxapina ou amoxapina incluem compostos que podem ser hidrolisados, oxidados, hidrogenados, clivados ou de outro modo reagirem sob condições biológicas, *in vitro* ou *in vivo*, para produzir o composto activo. Algumas prodrogas de fosfonooximetilo de loxapina são divulgadas em Krise *et al.*, *J. Pharm. Sci.* (1999) 88:922 e 928, e *J. Med. Chem.* (1999) 42:3094.

Quando utilizadas para tratar um sujeito para alívio de dor de cabeça, particularmente para tratamento de enxaqueca, loxapina ou amoxapina serão empregues em dosagens geralmente inferiores às utilizadas para as finalidades correntes de tratamento de esquizofrenia e depressão, respectivamente.

Como descrito em "Physicians' Desk Reference" (57th edition, 2003), a recomendada administração oral inicial de loxapina no tratamento da esquizofrenia é de 10-20 mg/dia administrada em 2-4 doses. Contudo, esta dose geralmente não é eficaz e é incrementada, estando as doses orais comuns na gama de 20-100 mg/dia, tipicamente na gama de 60-100 mg e até 250 mg. Uma dose aguda única típica é de 20-50 mg. A típica dose diária intramuscular de loxapina é de 50-150 mg para o tratamento de distúrbios mentais graves (principalmente esquizofrenia) - sendo a dose total habitualmente dividida em 2-4 doses tal como na administração oral. Com base em estudos conduzidos pelo fabricante de produtos contendo loxapina [Lederle Laboratories] a T_{max} após administração oral é de 2-3 horas. A informação sobre C_{max} após administração oral é controversa, com relatórios antagónicos em dois estudos. De acordo com um estudo, a C_{max} para loxapina e seus metabolitos é de ~0,35 µg/ml após uma dose oral de 25 mg. Contudo, de acordo com um estudo diferente, a C_{max} para a loxapina é de apenas ~10-12 ng/ml após dose oral de 25 mg. Não existe nenhum estudo PK definitivo com formulação intramuscular. Contudo, as observações comportamentais indicam que a absorção é relativamente lenta.

Para o tratamento da dor de cabeça de enxaqueca de acordo com este invento, no entanto, a loxapina é administrada a uma dosagem de 0,3 a 20 mg por dose simples, preferivelmente de 1

a 10 mg, muito preferivelmente de 2 a 6 mg. Geralmente, uma dose simples no momento do ataque da enxaqueca é eficaz, sem necessidade de toma de doses múltiplas por dia. Em certas concretizações do invento, as doses anteriores são dadas como uma série de doses mais pequenas até o alívio da enxaqueca ser conseguido.

As doses orais diárias típicas de amoxapina no tratamento da depressão são de 200-400 mg. O tratamento é tipicamente iniciado com a dose oral de 50 mg administrada 3 vezes por dia (*i.e.* a dose diária total é de 150 mg) e a dose é gradualmente incrementada. A T_{max} para a amoxapina após administração oral é de ~1,5 horas após administração oral de 100 mg. A C_{max} após a mesma dose é de ~50 ng/ml [Calvo *et al.*, *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol.* (1985)23:180]. Após a dose mais baixa utilizada (50 mg), a C_{max} é de ~30 ng/ml [Jue *et al.*, *Drugs* (1982) 24:1]. Após dosagem repetida de amoxapina, existe uma acumulação da droga activa – os níveis sanguíneos estão na gama de ~30-300 ng/ml (Calvo *et al.*, 1985).

Para o tratamento da dor de cabeça de enxaqueca como aqui descrito, no entanto, a amoxapina é administrada a uma dosagem de cerca de 3 a cerca de 100 mg por dose simples, preferivelmente de cerca de 10 a cerca de 40 mg.

As composições contendo loxapina podem ser administradas ao paciente ou sujeito em qualquer variedade de vias que permitem a administração sistémica. Estas incluem a administração por inalação, administração parentérica, *e.g.* por injecção (*e.g.* intradérmica, intramuscular, intraperitoneal, intravenosa, intratecal ou subcutânea) e mucosal (*e.g. vias* intranasal, oral ou rectal). Em concretizações preferidas do presente invento, as composições farmacêuticas contendo loxapina são administradas por inalação ou injecção, ou mucosalmente, incluindo, mas não limitadas a administração nasal, sublingual (ou outra administração na cavidade oral), pulmonar (*i.e.*, inalada para os pulmões, tal como por um inalador ou nebulizador) e rectal. O seu ingrediente activo pode ser administrado isolado ou junto com outros agentes biologicamente activos, *e.g.* como descrito nesta secção. A administração pode ser

sistémica ou local, mas é preferivelmente sistémica. Se local, a administração é preferivelmente via nariz directamente para o cérebro, sem que a droga entre primeiro na circulação sistémica. Uma tal entrada da droga no cérebro via nariz pode ocorrer pela passagem da droga através dos espaços extracelulares no tracto olfactivo.

As composições farmacêuticas do invento são formuladas para serem compatíveis com a pretendida via de administração, como descrito anteriormente. Como é conhecido na arte, são tipicamente preparados tipos diferentes de composições para utilização em diferentes vias de administração. Em geral, as composições conterão vários excipientes, aditivos e agentes incluídos para efeitos como estabilidade no armazenamento, facilidade de administração, e similares.

Por exemplo, as composições para administração intravenosa ou outras injecções são tipicamente soluções em tampão aquoso isotónico estéril. Quando necessário, a composição também pode incluir um agente solubilizante e um anestésico local tal como lidocaína para aliviar a dor no local da injecção.

Se as composições do invento vão ser administradas oralmente, podem ser formuladas sob a forma de *e.g.* comprimidos, cápsulas, hóstias, cápsulas de gelatina, soluções, suspensões e similares. Comprimidos ou cápsulas podem ser preparados por meios convencionais com excipientes farmaceuticamente aceitáveis, tais como agentes aglutinantes (*e.g.* amido de milho pré-gelatinizado, polivinilpirrolidona ou hidroxipropilmetilcelulose); inertes (*e.g.* lactose, celulose microcristalina ou hidrogenofosfato de cálcio); lubrificantes (*e.g.* estearato de magnésio, talco ou sílica); desintegrantes (*e.g.* amido de batata ou amidoglicolato de sódio); ou agentes molhantes (*e.g.* laurilsulfato de sódio). Os comprimidos podem ser revestidos por métodos bem conhecidos na arte. As preparações líquidas para administração oral podem tomar a forma de, por exemplo, soluções, xaropes ou suspensões, ou podem ser apresentadas como um produto seco para reconstituição com água ou outro veículo adequado antes da utilização. Tais preparações líquidas podem ser preparadas por meios convencionais com

aditivos farmaceuticamente aceitáveis tais como agentes suspensores (*e.g.* xarope de sorbitol, derivados de celulose ou gorduras hidrogenáveis edíveis); agentes emulsionantes (*e.g.* lecitina ou goma arábica); veículos não aquosos (*e.g.* óleo de amêndoa, ésteres oleosos, álcool etílico ou óleos vegetais fraccionados); e conservantes (*e.g.* p-hidroxi-benzoatos de metilo ou propilo ou ácido sórbico). As preparações também podem conter sais tamponantes, agentes aromatizantes, corantes e edulcorantes, conforme apropriado. As preparações para administração oral podem ser formuladas adequadamente para libertação lenta, libertação controlada ou libertação prolongada de agente(s) profilático(s) ou terapêutico(s).

As composições do invento também podem ser formuladas para administração parentérica por injecção, *e.g.* por injecção de bolus ou infusão contínua. As formulações para injecção podem ser apresentadas sob forma de dosagem unitária, *e.g.* em ampolas ou em recipientes multi-dose, com adição de um conservante. As composições podem tomar a forma de suspensões, soluções ou emulsões em veículos oleosos ou aquosos, e podem conter agentes de formulação tais como agentes suspensores, estabilizantes e/ou dispersantes. Em alternativa, o ingrediente activo pode estar na forma de pó para reconstituição com um veículo adequado, *e.g.* água estéril e isenta de pirogénios, antes de utilização.

Se as composições do invento se destinam a ser administradas mucosalmente através da cavidade nasal, as composições podem ser formuladas sob a forma de aerossol, pulverização, nebulização ou sob a forma de gotas. Em particular, as composições do presente invento podem ser entregues convenientemente sob a forma de uma apresentação em pulverização de aerossol a partir de embalagens pressurizadas ou um nebulizador, com a utilização de um gás propulsor adequado, *e.g.* diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono ou outro gás adequado. No caso de um aerossol pressurizado, a unidade de dosagem pode ser determinada proporcionando uma válvula para entregar uma quantidade calibrada. Cápsulas e cartuchos de, *e.g.* gelatina para utilização num inalador ou insuflador podem ser formulados contendo uma mistura em pó do composto e uma base em pó adequada, tal como lactose ou amido.

As composições do invento também podem ser formuladas em composições rectais tais como supositórios ou enemas de retenção, *e.g.* contendo bases de supositório convencionais tais como manteiga de cacau ou outros glicéridos.

As composições do invento também podem ser formuladas para administração transdérmica. Para administração transdérmica, os compostos activos são formulados em unguentos, salves, géis ou cremes como é genericamente conhecido na arte. As composições farmacêuticas adaptadas para administração transdérmica podem ser proporcionadas como pensos discretos destinados a permanecer em contacto íntimo com a epiderme durante um período de tempo prolongado. Se as composições do invento se destinam a ser administradas topicamente, as composições podem ser formuladas sob a forma de, *e.g.* um unguento, creme, penso transdérmico, loção, gel, pulverização, aerossol, solução, emulsão ou outra forma bem conhecida do perito na especialidade. Para formas de dosagem tópicas não pulverizáveis são geralmente empregues formas viscosas a semi-sólidas que compreendem um portador ou um ou mais excipientes compatíveis com a aplicação tópica e possuindo uma viscosidade dinâmica preferivelmente superior à da água. As formulações adequadas incluem, sem limitação, soluções, suspensões, emulsões, cremes, unguentos, pós, linimentos, salves e similares, os quais se desejado são esterilizados ou misturados com agentes auxiliares (*e.g.* conservantes, estabilizantes, agentes molhantes, tampões, ou sais) para influenciar diversas propriedades tais como, por exemplo, a pressão osmótica. Outras formas de dosagem tópica adequadas incluem preparações de aerossol pulverizáveis em que o ingrediente activo, preferivelmente em combinação com um portador inerte sólido ou líquido, é embalado numa mistura com um volátil pressurizado (*e.g.* um propulsor gasoso tal como Freon), ou numa garrafa compressível. Também podem ser adicionados hidratantes ou humectantes às composições farmacêuticas e formas de dosagem, se necessário. Exemplos de tais ingredientes adicionais são bem conhecidos na arte.

As composições do invento também podem ser formuladas como uma preparação de reserva (“depot”). Tais formulações de acção prolongada podem ser administradas por implantação (por exemplo subcutanea ou intramuscularmente) ou por injecção intramuscular. Assim, por exemplo, as composições podem ser

formuladas com materiais poliméricos ou hidrófobos adequados (por exemplo como uma emulsão num óleo aceitável) ou resinas de permuta iónica, ou como derivados pouco solúveis, por exemplo como um sal pouco solúvel.

Numa concretização específica, a composição farmacêutica pode ser entregue por um sistema de libertação prolongada ou controlada. Numa concretização, pode ser usada uma bomba para conseguir uma libertação controlada ou prolongada (ver Langer, *Science*, 249:1527-1533 (1990); Sefton, 1987, *CRC Crit. Ref. Biomed. Eng.* 14:10; Buschwald *et al.*, 1980, *Surgery* 88:507; Saudek *et al.*, 1989, *N. Engl. J. Med.* 321:574). Noutra concretização, podem ser usados materiais poliméricos para conseguir uma libertação controlada ou prolongada do ingrediente activo (ver *e.g.* "Medical Applications of Controlled Release", Langer and Wise (eds.), CRC Pres., Boca Raton, Florida 1974); "Controlled Drug Bioavailability, Drug Product Design and Performance", Smolen and Ball (eds.), Wiley, New York (1984); Ranger and Peppas, 1983, *J. Macromol. Sci. Rev. Macrol. Chem.* 23:61; ver também Levy *et al.*, 1985, *Science* 228:190; During *et al.*, 1989, *Ann. Neurol.* 25:351; Howard *et al.*, 1989, *J. Neurosurg.* 71:105; Patente US No. 5679377; Patente US No. 5916597, Patente US No. 5912015; Patente US No. 5989463; Patente US No. 5128326; Publicação PCT No. WO 99/12154; e Publicação PCT No. WO 99/20253). Exemplos de polímeros usados em formulações de libertação prolongada incluem, mas não estão limitados a, poli(metacrilato de 2-hidroxietilo), poli(metacrilato de metilo), poli(ácido acrílico), poli(copolímero etileno-acetato de vinilo), poli(ácido metacrílico), poliglicólidos (PLG), polianidridos, poli(N-vinil-pirrolidona), poli(álcool vinílico), poliacrilamida, poli(etilenoglicol), polilactidos (PLA), poli(copolímero lactido-glicolidos) (PLGA) e poli-ortoésteres. Numa concretização preferida, o polímero usado numa formulação de libertação prolongada é inerte, isento de impurezas lixiviáveis, estável em armazenagem, estéril e biodegradável. Ainda noutra concretização, um sistema de libertação controlada ou prolongada pode ser colocado na proximidade do alvo terapêutico, requerendo assim apenas uma fracção da dose sistemática (ver, *e.g.* Goodson, em "Medical Applications of Controlled Release", *supra*, vol. 2, pp. 115-138 (1984)).

Um método de administração de loxapina preferido, como característica do invento, é administração por inalação ou administração pulmonar. A entrega pulmonar de droga pode ser conseguida por meio de várias abordagens diferentes, incluindo nebulizadores líquidos, inaladores baseados em aerossol de dose calibrada (MDTs) e dispositivos de dispersão de pós seco. As composições para utilização em administrações deste tipo são tipicamente pós secos ou aerossóis. Para a administração de aerossóis, que é o método preferido de administração deste invento, as composições são geralmente entregues por inaladores, cujos alguns tipos são descritos em seguida.

Os pós secos contêm, para além do ingrediente activo, um portador, um melhorador de absorção e opcionalmente outros ingredientes. O portador é, por exemplo, um mono-, di- ou poli-sacárido, um álcool de açúcar ou outro poliol. Portadores adequados incluem lactose, glucose, rafinose, melezitose, lactitol, maltitol, trealose, sacarose, manitol; e amido. A lactose é particularmente preferida, em especial sob a forma do seu mono-hidrato. Também incluídos são melhoradores de absorção tais como polipéptidos, tensioactivos, alquil-glicósidos, sais de amina de ácidos gordos ou fosfolípidos. Os ingredientes da formulação têm tipicamente de estar numa forma finamente dividia, *i.e.* o seu diâmetro mediano mássico deveria genericamente ser inferior a cerca de 5-10 µm, preferivelmente de cerca de 1 a cerca de 5 µm, tal como medido por um instrumento de difracção a laser ou um contador Coulter. O desejado tamanho de partícula pode ser produzido utilizando métodos conhecidos na técnica de puncionamento, *e.g.* trituração, micronização ou precipitação directa.

Para administração por inalação, os compostos de acordo com o invento são convenientemente entregues sob a forma de um aerossol de condensação, como discutido no Pedido de Patente US com No. de Série 10/152639, apresentado em 20 de Maio de 2003. Preferida para utilização neste invento é a inalação ou administração pulmonar de loxapina na forma de um aerossol, preferivelmente um que possua um diâmetro aerodinâmico mediano mássico (MMAD) entre cerca de 0,01 e cerca de 3 µm. Tais aerossóis podem ser produzidos a partir de uma fina película da droga, podendo ela própria ser

produzida usando uma solução da droga num solvente apropriado, ou de um fundido da própria droga. Dispositivos particularmente adequados para produzir aerossóis de loxapina e amoxapina a partir de tais películas finas, em que a película possui preferivelmente uma espessura de cerca de 0,05 a cerca de 20 µm, são divulgados nos pedidos de patente US pendentes com No. de Série 10/633877 apresentado em 4 de Agosto de 2003 intitulado "Thin-Film Drug Delivery Article and Method of Use" e com o No. de Série 10/633876, apresentado a 4 de Agosto de 2003, intitulado "Rapid-Heating Drug Delivery Article and Metod of Use". A produção de tais aerossóis é preferivelmente realizada sob condições de vaporização suficientes para proporcionar pelo menos 50% de recuperação do ingrediente activo num aerossol e em que o referido aerossol contém menos de cerca de 5% em peso de produtos de degradação do composto.

Quando amoxapina e loxapina são usadas para tratar ataques de dor de cabeça, particularmente dor de cabeça de enxaqueca, é preferível que a amoxapina ou loxapina seja entregue rapidamente, de modo que os níveis máximos no plasma ocorram dentro de preferivelmente 30 minutos, mais preferivelmente 15 minutos, ou muito preferivelmente 5 minutos após a administração da droga. Uma assim rápida absorção da droga pode ser conseguida por vias que incluem a entrega intravenosa ou a inalação de aerossol, mas novamente é a administração de aerossol a via preferida.

Mais particularmente, para tratamento da enxaqueca o invento proporciona um método de entrega de loxapina em que os níveis sanguíneos máximos da droga são atingidos dentro de 30 minutos após administração, preferivelmente dentro de 15 minutos após administração. Isto pode resultar numa taxa de pico de aumento nos níveis sanguíneos de loxapina de pelo menos 1 ng/ml/minuto, e níveis sanguíneos de pelo menos 5 ng/ml de loxapina dentro de 15 minutos após administração.

Para o tratamento da enxaqueca usando amoxapina, está divulgado um método de entrega de amoxapina em que os níveis sanguíneos máximos de amoxapina são conseguidos dentro de 30 minutos após administração, preferivelmente dentro de 15 minutos após administração. Isto pode resultar numa taxa de

pico de aumento dos níveis sanguíneos de amoxapina de pelo menos 3 ng/ml/minuto e níveis sanguíneos de pelo menos 10 ng/ml de amoxapina dentro de 15 minutos após administração.

A obtenção rápida destes níveis de droga é conseguida preferivelmente produzindo aerossóis a partir de películas finas das droga, muito preferivelmente usando os dispositivos de película fina e aquecimento rápido divulgados nos dois pedidos de patente anteriormente mencionados.

As composições do invento podem ser usadas em terapia de combinação com um ou mais outros agentes terapêuticos, desde que a administração da combinação não resulte na inibição da acção de alívio da dor da loxapina ou produza efeitos de combinação indesejados. A loxapina ou amoxapina e os outros agentes terapêuticos pode actuar aditivamente ou sinergicamente. Numa concretização preferida, uma composição do invento é administrada concorrentemente com a administração de outro agente terapêutico, que pode ser parte da mesma composição como, ou em diferentes composições a partir de, a que contém a loxapina do invento. Noutra concretização, a loxapina é administrada antes ou depois da administração de outro agente terapêutico. Numa concretização da terapia de combinação que envolve tratamento da dor crónica, a terapia de combinação envolve a alternância entre a administração de uma composição que compreende loxapina e uma composição que compreende outro agente terapêutico, *e.g.* para minimizar a toxicidade associada com uma droga particular. A duração da administração de qualquer uma pode ser *e.g.* um mês, três meses, seis meses, um ano, ou durante períodos de tempo mais extensos. Em certas concretizações, quando um composto do invento é administrado concorrentemente com outro agente terapêutico que produz potencialmente efeitos secundários adversos incluindo, mas não limitado a, toxicidade, o agente terapêutico pode ser vantajosamente administrado a uma dose que fica abaixo do limiar ao qual o efeito secundário prejudicial é provocado.

Por exemplo, a loxapina, em quantidades ou dosagens do presente invento, pode ser combinada em formas de dosagem com outros analgésicos, *e.g.* opióides, agentes anti-inflamatórios não esteróides (AINEs), etc., incluindo hidromorfona, codeína,

morfina, nicomorfina, hidroxicodona, fentanil, aspirina, ibuprofeno, diclofenac, naproxeno, benoxaprofeno, flurbiprofeno, fenoprofeno, cetoprofeno, indoprofeno, carprofeno, oxaprozina, suprofeno, ácido tiaprofénico, indometacina, sulindac, tolmetina, zomepirac, acemetacina, fentiaza, ácido mefenâmico, ácido meclofenâmico, ácido flufenâmico, ácido niflúmico, ácido tolfenâmico, piroxicam, isoxicam, ou sais farmaceuticamente aceitáveis, prodrogas ou suas misturas. Outros analgésicos adequados que podem ser incluídos em formas de dosagem do presente invento incluem drogas anti-inflamatórias esteróides, for exemplo glucocorticóides, dexametasona (DECADRON™), cortisona, hidrocortisona, prednisona, prodnisolona, triamcinolona; eicosanóides, tais como prostaglandinas, tromboxanos e leucotrienos; derivados de ácido salicílico, incluindo aspirina, salicilato de sódio, tri-salicilato de magnésio de colina, salsalato, diflunisal, ácido salicilsalicílico, sulfasalazina e olsalazina; derivados de para-aminofenol incluindo acetaminofeno e fenacetina; ácidos acéticos de indole e indeno, incluindo indometacina, sulindac e etodolac; inibidores específicos de ciclooxigenase-2, incluindo celecoxib, rofecoxib, valdecoxib, eterocoxib e parecoxib; ácidos heteroarilacéticos, incluindo tolmetina e cetorolac; ácidos antranílicos, incluindo ácido mefanâmico e ácido meclofenâmico; ácido enólicos, incluindo oxicams (*e.g.* piroxicam ou tenoxicam) e pirazolidimedionas (*e.g.* fenilbutazona); e alcanonas, incluindo nabumetona.

A loxapina também pode ser formulada numa forma de dosagem farmacêutica em combinação com outros agentes anti-enxaqueca, tais como alpiroprida, di-hidroergotamina, dolasetron, ergocomina, ergocorninina, ergocriptina, ergot, ergotamina, fonazina, lisurida, lomerizina, oxetorona de metisergida, pizotilina, sumatriptano, rizatriptano, naratriptano, eletriptano, frovatriptano, donitriptano, zolmitriptano e suas misturas.

A loxapina pode também ser formulada numa forma de dosagem farmacêutica em combinação com antidepressivos. Os antidepressivos adequados incluem, mas não estão limitados a, caroxazona, citalopram, dimetazan, fencamina, indalpina, cloridrato de indeloxazina, nefopam, nomifensina, oxipertina,

paroxetina, sertralina, tiazesim, trazodona, iproclozida, iproniazid, isocarboxazid, octamoxina, fenelzina, cotinina, rolipram, maprotilina, metralindole, mianserina, mirtazepina, adinazolam, amitriptilina, óxido de amitriptilina, butriptilina, clomipramina, demexiptilina, desipramina, dibenzepin, dimetacrina, doxepin, fluacizina, imipramina, N-óxido de imipramina, iprindole, lofepramina, melitraceno, metapramina, nortriptilina, noxiptilin, opipramol, pizotilina, propizepina, protriptilina, quinupramina, tianeptina, trimipramina, adrafinil, benactizina, bupropion, butacetin, dioxadrol, duloxetina, etoperidona, febarbamato, femoxetina, fenpentadiol, fluoxetina, fluvoxamina, hematoporfirina, hipericina, levofacetoperano, minaprina, moclobemida, nefazodona, oxaflozana, piberalina, prolintano, pirisucideanol, ritanserina, roxindole, cloreto de rubídio, sulpirida, tandospirona, tozalinona, tofenacina, toloxatona, tranilcipromina, L-triptofano, venlafaxina, viloxazina e zimeldina.

De modo similar, a loxapina ou amoxapina pode ser combinada com drogas anti-epilépticas, *e.g.* valproato, fenitoína, fenobarbital, carbamazepina de primidona, etosuximida ou clonazepam.

Exemplos

Os seguintes exemplos ilustram adicionalmente o invento aqui descrito e não pretendem de forma alguma limitar o âmbito do invento. Sempre que os exemplos dizem respeito a amoxapina, podem ser considerados exemplos de referência.

Exemplos de trabalho

Exemplo 1
Teste de contorção em ratinhos

Neste teste, foram utilizados ratinhos macho pesando 23-28 g. Os ratinhos foram injectados com ácido acético (0,5% i.p.). Este tratamento induz uma resposta de contorção reconhecível em animais de controlo. O número de contorções é contado durante 10 minutos, começando 5 minutos após a injecção de ácido acético. Foram estudados dez ratinhos por

grupo. O teste foi realizado com ocultação. Loxapina e amoxapina (dispersas em hidroxipropilmetilcelulose a 0,2%, depois dissolvidas em salino) foram avaliadas a cinco doses, administradas i.p. 30 minutos antes do ácido acético, e comparadas com um grupo de veículo de controlo (hidroxi-propilmetilcelulose a 0,2% em salino). As taxas de dosagem para a loxapina foram de 0,125, 0,25, 0,5, 1 e 2 mg/kg. As taxas de dosagem para a amoxapina foram de 1, 2, 4, 8 e 16 mg/kg. Morfina (8 mg/kg i.p.) administrada sob as mesmas condições experimentais foi utilizada como substância de referência. Os dados foram analisados por comparação dos grupos tratados com o veículo de controlo empregando testes U de Mann-Whitney.

Os resultados são mostrados na Tabela 1:

TABELA 1

Redução de contorção de ácido acético após pré-tratamento com amoxapina, loxapina e morfina. Dados expressos como percentagem de veículo de controlo de pré-tratamento.

SUBSTÂNCIA	DOSE (mg/kg) i.p.							
	0,125	0,25	0,5	1	2	4	8	16
AMOXAPINA								
1ª experiência						-71%***	-93%***	-100%***
2ª experiência				-23% NS	-39%*	-71%***		
MORFINA								
1ª experiência							-98%***	
2ª experiência							-95%***	
LOXAPINA								
1ª experiência			-99%***	-100%***	-99%***			
2ª experiência	-57%**	-90%***	-77%***					
MORFINA								
1ª experiência							-88%***	
2ª experiência							-93%***	

Teste Mann-Whitney U: NS = Não Significativo; * = p<0,05; ** = p<0,01; *** = p<0,001

Como se mostra na Tabela 1, a amoxapina dependente da dose diminuiu o número de contorções induzidas por ácido acético, e significativamente a partir de 2 mg/kg. Um efeito claro foi observado a partir de 4 mg/kg. A loxapina dependente da dose diminuiu o número de contorções induzidas por ácido acético, e significativamente a partir de 0,125

mg/kg. Um efeito marcado foi observado a partir de 0,25 mg/kg. Foi observada sedação a partir de 2 mg/kg para amoxapina e a partir de 0,25 mg/kg para loxapina. A morfina antagonizou marcadamente a contorção induzida por ácido acético em cada experiência.

Exemplo 2

Estudo de toxicidade de dose aguda e dose repetida 5 dias de formulações inaladas de aerossol de loxapina em cães Beagle

O objectivo do estudo era investigar as doses individuais máximas toleradas e a toxicidade potencial de duas doses clinicamente relevantes de loxapina num estudo de dose repetida em 5 dias em cães.

Esta investigação foi conduzida em CTBR, 87 Senneville Road, Senneville, Quebec, Canada, H9X 3R3 em conformidade com os Procedimentos de Operação Standard de CTBR.

O artigo de teste foi Loxapina em aerossol administrada por inalação orofaríngea.

Os animais utilizados eram cães Beagle adquiridos em Covance Research Product, Route 2, Box 113, Cumberland, VA 23040, com aproximadamente 7-10 meses e 6-12 kg no início do tratamento. Os animais foram alojados individualmente em gaiolas de aço inoxidável equipadas com chão de tipo em barras e uma válvula automática para água. Cada gaiola foi claramente marcada com um cartão de código de cores indicando o projecto, o grupo, o animal e foi tatuado o número e o sexo. Cada animal foi inequivocamente identificado por uma tatuagem permanente do número e/ou letra na zona ventral da orelha.

As condições de ambiente e de período de luz para os cães foram as seguintes:

Temperatura	20 ± 3°C
Humidade	50 ± 20%
Ciclo de luz	12 horas de luz e 12 horas de escuridão (excepto durante os procedimentos designados)

Todos os animais tinham acesso a ração standard comercial certificada para cães em peletes (400 g - PMI Certified Dog Chow 5007: PMI Nutrition International Inc.) excepto durante os procedimentos referidos.

Foram controladas as concentrações máximas permitidas de contaminantes na dieta (*e.g.* metais pesados, aflatoxina, organofosfato, hidrocarbonetos clorados, PCBs).

Estava livremente disponível água da rede municipal, que tinha sido amaciada, purificada por osmose inversa e exposta a luz ultravioleta (excepto durante os procedimentos referidos).

Foi permitido um período de aclimatização de cerca de 3 semanas entre a recepção do animal e o início do tratamento, para acostumar os animais ao ambiente do laboratório.

Antes do início do tratamento, todos os animais foram pesados e distribuídos por grupos de tratamento usando um procedimento aleatório. A aleatorização foi realizada por estratificação utilizando o peso corporal como parâmetro. Machos e fêmeas foram separados aleatoriamente. O alojamento final do animal foi verificado para assegurar que animais da mesma ninhada eram distribuídos homogénea e tranversalmente por todos os grupos.

Os animais foram distribuídos pelos seguintes grupos: dose repetida de loxapina 2 mg/kg (2 machos e 2 fêmeas), dose repetida de loxapina 0,2 mg/kg (2 machos e 2 fêmeas), dose repetida de veículo de controlo (2 machos e 2 fêmeas), e doses individuais crescentes de loxapina separadas por pelo menos 48 horas (1 macho e 1 fêmea).

Os animais foram tratados com os aerossóis de teste usando uma máscara facial orofaríngea equipada com tubos de entrada e saída. Durante o tratamento, os animais foram colocados numa bolsa de imobilização.

Foi utilizada uma máscara que permite a inalação do material de teste por cães. Esta máscara consistia num cilindro plástico e era colocada sobre o açaime do cão de tal modo que o focinho ficava dentro do cilindro e o animal

respirava pela boca através de um tubo curto. O artigo de teste foi gerado por vaporização de loxapina aquecendo a cerca de 400°C uma película de loxapina de aproximadamente 4 mícron de espessura, a qual tinha sido formada sobre uma folha de aço inoxidável por meio de revestimento por imersão da folha numa solução de loxapina dissolvida num solvente orgânico. O aerossol resultante formado pela condensação da loxapina vaporizada foi introduzido numa câmara de mistura via ar comprimido pré-seco. A câmara de mistura foi operada sob uma pressão ligeiramente positiva, mantida por meio de uma válvula de gate localizada na linha de escape. Foi usada uma bomba de vácuo para escape da câmara de inalação ao caudal requerido e remoção do ar contaminado (excesso de aerossol e ar expirado) através de um sistema de purificação que consiste num filtro grosseiro de 5 µm antes da expulsão do ar para fora do edifício. A atmosfera resultante foi transportada para a máscara do cão via um tubo de entrega.

O grupo de veículo de controlo foi exposto a ar comprimido pré-seco passado através do dispositivo de aquecimento da droga com o dispositivo carregado com folha de aço inoxidável limpa em vez de folha revestida com loxapina. Excepto para a ausência de droga, a exposição foi igualada à do grupo de dose repetida de 2 mg/kg, em termos de ar passado através do dispositivo de operação e de aquecimento e com os cães a respirar apenas através das máscaras para cães, e sendo o cães imobilizados e manipulados da mesma maneira.

Para assegurar que as doses estavam correctas, antes do início do tratamento de cada dia, foi realizada uma caracterização da atmosfera do aerossol do artigo de teste. As condições operatórias do sistema de exposição requeridas para estabelecer cada concentração de aerossol de alvo foram determinadas gravimetricamente a partir de amostras abertas de filtro de fibra de vidro, recolhidas numa máscara de exposição de animal representativo.

A homogeneidade da concentração da atmosfera da câmara foi também determinada a níveis de dose de 0,2 mg/kg e 2 mg/kg para loxapina. Isto compreendeu a recolha de amostras de filtro em duplicado para análise gravimétrica a partir de 2 aberturas de respiração para cães equidistantemente

espaçadas e localizadas próximo da circunferência da câmara de mistura. Foram também recolhidas amostras adicionais a partir de uma abertura de referência para avaliar a variação total e na abertura da distribuição do artigo de teste dentro da câmara. Os resultados obtidos a partir desta análise demonstraram uma distribuição uniforme do aerossol.

A análise da distribuição do tamanho de partícula do aerossol para cada dose de loxapina foi conduzida utilizando um impactor de cascata. O método consistiu na classificação numa série de gamas de tamanho, seguida de análise gravimétrica. O diâmetro mássico mediano e o seu desvio padrão geométrico (MMAD ± GSD) foi calculado a partir dos dados gravimétricos usando um programa de computador baseado no Andersen Operating Manual TR#76-900016. O diâmetro aerodinâmico mássico mediano típico e o GSD medidos durante o estudo foram de 1,4 µm ± 2,2.

As concentrações reais de aerossol à saída das máscaras foram medidas pelo menos uma vez durante cada dia de exposição a partir de uma abertura de amostragem na zona de respiração do animal usando um método gravimétrico.

A dose de ingrediente activo (mg/kg/dia) conseguida para cada nível de tratamento foi determinada como segue:

Dose de ingrediente activo conseguida (mg/kg/dia)	$= \frac{\text{RMV} \times \text{Concentração activa} \times \text{T} \times \text{D}}{\text{BW}}$
onde RMV (L/min)	= volume respiratório minuto*
Concentração activa (mg/L)	= concentração de ingrediente activo na câmara determinada por análise química
T (min)	= tempo de tratamento
D	= fracção de deposição de aerossol total, de acordo com o tamanho de partícula
BW (kg)	= peso corporal médio por sexo por grupo durante o tratamento a partir do peso corporal regular

medida usando o sistema Buxco Electronics LS-20 para cada animal duas vezes antes do primeiro tratamento com droga.

Um cálculo exemplar da dose conseguida de ingrediente activo, tomada num dia de doseamento particular da porção de dose crescente do estudo é como segue:

Concentração média de aerossol na câmara: 0,489 mg/L.

MMAD ± GSD: 1,1 µm ± 2,2. Com base em Witschi & Nettesheim, *Mechanisms in Respiratory Toxicology*, Vol. 1: 54-56, CRC Press, Inc. 1982; os anteriores MAD e GSD resultam numa fracção de deposição (D) de 0,38.

BW médio: 8,3 kg.

RMV médio pré-estudo: 7,86 L/min (assumido não variável durante o estudo).

Tempo de exposição: 15 minutos.

Aplicando a fórmula tal como na tabela acima, os dados anteriores proporcionam uma dose conseguida de 2,6 mg/kg.

Os cães foram tratados com o aerossol de loxapina utilizando a abordagem anterior para entregar o aerossol de droga e calcular a dose entregue. Inicialmente, 1 macho e 1 fêmea receberam 1 mg/kg/dose de loxapina, o que não resultou em alterações observáveis no comportamento dos animais. Vários dias depois, estes mesmos animais receberam 2,6 mg/kg de loxapina, o que resultou em fraqueza, tremores e diminuição de actividade.

Subsequentemente, 2 cães machos e 2 fêmeas receberam veículo de controlo como descrito acima durante 5 dias. Não mostraram alterações comportamentais. Adicionalmente, 2 cães machos e 2 fêmeas receberam 0,2 mg/kg de loxapina (diariamente) durante 5 dias. Não exibiram alterações comportamentais. Finalmente, 2 cães machos e 2 fêmeas receberam 2 mg/kg de loxapina (diariamente) durante 5 dias. Mostraram fraqueza, tremores e actividade diminuída, mas nenhuma ocorrência respiratória adversa, tal como tosse. Notavelmente, não foram encontrados sinais de broncoconstrição tais como sibilos, fase expiratória prolongada ou tosse. O consumo de alimentos foi aproximadamente normal em todos os animais.

Os animais foram autopsiados ao completar-se o período de tratamento através de exsanguinação por incisão das artérias axilares ou femorais após anestesia por injecção

intravenosa de pentobarbital sódico. Um sedativo, Cetamina.HCl para injecção, U.S.P. e Xilazina, foram administrados por injecção intramuscular antes dos animais serem transportados da sala dos animais para a área de autópsia. De modo a evitar uma alteração autolítica, um exame patológico completo da carcaça bruta foi conduzido imediatamente em todos os animais que foram eutanizados. A alimentação foi retirada a todos os animais durante a noite antes da autópsia programada. Não foram detectadas ocorrências relacionadas com o tratamento durante a autópsia para cada um dos animais. Foi conduzido um exame histopatológico a quaisquer lesões brutas. Não foram de novo observadas ocorrências relacionadas com o tratamento. Além disso, foi conduzido um exame histopatológico da laringe, traqueia, brônquios, pulmões incluindo bronquíolos. Não foram observadas anormalidades relacionadas com o tratamento.

No primeiro dia da porção de dose repetida (5 dias), foram recolhidas amostras de plasma para análise toxicocinética antes da dosagem, 2 minutos após o início da dosagem, imediatamente após a dosagem, 20 minutos e 1, 3, 9 e 24 horas após dosagem. As amostras foram armazenadas a -80°C até à análise da concentração de loxapina no plasma. A concentração plasmática de loxapina pode ser medida usando métodos analíticos bem conhecidos na arte, tais como LC/MS, LC/MS/MS e/ou GC/MS. Dados toxicocinéticos de loxapina preditivos representativos são fornecidos nas Figuras 1 e 2. De notar nestes dados que a concentração de loxapina no plasma aumenta muito depressa após a administração do aerossol de loxapina, com a concentração plasmática de pico obtida em 2 minutos do fim da inalação de droga. Verifica-se que a taxa de subida na concentração plasmática de loxapina em média é pelo menos de 70 ng/mL/minuto ao nível da dose de 2 mg/kg ao longo dos primeiros 2 minutos de dosagem, e de 20 ng/mL/minuto ao nível da dose de 2 mg/kg ao longo dos primeiros 10 minutos de dosagem. Verifica-se que a taxa de subida na concentração plasmática de loxapina é em média de pelo menos 7 ng/mL/minuto ao nível de dose de 0,2 mg/kg ao longo dos primeiros 2 minutos de dosagem, e de 2 ng/mL/minuto ao nível de dose de 0,2 mg/kg ao longo dos primeiros 10 minutos de dosagem. Níveis plasmáticos terapêuticos de cerca de pelo menos 0,5 ng/mL, 1 ng/mL, 2 ng/mL, 4 ng/mL, 8 ng/mL,

ou mesmo 15 ng/mL são obtidos em 10 minutos, 5 minutos e até em 2 minutos aos mesmos níveis de dosagem.

Exemplos preditivos

Exemplo 3

Fase I. Ensaio clínico de aerossol de condensação de loxapina

Um dispositivo manual gerador de aerossol de condensação, tal como divulgado no Pedido de Patente US com N.º de Série 10/633876, apresentado em 4 de Agosto de 2003 e intitulado "Rapid-Heating Drug Delivery Article and Method of Use", é revestido com loxapina de modo a libertar um aerossol de condensação de loxapina de 0, 2,5 mg, 5 mg ou 10 mg (dependendo da espessura do revestimento) ao longo de um período inferior a 1 segundo após actuação do dispositivo por inspiração do paciente.

Voluntários normais, em geral na gama etária entre 18 e 45 anos e não sofrendo de doença grave, psiquiátrica, neurológica, pulmonar, renal ou cardiovascular são recrutados para participar no estudo, são-lhes explicados os riscos potenciais da inalação de loxapina e pede-se um consentimento. Os que aceitam são englobados no estudo e é colocado um cateter intravenoso.

É dado aos voluntários um dispositivo manual. Podem ou não ser treinados na técnica respiratória apropriada para utilização do dispositivo antes de receberem o dispositivo. No mínimo, cada voluntário é instruído a exalar completamente, depois colocar o dispositivo nos lábios e tomar uma longa e profunda inalação, que deve ser retida durante vários segundos antes de voltar a exalar. O voluntário usa então o dispositivo, recebendo a quantidade prescrita de aerossol de condensação de loxapina. O voluntário e o pessoal médico que conduz o estudo podem ter oculta a dose de droga, ou o facto da droga poder ser substituída por placebo (*i.e.* um dispositivo carregado com 0 mg de loxapina).

Amostras de sangue venoso são obtidas a cerca de 0,3, 1, 3, 10, 30, 60, 120, 240, 360, 500, 750 e 1000 minutos após a dosagem. As concentrações plasmáticas de droga são determinadas usando métodos estabelecidos descritos na literatura para a loxapina. Estas análises revelam um T_{max} inferior a 10 minutos, com T_{max} geralmente ocorrendo na amostra aos 3 minutos ou na amostra de 1 minuto. A biodisponibilidade da entrega do aerossol de condensação é superior a 35%, e frequentemente superior a 55%.

A Tabela seguinte proporciona valores ilustrativos antecipados de C_{max} a doses diferentes:

Dose	C_{max} tipicamente superior a	C_{max} mais típico superior a
2,5 mg	2,5 ng/ml	15 ng/ml
5 mg	5 ng/ml	30 ng/ml
10 mg	10 ng/ml	60 ng/ml
20 mg	20 ng/ml	120 ng/ml

Exemplo 4

Fase II. Ensaio clínico de loxapina para o tratamento de ataques agudos de enxaqueca

A metodologia do estudo é um ensaio em dupla ocultação, aleatorizado, com controlo por placebo e de dose variável. Sujeitos machos e fêmeas entre 18 e 65 anos de idade, inclusive, com uma história de dor de cabeça de enxaqueca moderada a grave por auto-relatório (enxaqueca com ou sem aura) com uma frequência média de 1-6 ataques por mês durante os 3 meses mais recentes são recrutados para participar no estudo. Os sujeitos que satisfazem os critérios de adesão são aceites e aleatorizados para receber um dos seguintes tratamentos: placebo, sistema de entrega rápida de loxapina ~1,25 mg, sistema de entrega rápida de loxapina ~2,5 mg, sistema de entrega rápida de loxapina ~5 mg, sistema de entrega rápida de loxapina ~10 mg. Também podem ser testada doses mais elevadas de loxapina se forem consideradas seguras num ensaio clínico de Fase I. O sistema de entrega rápida de loxapina é um meio de administrar loxapina a um paciente de enxaqueca de tal modo que as concentrações máximas de droga no plasma são obtidas em 1 hora, 30 minutos, 15 minutos, 10

minutos, 5 minutos ou até 2 minutos ou menos. O sistema de entrega de aerossol de condensação anteriormente descrito em relação a um ensaio clínico de Fase I é um sistema assim. Outros sistemas de entrega rápida incluem várias durações de infusões ou injecções intravenosas.

Imediatamente antes de receber o tratamento que foi atribuído aleatoriamente ao paciente, este classifica a gravidade da sua dor de cabeça e náusea numa escala de 4 pontos (0-ausente, 1-ligeira, 2-moderada, 3-grave) e a fotofobia e fonofobia numa escala de 2 pontos (A luz torna a sua dor de cabeça pior? 0-Não, 1-Sim; O ruído torna a sua dor de cabeça pior? 0-Não, 1-Sim). Em alternativa, pode ser utilizada uma escala análoga visual de 11 pontos (0-nenhuma a 10-muitíssimo grave) ou outra escala apropriada.

Pede-se aos sujeitos que repitam estas classificações a intervalos de 15 e 30 minutos após o tratamento, e também a 1, 2, 4, 8, 12 e 24 horas após o tratamento. Pede-se aos sujeitos ainda a sua avaliação global da eficácia do tratamento (1-muito fraco a 5-muito bom) a 120 minutos e 24 horas após o tratamento. A medicação concomitante, se existente, é também registada.

Os grupos que recebem 5 mg e 10 mg de loxapina mostram um forte efeito terapêutico da droga dentro de 1 hora. Em particular, a gravidade da dor de cabeça a 1 hora, e mesmo a 30 minutos, e por vezes a 15 minutos nos pacientes tratados é marcadamente inferior à existente antes do tratamento. A comparação de placebo e 5 mg ou 10 mg em termos de alívio da dor de cabeça a 1 hora mostra uma vantagem marcada para os pacientes tratados com loxapina, como evidenciado (assumindo um tamanho de amostra apropriadamente grande) pelas vantagens estatisticamente significativas (ao nível de $p<0,05$) da droga *versus* placebo em termos de menor pontuação de dor de cabeça de enxaqueca, menor pontuação de náusea, menor presença de fotofobia e fonofobia, maior diminuição na pontuação de dor de cabeça a partir da pontuação da dor de cabeça da linha de base, maior percentagem de pacientes com nenhuma ou apenas ligeira dor de cabeça, e maior percentagem de pacientes sem dor de cabeça. Esta vantagem persiste a 2 horas, 4 horas, 8 horas, e mesmo 24 horas, excepto se aos pacientes tratados

com placebo for fornecida medicação de salvamento. São também observados efeitos similares com amostras apropriadamente grandes aos níveis de dose de 1,25 mg ou 2,5 mg, embora por vezes amostras de pacientes apropriadamente grandes sejam difíceis de adquirir a esses níveis de dose (porque o efeito é por vezes menos forte, são necessários mais pacientes). Também, aos menores níveis de dose de 1,25 mg ou 2,5 mg, a droga requer por vezes uma maior duração (*e.g.* 1 hora em vez de 30 minutos) para ser eficaz.

Exemplo 5

Utilização clínica de loxapina para o tratamento de ataques agudos de enxaqueca

Uma mulher de 35 anos de idade de boa saúde geral detecta o início de uma dor moderada localizada no lado direito da sua cabeça ao longo de cerca de 10 minutos estando em casa. Nos 10 minutos seguintes, a dor torna-se mais grave, caracterizada por pulsação latejante.

A mulher reconhece esta situação como uma dor de cabeça de enxaqueca, e também sabe que para ela este tipo de dores de cabeça, se não tratadas, tendem a persistir durante pelo menos um dia completo com náuseas, acompanhadas de dor de cabeça e com uma dor tão grave que torna o sono difícil ou impossível. A mulher desliga as luzes na sala para evitar a dor causada pela luz que lhe entra nos olhos, e desliga o rádio devido ao piorar da sua dor de cabeça. Ela toma um comprimido de 25 mg de loxapina pela boca com um copo de água. Ao longo dos 15 minutos seguintes, a dor de cabeça começa a piorar, e o estômago da mulher está ligeiramente perturbado. No entanto, ao longo da 1 hora seguinte, a dor de cabeça diminui ligeiramente e a mulher sente-se crescentemente cansada. O estômago já não a incomoda. Dorme uma pequena sesta e acorda sem quaisquer sinais de dor de cabeça. A luz e o ruído já não são incomodativos. Come uma refeição normal sem perturbações no estômago. A dor de cabeça não regressa ao longo das 7 2horas seguintes, e nenhuma medicação adicional é requerida.

Está entendido que os exemplos e concretizações aqui descritos se destinam a fins apenas ilustrativos, e que a

esse respeito várias modificações ou alterações podem ser sugeridas pelos peritos na especialidade e devem ser incluídas dentro do espírito e campo deste pedido e do âmbito das reivindicações anexas.

Todas as publicações, patentes e pedidos de patente aqui citadas são incorporadas por referência na sua totalidade para todos os propósitos.

Lisboa, 2009-03-23

REIVINDICAÇÕES

1. Utilização de uma quantidade eficaz de um composto seleccionado do grupo que consiste em loxapina e sais farmaceuticamente aceitáveis de loxapina, na preparação de um medicamento para o tratamento da dor de cabeça num sujeito, através da administração de uma composição farmacêutica que compreende o referido composto.

2. Utilização de acordo com a reivindicação 1, em que a referida quantidade eficaz é uma quantidade suficiente para reduzir a dor de cabeça presente no referido sujeito.

3. Utilização de acordo com a reivindicação 1 ou 2, em que a referida composição farmacêutica é administrada sistemicamente.

4. Utilização de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 3, em que a referida dor de cabeça é enxaqueca.

5. Utilização de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 3, em que a referida dor de cabeça é cefaleia agrupada.

6. Utilização de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 3, em que a referida dor de cabeça é cefaleia tensional.

7. Utilização de acordo com a reivindicação 1 ou 2, em que a referida composição farmacêutica é administrada por inalação.

8. Utilização de acordo com a reivindicação 1 ou 2, em que a referida composição farmacêutica é administrada por inalação, e preferivelmente em que o referido sujeito é humano, e a referida dor de cabeça é enxaqueca.

9. Utilização de acordo com a reivindicação 7 ou 8, em que a referida composição farmacêutica está sob a forma de um aerossol.

10. Utilização de acordo com a reivindicação 7 ou 8, em que a referida composição farmacêutica está sob a forma de um aerossol de condensação.

11. Utilização de acordo com a reivindicação 9 ou 10, em que o referido aerossol possui um diâmetro aerodinâmico mediano mássico (MMAD) entre cerca de 0,01 e cerca de 3 µm.

12. Utilização de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 11, em que são administrados cerca de 0,3 a cerca de 20 mg de loxapina, ou é administrada uma quantidade de um sal de loxapina que produz no sujeito uma concentração sanguínea de loxapina equivalente à administração de cerca de 0,3 a cerca de 20 mg de loxapina.

13. Utilização de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 11, em que são administrados cerca de 1 a cerca de 10 mg de loxapina, ou é administrada uma quantidade de um sal de loxapina que produz no sujeito uma concentração sanguínea de loxapina equivalente à administração de cerca de 1 a cerca de 10 mg de loxapina.

14. Utilização de acordo com a reivindicação 12 ou 13, em que a administração de loxapina ou um seu sal ao sujeito é conduzida de modo a resultar num nível sanguíneo máximo de loxapina em cerca de 30 minutos após a referida administração.

15. Utilização de acordo com a reivindicação 12 ou 13, em que a administração de loxapina ou um seu sal ao sujeito é conduzida de modo a resultar num nível sanguíneo máximo de loxapina em cerca de 15 minutos após a referida administração.

16. Utilização de acordo com a reivindicação 12 ou 13, em que a administração de loxapina ou um seu sal ao sujeito é conduzida de modo a resultar numa taxa de pico de aumento no nível sanguíneo de loxapina de pelo menos cerca de 1 ng/ml/minuto.

17. Utilização de acordo com a reivindicação 12 ou 13, em que a administração de loxapina ou um seu sal ao sujeito é conduzida de modo a resultar num nível sanguíneo de loxapina de pelo menos cerca de 5 ng/ml em cerca de 15 minutos após a referida administração.

18. Utilização de acordo com a reivindicação 1, em que a referida composição farmacêutica é administrada via inalação

utilizando um artigo de entrega de droga de aquecimento rápido ou um dispositivo de entrega de droga de película fina.

19. Utilização de acordo com a reivindicação 1, em que a referida composição farmacêutica é administrada via um dispositivo de entrega de inalação, sendo o referido composto vaporizado e condensado para proporcionar pelo menos 50% de recuperação do referido composto num aerossol, e em que o referido aerossol contém menos de cerca de 5% em peso de produtos de degradação do composto.

20. Utilização de acordo com a reivindicação 19, em que o referido composto é revestido sobre um substrato no dispositivo de entrega como uma película fina, possuindo uma espessura de película entre cerca de 0,5 e 20 µm.

21. Utilização de acordo com a reivindicação 1, em que a referida composição farmacêutica é administrada sob a forma de um aerossol que possui um diâmetro aerodinâmico mediano mássico (MMAD) entre cerca de 0,01 e cerca de 3 µm.

22. Utilização de acordo com a reivindicação 1, em que a referida composição farmacêutica é administrada via um artigo de entrega de droga de aquecimento rápido, sendo o referido composto volatilizado a partir de uma película de composição de composto sob condições suficientes para proporcionar um aerossol tendo pelo menos 50% de recuperação do referido composto e contendo menos de cerca de 10% em peso de produtos de degradação do composto.

23. Composição que compreende (a) uma quantidade analgésica de um composto seleccionado do grupo que consiste em loxapina e seus sais farmaceuticamente aceitáveis, e (b) um portador farmaceuticamente aceitável, composição que se destina a utilização num método de tratamento de dor de cabeça.

24. Composição de acordo com a reivindicação 23, que compreende adicionalmente um ou mais agentes analgésicos anti-inflamatórios ou anti-enxaqueca.

25. Composição de acordo com a reivindicação 23, em que o referido composto está sob a forma de aerossol.

26. Composição de acordo com a reivindicação 23, em que o referido composto está sob a forma de aerossol de condensação.

27. Composição de acordo com qualquer das reivindicações 23 a 26, em que a quantidade analgésica do composto é seleccionada do grupo que consiste em:

(i) 0,3 a 20 mg de loxapina;
(ii) 1 a 10 mg de loxapina;
(iii) 2 a 6 mg de loxapina.

28. Composição de película fina que compreende uma quantidade analgésica de um composto seleccionado do grupo que consiste em loxapina e seus sais farmaceuticamente aceitáveis, e possuindo uma espessura de película de cerca de 0,5 a cerca de 20 µm, composição que se destina a utilização num método de tratamento de dor de cabeça.

Lisboa, 2009-03-23

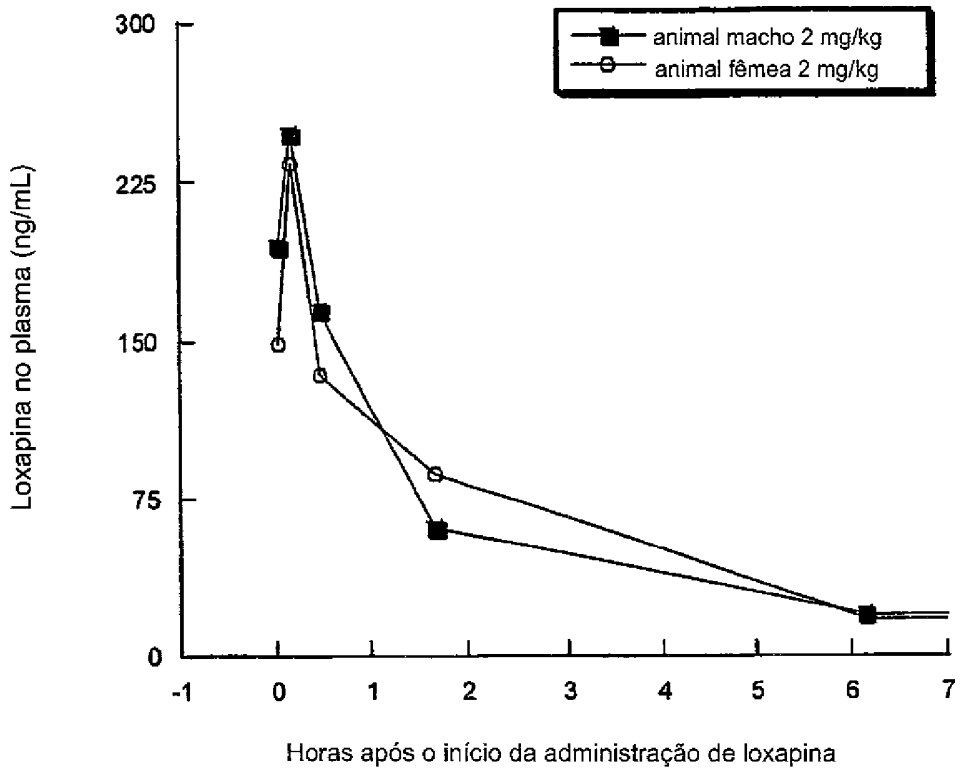
animal macho 2 mg/kg
animal fêmea 2 mg/kg
Loxapina no plasma (ng/mL)
300
225
150
75
0
-1
0
1
2
3
4
5
6
7
Horas após o início da administração de loxapina

Fig. 1

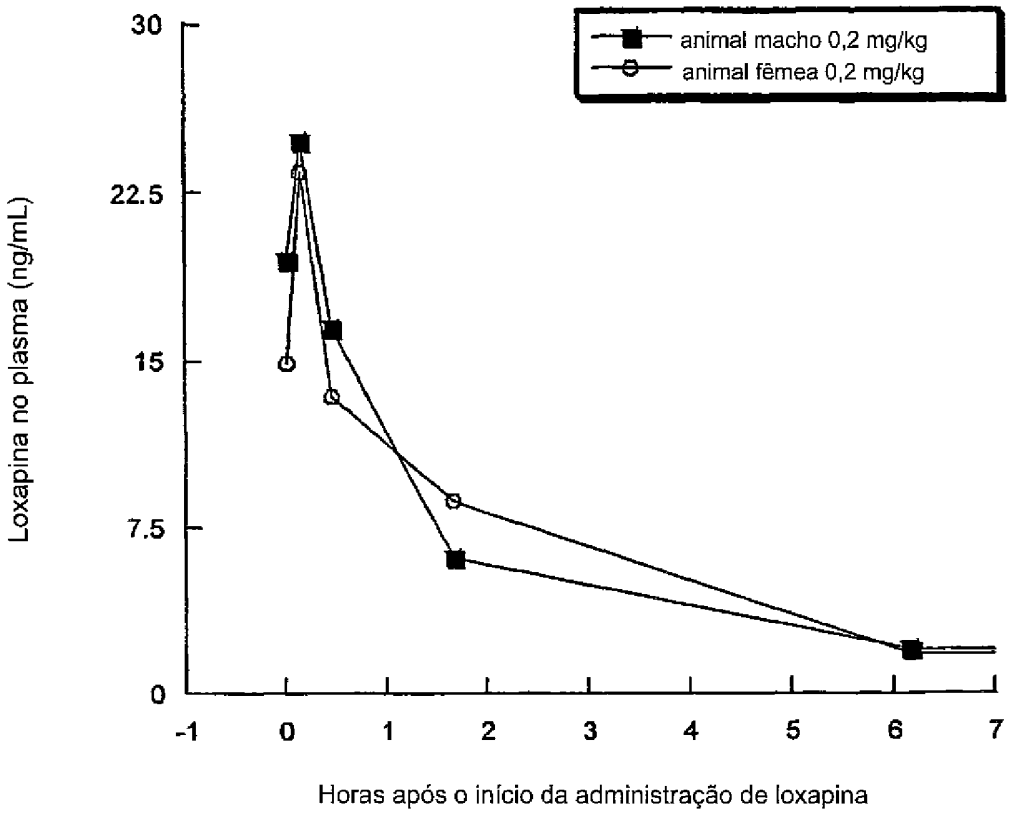
animal macho 0,2 mg/kg
animal fêmea 0,2 mg/kg
Loxapina no plasma (ng/mL)
30
22.5
15
7.5
0
-1
0
1
2
3
4
5
6
7
Horas após o início da administração de loxapina

Fig. 2