

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

(22) Data de pedido: 2003.12.18	(73) Titular(es): ALGORX	
(30) Prioridade(s): 2002.12.18 US 434452 P	101 INTERCHANGE PLAZA, SUITE 102	
2002.12.18 US 434453 P	CRANBURY, NJ 08512	US
2002.12.18 US 434500 P		
2002.12.18 US 434501 P	(72) Inventor(es):	
2002.12.18 US 434530 P	RONALD BURCH	US
	RICHARD B. CARTER	US
(43) Data de publicação do pedido: 2005.10.26	JEFF LAZAR	US
(45) Data e BPI da concessão: 2008.07.23	(74) Mandatário:	
213/2008	ALBERTO HERMINIO MANIQUE CANELAS	
	RUA VÍCTOR CORDON, 14 1249-103 LISBOA	PT

(54) Epígrafe: **ADMINISTRAÇÃO DE CAPASAICINÓIDES**

(57) Resumo:

RESUMO

"ADMINISTRAÇÃO DE CAPSAICINÓIDES"

É descrito em determinadas concretizações um método para aliviar a dor num local de um ser humano ou de um animal que dele necessite, o qual inclui administrar-se por injeção ou por infiltração uma dose de capsaicinóide, co-administrando-se um agente adjuvante tal como se descreve neste documento.

DESCRIÇÃO

"ADMINISTRAÇÃO DE CAPSAICINÓIDES"

CAMPO DA INVENÇÃO

Este pedido diz respeito a composições e a métodos para alívio da dor num local específico, por exemplo, associada à inflamação de articulações, tendões, nervos, músculo, e de outros tecidos moles, lesões nos nervos e neuropatias, e da dor proveniente de tumores em tecidos moles ou em ossos.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

A capsaicina, uma substância pungente derivada das plantas da família *solanaceae* (pimentos picantes) tem sido utilizada há já muito tempo a título de ferramenta experimental por causa da sua actuação selectiva sobre as fibras dos nervos aferentes com pequenos diâmetros, fibras C e fibras A-delta, que se crê sinalizarem a dor. A partir de estudos em animais, a capsaicina parece despoletar a despolarização da membrana das fibras C pela abertura de canais para catiões permeáveis a cálcio e a sódio. Recentemente foi clonado um dos receptores para os efeitos da capsaicina. A capsaicina pode ser facilmente obtida por extracção dos frutos de *capsicum frutescens* ou de *capsicum*

annum com álcool. A capsaicina é conhecida sob a designação Química de N-(4-hidroxi-3-metoxibenzil)-8-metil-6-enamida não trans. A capsaicina é praticamente insolúvel em água, mas bem solúvel em etanol, em éter, em benzeno e em clorofórmio. A capsaicina tem sido utilizada em terapia na qualidade de analgésico tópico. A capsaicina está comercialmente disponível como Capsaicina USP junto de Steve Weiss & Co., 315 East 68th Street, Nova Iorque, NY 10021, e também pode ser preparada por síntese recorrendo a métodos publicados. Veja-se Michalska et al., "Synthesis and Local Anesthetic Properties of N-substituted 3,4-Dimethoxyphenethylamine Derivatives", Diss. Pharm. Pharmacol., Vol. **24**, (1972), págs. 17-25, (no Chem. Abs. **77**: 19271 a), descrevem-se derivados com N-pentilo e N-hexilo da 3,4-dimetoxifenilacetamida que são reduzidos às aminas secundárias correspondentes.

A capsaicina está listada nas farmacopeias do Reino Unido, da Austrália, da Bélgica, do Egipto, da Alemanha, da Hungria, de Itália, do Japão, da Polónia, de Portugal, da Espanha, e da Suíça, e já esteve listada na Farmacopeia dos Estados Unidos e no seu Formulário Nacional. A FDA propôs monografias acerca de produtos farmacológicos analgésicos para utilização humana isentos de receita médica (OTC). Nestes se incluem a capsaicina e preparações de *capsicum* que são consideradas como seguras e eficazes para utilização a título de analgésicos externos OTC. A capsaicina é a única entidade Química proveniente de *Capsicum* que é reconhecida pela FDA. A capsaicina (USP)

contém não menos do que 110% de capsaicinóides totais o que corresponde tipicamente a uma capsaicina com uma pureza de 63%. A capsaicina da USP é trans-capsaicina (55-60%) e também contém os seus precursores di-hidrocapsaicina e nordi-hidrocapsaicina.

Incluem-se nos efeitos mediados pela capsaicina:

- (i) a activação dos nociceptores nos tecidos periféricos;
- (ii) uma eventual insensibilização dos nociceptores periféricos relativamente a uma ou mais modalidades de estímulo;
- (iii) a degeneração celular das fibras aferentes sensíveis A-delta e C;
- (iv) a activação das proteases neuronais;
- (v) o bloqueio do transporte axonal; e
- (vi) o decréscimo do número absoluto de fibras nociceptivas sem afectar o número de fibras não nociceptivas.

As formas de dosagem de capsaicina que já foram mais estudadas do ponto de vista clínico são os cremes contendo capsaicina (Zostrix, Zostrix-HP, e Axsain). Estes produtos foram examinados numa larga gama de estados dolorosos incluindo a osteoartrite. No entanto, a eficácia da capsaicina administrada por via tópica na artrite em geral tem provado ser limitada.

Em publicações anteriores descreveu-se a administração da capsaicina por via tópica para o tratamento de diversos estados. Por exemplo, Na Pat. U.S. No. 4.997.853 (Bernstein) descrevem-se métodos e composições utilizando a capsaicina a título de analgésico

externo. Na Pat. U.S. No. 5.063.060 (Bernstein) descrevem-se composições e métodos para tratar patologias dolorosas, inflamatórias ou alérgicas. Na Pat. U.S. No. 5.178.879 (Adekunle, et al.) descrevem-se métodos para preparar um gel não oleoso com capsaicina para administração por via tópica para o tratamento da dor. Na Pat. U.S. No. 5.296.225 (Adekunle, et al.) descrevem-se métodos indirectos de faltar a dor orofacial com capsaicina por via tópica. Na Pat. U.S. No. 5.665.378 (Davis, et al.) descrevem-se formulações transdérmicas terapêuticas incluindo a capsaicina, um agente anti-inflamatório não esteróide e parnabrom, para o tratamento da dor. Na Patente U.S. No. 6.248.788 (Robbins, et al.) descreve-se a administração de um creme com 7,5% de capsaicina em combinação com injeções epidurais de marcaína em pacientes que sofrem de dores nos pés persistentes e de longa duração. Na Patente U.S. No. 6.239.180 (Robbins) descreve-se a combinação de pachos carregados com capsaicina com uma anestesia local, para tratar a neuropatia periférica. A utilização tópica da capsaicina também tem sido descrita na técnica para o tratamento de estados tão diferentes como a síndrome doloroso pós-mastectomia (Watson e Evans, Pain **51**: 375-79 (1992)); a neuropatia diabética dolorosa (Tandan et al., Diabetes Care **15**: 8-13 (1992)); "The Capsaicin Study Group", Arch. Intern. Med. **151**:2225-9 (1991); a neuralgia pós-herpética (Watson et al., Pain **33**: 333-40 (1988)), Watson et al., Clin. Ther. **15**: 510-26 (1993); Bernstein et al., J. Am. Acad. Dermatol. **21**: 265-70 (1989) e a dor na síndrome de Guillian-Barre (Morganlander et al., Annals of

Neurology **29**:199 (1990)). Também tem sido utilizada capsaicina no tratamento da osteoartrite (Deal et al., Clin. Ther. **13**: 383-95 (1991); McCarthy e McCarthy, J. Rheumatol. **19**: 604-7 (1992); Altman et al., Seminars in Arthritis and Rheumatism **23**: 25-33 (1994). Para além disto, a Patente U.S. No. 4.599.342 (LaHann) descreve a administração por via oral e subcutânea ou intramuscular de uma combinação de capsaicina ou de um análogo de capsaicina com um analgésico opiáceo. A Patente No. 4.313.958 (LaHann) descreve a administração intratecal, epidural, intramuscular, endovenosa, intraperitoneal e subcutânea de capsaicina utilizando um perfil de doseamento "em passos e patamares".

Há muito tempo que os seres humanos estão expostos a fontes de especiarias contendo capsaicina e a preparações para administração por via tópica utilizadas numa diversidade de indicações medicinais. Esta grande experiência não revelou efeitos adversos significativos ou duráveis da exposição à capsaicina. A determinação recente de efeitos terapêuticos potenciais da capsaicina obre fibras sensoriais aferentes não mielinizadas obriga a uma consideração cuidadosa deste composto para desenvolvimentos farmacêuticos adicionais.

Por causa da capacidade da capsaicina para insensibilizar os nociceptores nos tecidos periféricos, os seus efeitos analgésicos potenciais foram também avaliados em diversos ensaios clínicos. No entanto, uma vez que a aplicação da capsaicina ela própria provoca frequentemente

uma dor ou ardor e hiperalgesia para além da dor neuropática que se está a tratar, poucos pacientes seguem os tratamentos e as taxas de abandono dos pacientes durante os ensaios clínicos têm ultrapassado cinquenta por cento. Crê-se que o ardor espontâneo e a hiperalgesia sejam devidos a uma activação intensa e a uma sensibilização passageira dos nociceptores periféricos no local de aplicação da capsaicina. Esta activação e esta sensibilização ocorrem antes da fase de insensibilização. A fase de activação poderá ser uma barreira à utilização da capsaicina por causa da dor que provoca.

Seria portanto vantajoso proporcionar métodos e composições incluindo capsaicina ou análogos de capsaicina com concentrações eficazes na produção de um efeito analgésico sem os efeitos colaterais normalmente associados com a utilização da capsaicina.

OBJECTOS E DESCRIÇÃO RESUMIDA DA INVENÇÃO

A invenção diz respeito à utilização de capsaicina na preparação de um medicamento para um método de aliviar a dor num local num ser humano ou num animal que dele necessite, incluindo o método referido:

administração num local doloroso bem definido, num ser humano ou num animal que dela necessite, de uma dose única injectável, implantável ou infiltrável de capsaicina, numa quantidade eficaz para desenervar o local

discreto referido sem originar um efeito fora do sítio discreto e para atenuar a dor que emana do local discreto referido, sendo a dose eficaz de entre 1 µg e 5.000 µg de capsaicina com uma pureza de pelo menos 95% em trans-capsaicina, quando a dose referida é injectada ou implantada num sítio discreto seleccionado de entre um sítio cirúrgico, uma ferida aberta, uma zona do corpo, um local intra-articular, um local intercostal, um local intra-sinovial, um local intra-arterial, um local intra-espinhal, uma bolsa, um tendão, um ligamento, um osso, um músculo, um nervo, o local de uma lesão, o local de um tumor, em tecido mole ou em osso, sendo a dose eficaz referida de entre 1 µg e 15.000 µg de capsaicina com uma pureza de pelo menos 95% em trans-capsaicina quando a dose referida é administrada por infiltração num local cirúrgico ou numa ferida aberta;

co-administração de uma quantidade eficaz de um agente adjuvante incluindo um agente anti-inflamatório não esteróide.

A invenção presente diz também respeito a uma composição farmacêutica injectável ou implantável para atenuar a dor num local de um ser humano ou um animal que dela necessite, incluindo: entre 1 µg e 5000 µg de capsaicina contendo pelo menos uma pureza de 95% de trans-capsaicina, um veículo aceitável do ponto de vista farmacêutico para injeção ou implantação; e pelo menos um

agente adjuvante que inclua um agente anti-inflamatório não esteróide, numa quantidade eficaz para diminuir um efeito indesejável da capsaicina. e uma composição farmacêutica infiltrável para atenuar a dor num local de um ser humano ou de um animal que dela necessite, incluindo: entre 1 μg e 15.000 μg de capsaicina com uma pureza de pelo menos 95% em trans-capsaicina, um veículo aceitável do ponto de vista farmacêutico para infiltração; e pelo menos um agente adjuvante incluindo um agente anti-inflamatório não esteróide numa quantidade eficaz para diminuir o efeito indesejável do capsaicinóide.

Para se entender mais completamente a invenção descrita, proporcionam-se as seguintes definições para os efeitos desta descrição:

O termo "injecção" significará administração da capsaicina a um local discreto através da pele de um ser humano ou a um animal.

O termo "implantação" significará a administração da capsaicina a um local discreto pelo embebimento de uma dose de capsaicina na pele, tecido, músculos, tendões, articulações, ou outras partes do corpo de seres humanos ou animais.

O termo "infiltração" ou "infiltrável" significará a administração num local cirúrgico bem definido ou numa ferida aberta, num ser humano ou num animal.

Tal como se utiliza neste documento, o termo "capsaicinóide" significa capsaicina.

A dor aguda significará qualquer dor que se apresente com um início rápido seguido por um decurso de curta duração, e intensidade severa, por exemplo uma cefaleia, a dor associada com o cancro, fracturas, entorses, e deslocações de ossos, articulações, ligamentos e tendões.

Uma dor crónica significará uma dor com uma duração durante um longo período de tempo ou que seja marcada por recorrências frequentes, por exemplo, a dor associada com doenças terminais, com a artrite, com doenças auto-imunes; ou dor neuropática provocada por doenças degenerativas tais como a diabetes melitus ou a degenerescência da espinha, ou a resultante da remodelação após uma lesão traumática ou uma cirurgia.

Tal como se utiliza neste documento, o termo "anestésico local" significa qualquer fármaco ou mistura de fármacos que proporciona uma dormência e/ou anestesia local.

Por co-administração pretende significar-se que a administração de uma única composição contendo tanto a capsaicina como um ou mais agentes adicionais eficazes do ponto de vista terapêutico, por exemplo, um anestésico

local ou fenol, ou a administração de capsaicina e do ou dos agentes terapêuticos adicionais sob a forma de composições em separado com intervalos de tempo entre elas que sejam suficientemente curtos de tal modo que o resultado final seja equivalente ao que se obteria quando os dois compostos fossem administrados em conjunto.

BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

Os desenhos seguintes ilustram concretizações da invenção.

A Fig. 1 é um gráfico ilustrando a concentração no plasma das doses de 10 µg, 100 µg e 300 µg de capsaicina administrada a sujeitos de um estudo, que participaram no Estudo de Segurança em Osteoartrite que se exemplifica no Exemplo 1.

A Fig. 2 é um gráfico ilustrando a percentagem de diminuição na classificação VAS em comparação com a linha de base em sujeitos que entraram no Estudo de Segurança em Osteoartrite que se exemplifica no Exemplo 1.

A Fig. 3 é um gráfico que ilustra a Classificação da Dor NRS em sujeitos que participaram no Estudo de Segurança em Osteoartrite que se exemplifica no Exemplo 2.

A Fig. 4 é um gráfico que ilustra uma comparação dos Valores de VAS entre sujeitos que participaram no

estudo da Eficácia na Excisão do Joanete exemplificado no Exemplo 3.

A Fig. 5 é um gráfico que ilustra uma comparação da percentagem de sujeitos entrados no estudo da Eficácia na Excisão do Joanete exemplificado no Exemplo 3 que necessitam de medicação de emergência.

DESCRIÇÃO PORMENORIZADA DA INVENÇÃO

As composições e os métodos descritos neste documento podem ser utilizadas para tratar a dor num local específico com uma quantidade eficaz de capsaicina, doravante referida neste documento como "capsaicinóides". Numa concretização preferida, os métodos envolvem a administração de uma quantidade eficaz de capsaicinóides a um local de um ser humano ou de um animal para aliviar a dor nesse local.

Noutra concretização, os métodos envolvem proporcionar-se anestesia no local em que se vão administrar os capsaicinóides, e depois administrar uma quantidade eficaz de capsaicinóides ao local. A anestesia pode ser proporcionada directamente ao local, ou num local remoto para provocar anestesia no local em que se vão administrar os capsaicinóides. Por exemplo, pode levar-se a cabo uma anestesia regional epidural a pacientes aos quais se vão administrar os capsaicinóides num local que se localize abaixo da cintura. Em alternativa, pode administrar-se um

anestésico local a título de bloqueio regional, bloqueio próximo, bloqueio somático ou bloqueio neuraxial.

Pode administrar-se o anestésico na qualidade de anestésico geral, caso de um bloqueio espinal, tal como um bloqueio epidural, ou como um bloqueio de um nervo. Nas concretizações em que se aplica um anestésico local, o anestésico local é preferivelmente administrado antes da administração dos capsaicinóides, de tal modo que o anestésico local tenha já proporcionado uma anestesia temporária da área que se vai tratar com os capsaicinóides.

Incluem-se nos exemplos de agentes anestésicos locais que se podem utilizar a bupivacaína, a ropivacaína, a dibucaína, a procaína, a cloroprocaína, a prilocaína, a mepivacaína, a etidocaína, a tetracaína, a lidocaína, e a xilocaína, e misturas de quaisquer destas, e qualquer outro anestésico local conhecido na técnica e aceitável do ponto de vista farmacêutico. O anestésico local pode assumir a forma de um sal, por exemplo, o cloridrato, o brometo, o acetato, o citrato, o carbonato ou o sulfato. Mais preferivelmente, o agente anestésico local encontra-se sob a forma de uma base livre. Inclui-se nos agentes anestésicos locais preferidos, por exemplo, a bupivacaína. Para a bupivacaína, a base livre proporciona uma libertação inicial mais lenta e evita uma concentração inicial muito grande do anestésico local no ponto de infiltração. Outros anestésicos locais podem actuar de modo diferente. Ao agentes anestésicos locais administrados de forma típica-

mente sistémica também podem ser utilizados, naqueles casos em que o modo de administração produza apenas um efeito local, de preferência a um efeito sistémico.

A dose de anestésico local dependerá do anestésico que se administra bem como do local no qual se administra o anestésico local. Por exemplo, em concretizações nas quais se administra o anestésico local para um bloqueio regional (por exemplo, um bloqueio da anca), a dose do anestésico pode variar entre cerca de 1 mL até cerca de 30 mL de uma solução a 0,5% (por exemplo, de bupivacaína). Noutras concretizações pode administrar-se uma dose de 3 mg/kg (com um máximo de 200 mg) de uma solução a 2% (por exemplo, de lidocaína) por infiltração intra-articular. Noutras concretizações a dose de anestésico local pode variar entre 0,5 mL e cerca de 60 mL de uma solução a entre 0,25% e 5%.

Em alternativa, pode administrar-se fenol no local da cirurgia ou na ferida aberta em vez do (ou para além do) anestésico local, para anestesiar a área. Pode administrar-se o fenol preferivelmente antes da administração dos capsaicinóides, ou pode co-administrar-se com a dose de capsaicinóides. Por co-administração entende-se quer a administração de uma única composição contendo tanto os capsaicinóides como o fenol, ou a administração dos capsaicinóides e do fenol em composições separadas com períodos de tempo de intervalo suficientemente curtos para que o resultado final seja equivalente ao que se obteria

quando ambos os compostos fossem administrados numa única composição.

Antes da invenção presente, por exemplo, na Patente U.S. No. 4.313.958 (LaHann), a capsaicina é descrita como produzindo analgesia quando é administrada por "administração sistémica" (isto é, intratecal, epidural, intramuscular, endovenosa, intraperitoneal e subcutânea). Levaram-se a cabo os testes em animais por um processo de doseamento "em passos e patamares" que se crê diminuir ou eliminar alguns dos efeitos colaterais da capsaicina. Está descrito nessa documentação que a capsaicina, quando veiculada sistemicamente em doses finais de 25 mg/kg ou menos antes da radiação ultravioleta, impedia a hiperalgesia induzida pela radiação, mas não aumentava o limiar da dor acima da gama normal. Só quando se administravam doses maiores de capsaicina por via sistémica, isto é, doses finais de capsaicina da ordem de 50 mg/kg ou superiores, resultava aumentado o limiar da dor. LaHann pôs a hipótese (mas não exemplificou), de que para utilização clínica em seres humanos, eram aceitáveis doses totais de entre 0,05 mg/kg e 1.000 mg/kg e era preferidas doses totais de entre 0,25 mg/kg e 500 mg/kg. Os ratos pesavam entre 125 e 175 gramas e a dose total de capsaicina administrada variou entre 27 mg/kg e 102 mg/kg (ou uma dose total injectada por via subcutânea de entre cerca de 3,375 mg e cerca de 17,85 mg de capsaicina).

Mais recentemente, a Patente U.S. No. 5.962.532

(Campbell *et al.*) descreve um volume de injeção de 0,1 a 20 mL a uma concentração de capsaicina de entre 0,01 e 10% para administração parentérica, permitindo obter por cálculo uma dose total de capsaicina de entre 0,01 mg e 2.000 mg, com base no volume e na concentração.

Por outro lado, na invenção presente, a administração de quantidades de capsaicina da ordem dos microgramas em locais discretos localizados em determinadas áreas, locais de cirurgia ou feridas abertas como responsável pelo tratamento e/ou atenuação da dor conferindo vantagens significativas face à exposição de todo o sistema a quantidades da ordem dos miligramas, para se obter um efeito terapêutico de alteração das funções dos nervos sensoriais numa área limitada.

Na invenção presente, administra-se uma única dose de entre cerca de 1 µg e 5.000 µg de capsaicina por injeção ou implantação, para se originar uma destruição ou incapacitação selectiva, altamente localizada das fibras C e/ou das fibras A-delta em áreas discretas localizadas responsáveis pela iniciação da dor, com o objectivo de eliminar a dor naquele local, enquanto se minimizam as consequências adversas potenciais da activação das fibras C e/ou das fibras A-delta e/ou lesões em locais diferentes daqueles em que se manifestava a dor. Em algumas concretizações preferidas, administra-se no local entre cerca de 10 e cerca de 3000 microgramas de capsaicina. Em algumas concretizações preferidas, a quantidade de

capsaicina administrada no local é preferivelmente de entre cerca de 100 e cerca de 1000 microgramas. Nalgumas outras concretizações, a quantidade de capsaicina que se administra no local é preferivelmente de entre cerca de 10 e cerca de 1000 microgramas, mais preferivelmente entre 20 e cerca de 300 microgramas, e de preferência de entre cerca de 35 e cerca de 200 microgramas. Por outras palavras, a invenção presente diz respeito à administração de uma única dose de capsaicina por injeção ou por implantação de uma quantidade que é muito menor quando comparada com a gama de dosagem considerada útil anteriormente pelos especialistas da técnica para desenervar as fibras de nervos numa área discreta, localizada, sem originar um efeito sistémico (por exemplo, um efeito para além do que operará na localização discreta).

Noutras concretizações da invenção presente, administra-se uma dose única de entre cerca de 1 µg e 15.000 µg de capsaicina por infiltração para se produzir uma destruição selectiva, altamente localizada, ou a incapacitação, das fibras C e/ou das fibras A-delta em áreas determinadas bem localizadas responsáveis pela iniciação da dor, com o propósito de eliminar a dor proveniente daquele local, enquanto se minimizam as consequências adversas potenciais da activação das fibras C e/ou das fibras A-delta e/ou as lesões em zonas exteriores à zona local da dor. Em determinadas concretizações preferidas, administra-se entre cerca de 600 e cerca de 15.000 microgramas de capsaicina, no local de uma cirurgia

ou numa ferida aberta. Em determinadas concretizações preferidas, a quantidade de capsaicina e/ou preferivelmente a gama de quantidades de capsaicina que se administra no local da cirurgia ou na ferida aberta é de entre cerca de 1.000 e cerca de 10.000 microgramas. Por outras palavras, a invenção presente diz respeito à administração de uma dose única de capsaicina por infiltração, numa quantidade que é muito menor quando comparada com a gama de dosagem considerado útil previamente pelos especialistas da técnica para desenervar as fibras nervosas numa área bem determinada, localizada, sem originar um efeito sistémico (por exemplo, um efeito que extravase a zona bem determinada, localizada).

Os capsaicinóides que se utilizam nas composições e nos métodos da invenção são a capsaicina ela própria.

A capsaicina purificada que se utilize nas composições e nos métodos da invenção é essencialmente constituída pelo isómero trans. O isómero trans da capsaicina apresenta a sua actividade no receptor vanilóide, os métodos e a formulação da invenção presente são especialmente úteis para tratar as patologias ou a dor que podem ser aliviadas através da activação dos receptores vanilóides através do mecanismo VR-1. Enquanto a Capsaicina USP contém apenas cerca de 55-60% de capsaicina trans, estando incluídos na parte restante os precursores di-hidrocapsaicina e nordi-hidrocapsaicina. A formulação é preferivelmente constituída essencialmente por trans-

capsaicina, por exemplo, tendo preferivelmente uma pureza superior a cerca de 97%, preferivelmente superior a cerca de 98%, mais preferivelmente superior a cerca de 99% em trans-capsaicina.

Prepara-se de preferência o isómero trans de acordo com o método para sintetizar o isómero trans da capsaicina usando um processo em quatro passos, e uma purificação tal como descrito no Pedido Provisório U.S. No. 60/461.164 entrado a 8 de Abril de 2003, cujo conteúdo se incorpora neste documento integralmente por referência. De acordo com o Pedido Provisório U.S. No. 60/461.164, o referido método para sintetizar o isómero trans da capsaicina inclui a) alquilar-se o 3-metilbutino com ácido haloalcanóico e/ou um ácido haloalcanóico para se obter o ácido 8-metil-6-noninóico e/ou os ácidos alquinóicos seus análogos; b) reduzir-se o ácido 8-metil-6-noninóico para se obter o ácido trans-8-metil-nonenóico; c) activar-se o ácido 8-metil-nonenóico para se obter um cloreto de acilo; e d) acilar-se o cloridrato de 4-hidroxi-3-metoxibenzilamina com o cloreto de acilo para se obter trans-capsaicina.

Em determinadas concretizações, o passo a) do método para a preparação da capsaicina para utilização na invenção presente inclui os passos de: i) misturar tetrahidrofurano anidro (THF) com hexametilamida do ácido fosfórico (HMPA) e arrefecer a mistura a entre cerca de -78°C e cerca de -75°C; ii) adicionar à mistura do passo i)

3-metilbutino e em seguida adicionar gota a gota uma base a uma temperatura de entre cerca de -78°C e cerca de -65°C para se obter uma segunda mistura; iii) aquecer-se a segunda mistura até cerca de -30°C agitar-se durante cerca de 30 minutos; e iv) adicionar-se gota a gota uma solução de um ácido haloaléxico em tetrahidrofurano anidro a uma temperatura de cerca de -30°C e durante cerca de 15 minutos, e depois aquecer-se gradualmente até à temperatura ambiente agitando-se de um dia para o outro para se obter uma mistura reaccional.

Em determinadas concretizações diferentes, proporciona-se um método para se obter um produto intermediário em bruto no passo a) e inclui-se também os passos de: i) se adicionar ácido clorídrico 3M (HCl) à mistura reaccional e se extrair a mistura reaccional com acetato de etilo; e ii) lavar os extractos da mistura reaccional com salmoura para se obter um produto em bruto.

Em determinadas concretizações, o passo b) do método para a preparação da capsaicina para utilização na invenção presente inclui os passos de: i) se dissolver o ácido 8-metil-6-noninóico referido numa mistura de tetrahidrofurano anidro com álcool butílico terciário ($t\text{-BuOH}$) para se obter uma solução e arrefecer-se a solução a entre cerca de -55°C e cerca de -40°C ; ii) condensar-se amoníaco (NH_3) com a solução a uma temperatura de entre cerca de -50°C e cerca de -40°C ; iii) adicionar-se fita de sódio em pequenos pedaços e agitar-se durante entre cerca

de 30 minutos e cerca de 2 horas a uma temperatura de entre cerca de -45°C e cerca de -30°C , e iv) adicionar-se cloreto de amónio (NH_4Cl), aquecendo-se até à temperatura ambiente e permitindo a evaporação do NH_3 de um dia para o outro para se obter uma mistura reaccional. O passo iii) do passo b) da reacção pode também incluir a adição de lítio em pedaços e a agitação durante entre cerca de 30 minutos e cerca de 2 horas a uma temperatura de entre cerca de -65°C e cerca de -45°C .

Noutras concretizações bem determinadas a obtenção do produto intermediário em bruto do passo b) inclui também os passos de : i) se adicionar água à mistura reaccional; ii) se acidificar a mistura reaccional com HCl 6 N até um pH de entre cerca de 2 e cerca de 3; iii) se extrair a mistura reaccional com acetato de etilo, lavando-se com salmoura e secando-se sobre sulfato de sódio anidro (Na_2SO_4); e iv) filtrando-se e removendo os solventes em vazio para se obter o produto intermediário em bruto do passo b).

Em determinadas concretizações, o passo c) do método para a preparação da capsaicina para utilização na invenção presente inclui os passos de : i) se adicionar gota a gota um halogeneto de tionilo ao ácido 8-metilnonenóico à temperatura ambiente durante entre cerca de 15 minutos e cerca de 30 minutos para se formar uma solução; ii) se aquecer a solução a entre cerca de 50°C e cerca de 75°C durante um período de cerca de 1 hora; e iii) se

remover o excesso de halogeneto de tionilo em vazio a entre cerca de 40°C e cerca de 45°C para se obter o produto intermediário do passo c).

Em determinadas concretizações, o passo d) do método para a preparação da capsaicina para utilização na invenção presente inclui os passos de: i) se misturar o cloridrato de 4-hidroxi-3-metoxibenzilamina com dimetilformamida (DMF); ii) se adicionar em porções à temperatura ambiente à mistura do passo i) hidróxido de sódio 5 N (NaOH) e se agitar durante cerca de 30 minutos; iii) se adicionar halogeneto de acilo em éter anidro gota a gota a uma temperatura de entre cerca de 0°C e cerca de 10°C durante cerca de 20 minutos e cerca de 1 hora; e, em seguida, iv) se aquecer gradualmente a mistura até à temperatura ambiente e se agitar de um dia para o outro. Em determinadas concretizações o passo d) inclui também os passos de: i) se adicionar água à mistura e se extrair a mistura com acetato de etilo para se obter um extracto em acetato de etilo; ii) se lavar o extracto referido com HCl 1 N e, em seguida, se lavar com bicarbonato de sódio (NaHCO_3); iii) se lavar a solução com salmoura e se secar sobre sulfato de sódio anidro (Na_2SO_4); e iv) se filtrar e se removerem os solventes em vazio para se obter to um produto em bruto.

Em determinadas concretizações preferidas, o método de preparara a trans-capsaicina ou o intermediário de capsaicina após um ou mais dos passos (por exemplo, a),

b), c) e/ou d)) inclui também purificar-se o produto obtido em bruto por cromatografia em coluna, por cromatografia rápida, ou outros semelhantes, utilizando gel de sílica e eluindo com uma mistura de acetato de etilo/hexano para se obter u produto de trans-capsaicina em bruto.

Preferivelmente depois de a capsaicina se formar através do processo em 4 passos que se descreveu acima, submete-se a trans-capsaicina obtida como produto a um processo de purificação que inclui os passos de: i) se dissolver o produto, trans-capsaicina em bruto, numa mistura de éter/hexano e se aquecer a mistura a entre cerca de 40°C e cerca de 45°C; ii) se arrefecer a mistura até à temperatura ambiente enquanto se agita durante cerca de 2 horas; e iii) se filtrar a mistura para se obter uma trans-capsaicina purificada como produto.

Em alternativa, ou adicionalmente em relação ao(s) processo(s) de purificação tal como se descreveram acima, submete-se a capsaicina a mais um processo de purificação também referido como uma "purificação semi-prep." ou como uma "purificação semi-preparativa" da capsaicina. Na purificação semi-prep, a capsaicina ou uma capsaicina previamente purificada é purificada através da utilização de uma HPLC (cromatografia líquida de alta eficiência) semi-preparativa, que proporciona preferivelmente um produto, trans-capsaicina, que tem uma pureza superior a cerca de 97%, preferivelmente superior a cerca de 98%, mais preferivelmente superior a cerca de 99% em capsaicina.

O ingrediente activo na preparação inclui trans-capsaicina pelo menos cerca de 95% pura. Nas concretizações mais preferidas de todas, a preparação inclui trans-capsaicina com uma pureza de pelo menos cerca de 99%.

Atenta a actividade colectiva do isómero trans da capsaicina no receptor VR-1, crê-se que é possível em determinadas concretizações da invenção presente que a quantidade de trans-capsaicina incluída nos métodos e nas formulações da invenção presente seja menor em comparação com a presente numa preparação que inclua uma forma menos pura da capsaicina (por exemplo, a capsaicina USP).

A capsaicina, quer na forma de extracto em bruto, quer como Capsaicina USP, quer ainda a capsaicina purificada, tem sido estudada em grande pormenor e extensão com uma diversidade de testes *in vitro*, e em diversas espécies animais *in vivo*. A administração de uma dose única de capsaicinóides de acordo com os métodos da invenção presente minimiza e/ou impede a veiculação sistémica da capsaicina com os objectivos de: a) se produzir uma destruição o incapacitação selectiva, altamente localizada, das fibras C e/ou das fibras A-delta numa área bem definida, localizada, responsável pela iniciação da dor (por exemplo, intra-articular, nas articulações, intra-bursalmente) com o objectivo de se diminuir ou se eliminar a dor proveniente de um local bem definido (isto é, produzindo uma antinocicepção), e b) se minimizarem as

consequências adversas potenciais da activação das fibras C e/ou das fibras A-delta e/ou as lesões, fora do local de onde provém a dor (isto é, lesões dos mecanismos de homeostase, tais como o reflexo cardíaco [por exemplo, o reflexo de Bezold-Jarisch] ou o reflexo de micção [por exemplo, a urgência em urinar] ou nas fibras nervosas do sistema nervoso central). O efeito analgésico proporciona preferivelmente um alívio da dor durante pelo menos entre cerca de 48 e cerca de 120 horas, preferivelmente de entre cerca de 10 e cerca de 21 dias, mais preferivelmente de entre cerca de 4 e cerca de 5 semanas, e ainda mais preferivelmente durante pelo menos entre cerca de 6 e cerca de 8 semanas, e de preferência durante pelo menos 16 semanas, ou mais.

Os sistemas de veiculação podem também ser utilizados para administrar a capsaicina e anestésicos locais que originam bloqueios específicos para cada modalidade, tal como descrito por Schneider, et al., *Anesthesiology*, **74**: 270-281 (1991), ou possuem propriedades físico-químicas que os tornam mais úteis para a libertação prolongada do que para um bloqueio por injeção, tal como descrito por Masters, et al., *Soc. Neurosci. Abstr.*, **18**: 200 (1992), cujos ensinamentos se incorporam neste documento. Um exemplo de um sistema de veiculação inclui micro esferas nas quais o anestésico é incorporado numa matriz polimérica com uma percentagem de carga de entre 0,1% e 90%, em peso, preferivelmente entre 5% e 75%, em peso. É possível definir um sistema para libertar uma carga

específica e a dose de manutenção subsequente, pela manipulação da percentagem de fármaco que se incorpora no polímero e através da forma da matriz, para além da forma do anestésico local (base livre em comparação com o sal) e do seu método produção. A quantidade de fármaco libertado por dia aumenta proporcionalmente com a percentagem de fármaco incorporado na matriz (por exemplo, entre 5 e 10 a 20%). Incluem-se em outras formas de sistemas de veiculação as micro cápsulas, barras, pérolas, e pastilhas, e em alguns casos também se podem formular numa pasta ou numa suspensão.

Os sistemas de veiculação são mais preferivelmente constituídos a partir de um polímeros sintético biodegradável, embora também se possam utilizar outros materiais para formular o sistema de veiculação, incluindo proteínas, polissacáridos, e polímeros sintéticos não biodegradáveis. Prefere-se que o polímero se degrade *in vivo* ao longo de um período de tempo inferior a um ano, degradando-se pelo menos 50% do polímero nos primeiros seis meses, ou em menos tempo. Ainda mais preferivelmente, o polímero degradar-se-á significativamente no primeiro mês, degradando-se pelo menos 50% do polímero a resíduos não tóxicos que o próprio corpo remove, e libertando 100% da capsaicina e do anestésico ao longo de um período de duas semanas. Os polímeros também se devem degradar preferivelmente por hidrólise por erosão superficial, de preferência a erosão em massa, de modo a que a libertação seja não só prolongada mas também linear. Incluem-se nos

polímeros que cumprem estes critérios, alguns dos polianidridos, poli(hidroxiácidos) tais como os copolímeros do ácido láctico e do ácido glicólico em que a razão ponderal entre ácido láctico e ácido glicólico seja não superior a 4:1 (isto é, 80% ou menos de ácido láctico para 20% ou mais de ácido glicólico, em peso), e os poliortoésteres contendo um catalisador ou um composto incrementador da sua degradação, por exemplo, contendo pelo menos 1%, em peso, de um catalisador tal como o anidrido maleico. Incluem-se em outros polímeros os polímeros proteicos tais como a gelatina e a fibrina, e polissacáridos tais como o ácido hialurónico. O ácido poliláctico não é útil uma vez que leva pelo menos um ano a degradar-se, *in vivo*. Os polímeros têm que ser biocompatíveis. A biocompatibilidade é incrementada pela recristalização quer dos monómeros de que o polímero é formado, quer do próprio polímero, utilizando técnicas conhecidas e habituais.

Podem também utilizar-se outros sistemas para veicular e fomentar a libertação, por exemplo, as microgotas de lecitina ou os lipossomas de Haynes, *et al.*, *Anesthesiology* **63**, 490-499 (1985), ou as micro partículas de polímero-fosfolípido da Pat. U.S. No. 5.188.837 de Domb.

Os especialistas da técnica conhecem métodos para a manufactura de sistemas de veiculação adequados para a administração da capsaicina por si só ou em conjunto com um anestésico local. As formulações também podem ser

desenhadas de modo a libertar tanto o anestésico como a capsaicina, quer em simultâneo, quer sequencialmente.

O anestésico local pode preferivelmente ser administrado por injeção directa, por implantação ou por infiltração no local em que se vai administrar a capsaicina ou o análogo de capsaicina, por exemplo, administrando o anestésico local directamente na estrutura doente ou que origina a dor ou no nervo lesionado ou no nervo que se encontra na zona dolorosa, ou levar-se a cabo um bloqueio regional da área incluindo o local em que a capsaicina vai ser administrada.

Noutra concretização, pode administrar-se preferivelmente o anestésico local por injeção ou por implantação do anestésico no espaço epidural adjacente à espinha, para dores com origem abaixo da cintura do paciente, ou directamente numa articulação para dor com origem acima da cintura do paciente. A administração prévia de um bloqueio neural próximo insensibiliza suficientemente as fibras C face aos efeitos colaterais pungentes expectáveis da administração subsequente de capsaicina.

Na concretização em que o anestésico é administrado sob a forma de micro esferas, as micro esferas podem ser injectadas, implantadas ou infiltradas através de um trocarte, ou as pastilhas ou barras podem ser cirurgicamente colocadas adjacentes aos nervos, antes da cirurgia ou após se ter feito a reparação ou a lavagem de

uma ferida. As micro esferas podem ser administradas por si sós quando incluem tanto a capsaicina como o anestésico local, ou em combinação com uma solução incluindo capsaicina numa quantidade eficaz para prolongar o bloqueio dos nervos originado pelo anestésico libertado a partir das micro esferas. As suspensões, pastas, pérolas, e micro partículas incluirão tipicamente um veículo líquido aceitável do ponto de vista farmacêutico para administração a um paciente, por exemplo, soro salino estéril, água estéril, soro salino tamponizado com fosfato, ou outros veículos habituais.

Os efeitos colaterais expectáveis da dose de capsaicina têm segundo se crê origem na descarga intensa dos nociceptores que ocorre durante a fase de excitação antes da insensibilização dos nociceptores. no entanto, a administração prévia de um anestésico, tal como um bloqueador dos nervos, numa zona próxima ou directamente no local de administração, elimina ou diminui substancialmente esses efeitos colaterais. Caso ocorra alguma "dor instantânea" apesar do anestésico, pode tratar-se esta dor administrando um analgésico tal como um agente anti-inflamatório não esteróide ou um analgésico narcótico (isto é, os diversos alcalóides do ópio, tais como a morfina, os sais de morfina, e os análogos da morfina tais como a normorfina). A administração da capsaicina pode ser repetida, caso seja necessário.

A administração do anestésico em conjunto com a

administração subsequente da capsaicina alivia a dor no local durante um período prolongado de tempo. Podem monitorizar-se os pacientes quanto ao alívio da dor e face ao aumento dos seus movimentos, na situação em que o tratamento se refere a uma articulação. Pode repetir-se o tratamento consoante seja necessário para controlar os sintomas.

As composições e os métodos da invenção presente podem ser utilizados para tratar diversos estados associados com a dor por proporcionarem alívio da dor em locais bem determinados, no local de intervenção cirúrgica ou numa ferida aberta. Incluem-se nos exemplos de estados que são tratados, a dor nociceptiva (dor transmitida através de caminhos neuronais intactos), a dor neuropática (dor provocada por lesões em estruturas neurais), a dor de lesões nos nervos (neuromas e neuromas em continuidade), a dor da neuralgia (dor com origem em doença e/ou inflamação dos nervos), dor de mialgias (dor com origem em doença e/ou inflamação de músculos), dor associada com pontos despoletantes dolorosos, dor de tumores em tecidos moles, dor associada com síndromes de desregulação de neurotransmissores (perturbações da quantidade/qualidade de moléculas neurotransmissoras associadas com a transmissão de sinal em nervos normais) e dor associada com patologias ortopédicas tais como estados do pé, do joelho, da anca, da espinha, dos ombros, do cotovelo, da mão, da cabeça e do pescoço que necessitem de cirurgia.

Os receptores envolvidos na detecção da dor são denominados de uma forma bastante apropriada como receptores de nociceptores, para estímulos prejudiciais. Estes nociceptores são terminais nervosas livres que terminam mesmo debaixo da pele para detectarem dor cutânea. Também estão localizados nociceptores nos tendões e nas articulações, para a detecção de dor somática, e nos órgãos do corpo para detectar dor visceral. Os receptores da dor são muito numerosos na pele, e portanto a detecção da dor na pele é bem definida e a origem da dor pode ser facilmente localizada. Nos tendões, nas articulações, e nos órgãos do corpo há menos receptores de dor. A origem da dor não é portanto tão facilmente localizada. Aparentemente o número de nociceptores também influencia a duração da sensação de dor. A dor cutânea é tipicamente de curta duração, mas pode ser reactivada caso ocorram novos impactos, enquanto a dor somática e a visceral têm duração superior.

É importante anotar-se que quase todos os tecidos do corpo estão equipados com nociceptores. Tal como se explicou acima, este facto é importante, uma vez que a dor tem funções principais como aviso. Se não sentíssemos dor e se a dor não afectasse o nosso bem-estar, não procuraríamos ajuda quando temos dores no corpo. A dor nociceptiva inclui preferivelmente a dor pós-operatória, as cefaleias histamínicas, a dor de dentes, a dor cirúrgica, a dor proveniente de queimaduras severas, a dor pós-parto, a angina, a dor no aparelho genito-urinário, a dor associada

com lesões desportivas (tendinite, bursite, etc...) e a dor associada com a degenerescência das articulações e com a cistite.

A dor neuropática envolve em geral anormalidades do nervo ele próprio, tais como a degeneração dos axónios ou das bainhas. Por exemplo, em determinadas neuropatias as células da bainha mielínica e/ou as células de Schwann podem estar disfuncionais, degenerativas, e podem morrer, enquanto o axónio permanece não afectado. Em alternativa, em determinadas neuropatias só sofre alterações o axónio, e noutras neuropatias estão envolvidos tanto os axónios como as células da bainha de mielina e/ou as células de Schwann. Também se pode distinguir entre neuropatias consoante o processo pelo qual elas correm e consoante a sua localização (por exemplo provenientes da medula espinal e estendendo-se para o exterior ou vice-versa). Lesões directas dos nervos bem como uma série de doenças sistémicas podem produzir este estado, incluindo a SIDA/HIV, o *Herpes Zoster*, a sífilis, a diabetes, e diversas doenças auto-imunes. A dor neuropática é descrita amiúde como um ardor, ou um tipo de guinada de dor, ou uma dor de comichão ou picadas, e pode continuar com a mesma intensidade e ser mesmo mais debilitante do que a lesão inicial ou o processo da doença que a provoca.

Incluem-se nas neuropatias que se podem tratar pelos métodos da invenção presente: as síndromes de paralisia motriz ascendente aguda com perturbação variável

da função sensorial; as síndromes de paralisia sensorial e motriz sub-aguda; as síndromes de formas adquiridas de polineuropatia sensorial e motriz; as síndromes de determinadas formas de polineuropatia crónica genética; as síndromes de polineuropatia recorrente ou com repetições; e as síndromes de mononeuropatia ou de neuropatias múltiplas (Adams e Victor, *Principles of Neurology*, 4^a ed., McGraw-Hill Information Services Company, página 1036, 1989). As síndromes de paralisia motriz ascendente aguda são seleccionadas de entre o conjunto constituído por polineurite idiopática aguda, Síndrome de Landry-Guillain-Barre, polineurite aguda imunologicamente mediada, polineurite da mononucleose infecciosa, polineurite da hepatite; polineuropatia diftérica; neuropatia do porfirismo; polineuropatia tóxica (por exemplo, com tálio); polineuropatia axónica aguda; neuropatia aguda pan-autonómica; polineuropatias da vacinação, sorogénica, paraneoplásica, poliarterítica e do lúpus.

As síndromes de paralisia motriz sub-aguda são seleccionadas de entre o conjunto constituído por estados de deficiência (por exemplo, beriberi, pelagra, de vitamina B12); os envenenamentos com metais pesados / solventes industriais (por exemplo, com arsénio, com chumbo); a sobredosagem com drogas (por exemplo, com isoniazida, dissulfuram, vincristina, taxol, cloranfenicol); a polineuropatia urémica; a diabetes; a sarcoidose; a neuropatia isquémica e a doença vascular periférica; a SIDA; e a radiação (radioterapia). As síndromes crónicas

sensoriais e motrizes são seleccionadas de entre o conjunto constituído por carcinoma, mieloma e outras lesões malignas; as paraproteínemias; a uremia; o beriberi (em geral sub-agudo), a diabetes, p hipo/hiper-tiroidismo; doenças do tecido conjuntivo; amiloidose; lepra e sépsia. As polineuropatias crónicas genéticas são seleccionadas de entre o conjunto constituído por neuropatia dominante mutilante e sensorial (do adulto); a neuropatia sensorial mutilante recessiva (das crianças); a insensibilidade congénita à dor; as degenerescências espino-cerebelares, a Síndrome de Riley Day; a Síndrome de Anestesia universal; as polineuropatias com patologias metabólicas; e as polineuropatia mistas autonómicas sensoriais e motrizes. As polineuropatias recorrentes ou repetitivas são seleccionadas de entre o conjunto constituído por polineurite idiopática; porfiria; poli-radiculoneuropatia inflamatória crónica; mononeurite multiplex; beriberi/sobredosagem com fármacos; doença de Refsum e doença de Tangier. As neuropatias mono/múltiplas são seleccionadas de entre o conjunto constituído por paralisia de pressão; neuropatias traumáticas (por exemplo, lesões da irradiação ou eléctricas); as do soro, oriundas da vacinação (por exemplo, contra a raiva, varicela); as do *herpes zoster*; as da infiltração neoplásica; da lepra; de infecções de feridas com difteria; a neuropatia sensorial migratória; a zona e a neuralgia pós-herpética.

As síndromes de dor de desregulação dos neurotransmissores, em vez de envolverem nervos anormais ou

lesionados, resultam de nervos normais que sofrem de interrupções ou alterações da quantidade e/ou da qualidade das diversas moléculas envolvidas na neurotransmissão ligadas à transmissão de sinais entre um neurónio e outro. Mais especificamente, os transmissores sensoriais são libertados dos terminais dos nervos aferentes de uma célula nervosa e recebidos pelos receptores no terminal aferente de outra célula nervosa. Eles são mensageiros químicos que transmitem o sinal. Existem numerosos transmissores, entre eles o glutamato, a serotonina, a dopamina, a norepinefrina, a somatostatina, a substância P, o péptido calcitonina relacionado com genes, a colecistoquinina, os opiáceos e as saponinas. As alterações da quantidade de neurotransmissores e da libertação de neuropeptido, as alterações do receptor aferente, as alterações da reabsorção do transmissor e/ou de neuropeptidos, podem todas elas resultar em alterações qualitativas do processo de sinalização neuronal. Em resultado, a transmissão de sinal aberrante é interpretada pelo corpo como sendo uma dor. Uma síndrome representativa de desregulação de um neurotransmissor que se pode tratar pela invenção presente inclui a fibromialgia, que é um estado habitual caracterizado por um historial de dor crónica generalizada e com dados no exame físico de pelo menos 11 dos 18 locais definidos como "pontos tenros" nos músculos e no tecido conjuntivo (Wolfe et al., *Arthritis Rheum.* **33**: 160-72, 1990). Os estados que lhe estão habitualmente associados incluem a síndrome de intestino irritável, a cefaleia, a síndrome de bexiga irritável (cistite intersticial), as

perturbações do sono, e a fadiga (Goldenberg, *Current Opinion in Rheumatology* **8**: 113-123, 1996; Moldofsky *et al.*, *Psychosom. Med.* **37**: 341-51, 1975; Wolfe *et al.*, 1990; Wolfe *et al.*, *J. Rheum.* **23**: 3, 1996; Yunus *et al.*, *Semin. Arthritis Rheum.* **11**:151-71, 1981).

Uma teoria predominante no que toca à etiologia da fibromialgia assevera que pode ocorrer um desequilíbrio e/ou uma desregulação da função neurotransmissora no sistema nervoso central (CNS), quer no cérebro quer na espinal medula afectando a relação do CNS com o musculo e com o tecido conjuntivo através dos caminhos reguladores dos nervos (Goldenberg, 1996; Russell, *Rheum. Dis. Clin. NA* **15**: 149-167, 1989; Russell *et al.*, *J. Rheumatol.* **19**: 104-9, 1992; Vaeroy *et at.*, *Pain* **32**: 21-6, 1988; Wolfe *et al.*, 1996). Os neurotransmissores são mensageiros químicos, aminoácidos, aminas biogénicas e neuropeptidos, emitidos das células nervosas que interactuam com receptores em outras células nervosas, bem como de células de outros tipos, incluindo as células musculares e as do sistema imunológico. Uma alteração do equilíbrio dos neurotransmissores, que leva a um aumento da dor que é sentida, pode incluir uma diminuição qualitativa e/ou quantitativa da função desses neurotransmissores, tais como o glutamato, a serotonina, a dopamina, a norepinefrina, a somatostatina, a substância P, o péptido calcitonina relacionado com genes, a colecistoquinina, os opiáceos e as saponinas. A fibromialgia caracteriza-se por um défice relativo de efeitos da serotonina e um excesso relativo de efeitos da

substância P. Deste desequilíbrio resulta uma modulação amplificada da sinalização da dor no sistema nervoso central, originando dor neurogénica (Matucci-Cerinic, *Rheumatic Disease Clinics of North America* **19**: 975-991, 1993; Bonica, *The Management of pain*, Lea e Febiger, 2^a ed., Philadelphia, págs. 95-121, 1990). Podem estar em operação mecanismos semelhantes para provocar estados associados; por exemplo, a desregulação da sinalização pelos neurotransmissores na musculatura do intestino, levando aos sintomas da síndrome de intestino irritável sintomas tais como cólicas, diarreia, e/ou prisão de ventre.

A dor nas síndromes de desregulação dos neurotransmissores inclui, mas não se limita, aos seguintes casos: síndromes generalizadas, síndromes localizadas; dor craniofacial; doença vascular; dor rectal, no perineu e nos órgãos genitais externos; e síndromes locais da perna e do pé.

As síndromes generalizadas são seleccionadas de entre o conjunto constituído por dores nos cotos de amputação, causalgia, distrofia reflexa do simpático, fibromialgia ou dor miofascial difusa e de queimaduras. As síndromes localizadas são seleccionadas de entre o conjunto constituído por neuralgia do trigeminal; *herpes zóster* agudo; neuralgia pan-autonómica; neuralgia das articulações (Síndrome de Romsay Hunt); neuralgia glossofaríngea; neuralgia do nervo vago e neuralgia occipital. A dor

craniofacial inclui a dor tempora-mandibular. As patologias músculo-esquelética suboccipitais e cervicais são seleccionadas de entre o conjunto constituído por síndrome miofascial, que inclui distensão cervical por hiperextensão (torcicolo); do músculo esternocleidomastoideu; do músculo trapézio; e a síndrome do processo estilo hióide (síndrome de Eagle). Seleccionam-se as doenças vasculares de entre o conjunto constituído por doença de Raynaud; fenómeno de Raynaud; frieiras; *erythema pernio* (pérnio); acrocianose e *livedo reticularis*. As dores rectal, do perineu e dos órgão genéticos externos são seleccionadas de entre o conjunto constituído por neuralgia ileo-hipogástrica; do nervo ileolinguinal; do nervo genitofemural e dores testiculares. As síndromes locais da perna e do pé são seleccionadas de entre o conjunto constituído por neuropatia cutânea lateral (neuralgia parestética); neuralgia do obturador; neuralgia femural; neuralgia ciática; neuralgia interdigital do pé (metatarsalgia de Morton ou neuroma); neuropatia de injecção e pernas e dedos dos pés dolorosos.

As escalas para avaliação da intensidade da dor são tipicamente utilizadas pelas pessoas com conhecimentos médios da técnica para avaliar a escolha de analgésicos e os seus efeitos terapêuticos.

Uma Escala Analógica Visual (VAS) é um instrumento de medição que mede uma característica que se crê variar ao longo de um contínuo de valores e que não pode ser facilmente medida. Por exemplo, a quantidade de

dor que um paciente sente varia ao longo de um contínuo entre nenhuma dor, e uma quantidade extrema de dor, e pode ser medida indirectamente através da utilização de uma VAS. Uma VAS é operacional e habitualmente uma linha horizontal, com um comprimento de 100 mm, ancorada por descrições verbais com descritores a cada extremo, por exemplo "nenhuma dor" numa das extremidades e "dor muito severa" na outra extremidade. O paciente marca na linha o ponto que crê representar a sua percepção do seu estado naquele instante. A classificação VAS é determinada medindo em milímetros a distância a partir da extremidade esquerda da linha até ao ponto que o paciente marca. A escala visual analógica de 100 mm (VAS), uma escala unidimensional que é versátil e fácil de utilizar, tem sido adoptada em muitas circunstâncias.

As formulações com capsaicinóides e os métodos descritos neste documento podem ser utilizados para tratar muitos estados nos quais os capsaicinóides podem ser administrados via injeção, implantação ou infiltração no local específico, num local cirúrgico ou numa ferida aberta do paciente, incluindo mas sem se limitar ao tratamento da dor aguda e crónica, da dor nociceptiva e neuropática, da dor pré-operação e pós-operação, da dor do cancro, da dor associada com síndromes de desregulação de neurotransmissores e com patologias ortopédicas, de lesões relacionadas com desportos, da dor traumática aguda, da dor nociceptiva, e de síndromes de desregulação de neurotransmissores.

Tratamento da Dor Crónica Após Sutura de uma Hérnia

Numa concretização preferida, as formulações de capsaicinóides e os métodos descritos neste documento podem ser utilizados para o tratamento/atenuação da dor crónica após sutura de uma hérnia. A dor crónica após sutura de uma hérnia ocorre em entre 5-30% dos pacientes, com consequências sociais de limitar alguns tipos de actividade em cerca de 10% dos pacientes e sendo enviados para clínicas de tratamento da dor crónica 1-4% dos pacientes. O factor patogénico mais plausível é provavelmente lesões nos nervos, mas os princípios específicos para a terapia não têm sido baseados em dados experimentais e variam entre os analgésicos habituais e uma nova operação com remoção da rede protectora e com diversos tipos de secções de nervos sem qualquer eficácia demonstrada por um número suficiente de estudos do período pós-operatório, com ou sem dados aleatorizados. Em pacientes que sofram de dor crónica após sutura de uma hérnia, a dose de capsaicinóides pode ser administrada no local em que a cirurgia foi levada a cabo ou na área imediatamente envolvente da incisão.

Tratamento da Dor Associada ao Neuroma de Morton

Noutra concretização preferida, as formulações com capsaicinóides e os métodos descritos neste documento podem ser utilizados para o tratamento/atenuação da dor associada ao Neuroma de Morton. O Neuroma de Morton é

considerado como sendo com elevada probabilidade uma neuropatia degenerativa mecanicamente induzida que tem uma predilecção forte pelo terceiro nervo digital comum em mulheres de meia-idade. Ela é considerada como um modelo bem definido de dor neuropática. O tratamento médico habitual do neuroma de Morton inclui uma injeção local de esteróides, habitualmente com lidocaína. Quando as metodologias não cirúrgicas falham em aliviar os sintomas do paciente, uma remoção cirúrgica deste neuroma ofensivo pela superfície dorsal pode permitir obter um alívio espectacular dos sintomas em cerca de 80% dos pacientes. No entanto, 20% dos pacientes vêm a sofrer de uma recorrência do neuroma (a que se faz referência como neuroma do coto ou da amputação) que amiúde provoca mais dor do que o neuroma original, e em geral é resistente ao tratamento. A administração de capsaicinóides de acordo com a invenção é útil para o tratamento da dor neuropática associada ao Neuroma de Morton e pode reduzir a ocorrência de mais dor associada ao neuroma do coto ou da amputação.

Tratamento da Dor Associada à Mastectomia

Numa concretização preferida, , as formulações com capsaicinóides e os métodos descritos neste documento podem ser utilizados para o tratamento/atenuação da dor associada à mastectomia. A mastectomia origina uma dor significativa e requer doses substanciais de opiáceos no pós-operatório. As técnicas analgésicas que proporcionem um bom controlo da dor enquanto minimizam os efeitos

colaterais dos opiáceos são portanto altamente necessárias. A administração de capsaicinóides a um paciente que necessite de uma mastectomia pode diminuir a quantidade de opiáceo que venha a ser consumida e os valores das classificações da dor no período pós-operatório que estão associadas a este procedimento. Em pacientes que necessitem de uma mastectomia, a dose de capsaicinóides pode ser administrada no local em que a cirurgia foi levada cabo ou no músculo, tecido e ossos que envolvem o local da intervenção.

Tratamento da Dor Associada Com a Esternotomia

Mediana

Noutra concretização preferida, as formulações com capsaicinóides e os métodos descritos neste documento podem ser utilizados para o tratamento/atenuação da dor associada à esternotomia mediana. A esternotomia mediana é levada a cabo em pacientes que são sujeitos a cirurgia cardíaca, pulmonar, ou do mediastino, em consequência de uma série de indicações. O procedimento é levado a cabo por intermédio de uma incisão vertical sobre a linha média do esterno. depois de dividir os feixes médios e os músculos que se encontram sobre ele, o esterno é dividido pela sua linha média, da parte mais superior do manúbrio até ao processo xifóide, utilizando quer uma serra de esterno, quer uma faca de Lebsche. Controla-se a hemorragia nas bordas do perióstio por electrocauterização pontual. Pode conseguir-se a hemostase da medula óssea utilizando cera de

ossos ou uma mistura de espuma Gel com trombina que é pressionada para dentro da medula. Coloca-se então um retractor do externo para afastar as bordas do externo e para manter a exposição cirúrgica. A dose de capsaicinóides pode ser administrada directamente nas bordas do externo, no músculo e/ou no tecido que envolve o local da cirurgia, ou directamente no osso (por exemplo, o esterno). Completado o procedimento, voltam a aproximar-se as bordas do esterno com arame em aço inoxidável. A ferida remanescente é então fechada em camadas em feixe. A esternotomia mediana origina instabilidade do esterno e dor que obriga não só a doses substanciais de opiáceos após a operação, mas também a quantidades substanciais de enfermagem e de tempo de fisioterapia para que os pacientes devessem ambulatorios. As técnicas analgésicas que proporcionem bom controlo da dor enquanto minimizem os efeitos colaterais dos opióides são portanto altamente desejáveis. A administração de capsaicinóides a um paciente que necessite de uma esternotomia mediana pode diminuir a quantidade de opiáceo consumido e as classificações de dor pós-operatória associadas a este procedimento.

Patologias Ortopédicas

As formulações com capsaicinóides e os métodos descritos neste documento podem ser utilizados para o tratamento/atenuação da dor associada a patologias ortopédicas. Incluem-se nas patologias ortopédicas que se podem tratar pela utilização das formulações e dos métodos

da, sem que elas se limitem a estas, as patologias do joelho, dos ombros, das costas, da anca, da espinha, dos cotovelos, dos pés, das mãos e outras patologias, que envolvam dor num local específico ou zona do corpos. Incluem-se nas patologias ortopédicas que afectam estas localizações, sem que elas se limitem a estas, a bursite, a tendinite, a osteoartrite, e a artrite reumatóide

.
A. Bursite

A bursite é a inflamação de uma bolsa. As bolsas são cavidades, ou cavidades potenciais em forma de sacos que contêm fluido sinovial localizado em locais de tecido nos quais ocorre fricção (por exemplo, aonde os tendões ou os músculos passam sobre proeminências ósseas). As bolsas facilitam o movimento normal, minimizam a fricção entre partes em movimento, e podem ligar-se às articulações. No estado normal, a bolsa proporciona uma superfície escorregadia que não apresenta quase nenhum atrito. Ocorre um problema quando uma bolsa se apresenta inflamada. A bolsa perde as suas capacidades de escorregamento, e torna-se cada vez mais irritada quando é movida. Quando ocorre o estado denominado bursite, o saco escorregadio que era a bolsa incha e inflama-se. O acréscimo de volume da bolsa inchada provoca um aumento da fricção em espaços que por eles próprios já são confinados. Para além disto, a bolsa lisa e escorregadia fica arenosa e áspera. Os movimentos de uma bolsa inflamada são dolorosos e irritantes. Ocorre habitualmente uma bursite no ombro (bursite subacromial ou

subdeltóide). Incluem-se em outros sítios uma bursite olecrânica (cotovelo do mineiro), prepatelar (joelho de criada) ou suprapatelar, retrocalcaneal (tendão de Aquiles), iliopectineal (músculo psoas-iliaco) da anca, isquiática (traseiro de alfaiate ou de costureira) do pélvis, do grande trocântérico do fémur, e cabeça do primeiro metatarsal (joanete). A bursite pode ser provocada por traumatismo, sobreutilização crónica, artrite inflamatória (por exemplo gota, artrite reumatóide), ou infecção aguda ou crónica (por exemplo, organismos piogénicos, em especial *Staphylococcus aureus*; organismos tuberculosos, que hoje em dia raramente ocasionam bursite). Patologias ortopédicas do pés que incluem, mas não se limitam a, esporões do calcâneo, calos, joanetes, neuroma de Morton, dedos do pé em martelo, distensão da anca, fracturas da anca ou metatarsais ou do osso sesamóide ou dos dedos do pé, fascite plantar e lesões no tendão de Aquiles. Incluem-se nas patologias ortopédicas da mão, sem que estas se limitem a elas, a artrite, a síndrome de túnel do carpo, quistos nos gânglios, problemas com tendões, tais como epicodilite lateral, epicodilite medial, tendinite do rodador do pulso, tenosinovite de DeQuervia, e dedo em mola/polegar em mola. Incluem-se em outras patologias ortopédicas, sem que elas se limitem a estas, a doença de Paget, a escoliose, lesões nos tecidos moles tais como contusões, entorses e deslocações, fracturas dos ossos longos e diversas outras lesões desportivas algumas das quais incluem a tendinite patelar e a entorse lombar.

O tratamento da bursite aguda não infectada tem consistido sobretudo em repouso ou imobilização temporárias e NSAID em altas doses, por vezes podem ser úteis analgésicos narcóticos. Devem aumentar-se os movimentos voluntários à medida que a dor diminui. São especialmente úteis os exercícios de pêndulo para a articulação do ombro. A aspiração e a injeção dentro da bolsa de corticosteróides depósito, 0,5 a 1 mL (diacetato de triamcinolona a 25 ou 40 mg/mL) misturada com pelo menos 3 a 5 mL de um anestésico local depois da infiltração com anestésico local a 1% (por exemplo, lidocaína) é o tratamento eleito quando tudo o resto por si só é inadequado. A dose de corticosteróide de depósito e o volume da mistura são estimados face ao volume da bolsa. Pode ser necessário voltar-se a aspirar e fazer uma nova injeção quando a inflamação é resistente. Ocasionalmente são indicados corticosteróides administrados sistemicamente (prednisona a 15 a 30 mg/dia ou equivalente durante 3 dias) para os casos agudos resistentes, depois de se haver excluído a possibilidade de infecção e de gota. A bursite crónica é tratada como a bursite aguda, excepto que é menos provável que sejam úteis as talas e o descanso. É raramente necessário recorrer a cirurgia para tratar a bursite, a qual só é levada a cabo para os casos crónicos que não melhoraram com a terapia tradicional. O tratamento cirúrgico mais frequente, quando ele é necessário, é uma incisão e drenagem (denominada I e D) e é utilizado apenas em casos de bolsa infectada. O cirurgião começa por anestésiar a pele com um anestésico e depois abre a bolsa com um bisturi. Por ultimo, o cirurgião

drena o fluido presente na bolsa inflamada. Por vezes é necessário retirar a bolsa completa cirurgicamente. Isto apenas está indicado quando o inchaço da bolsa provocar problemas.

Podem administrar-se os capsaicinóides por injeção com uma localização e de um modo semelhantes aos que são correntemente utilizados para as injeções localizadas de corticosteróides. Por exemplo, em determinadas concretizações, a dose de capsaicina é administrada injeção intra-articular, dentro da bolsa.

Noutras concretizações, podem administrar-se os capsaicinóides por infiltração para dentro da bolsa e/ou do tecido e músculo que envolve a bolsa.

B. Tendinite

Podem utilizar-se as formulações de capsaicinóides e os métodos descritos neste documento para tratar/atenuar a dor associada à tendinite (inflamação dos tendões) e na cirurgia da tendinite. Quando os tendões ficam inflamados, a acção de contrair o músculo torna-se irritante e dolorosa. Muitas vezes desconhece-se a causa. Na maior parte dos casos a tendinite ocorre em pessoas de meia-idade ou mais idosas uma vez que se atenua a vascularidade dos tendões; a ocorrência de pequenos traumatismo repetitivos pode aumentar a lesão. Na maior parte das vezes está implicado um traumatismo repetido ou extremamente grave

(mas insuficiente para a rotura), uma entorse, ou exercício excessivo (não habitual). A causa mais frequente da tendinite é o excesso de utilização. Os indivíduos começam habitualmente um programa de exercício, ou aumentam o seu nível de exercício, e começam a sentir sintomas de tendinite. O tendão não está acostumado ao novo nível de desempenho, e da sua sobreutilização resulta uma inflamação e a tendinite. A tendinite faz dores, sensibilidade ao toque e falta de mobilidade próximo da articulação, que é agravada pelo movimento.

Os médicos de clínica geral usam habitualmente fármacos anti-inflamatórios não esteróides (NSAID) para tratar o *tennis elbow* (cotovelo do jogador de ténis), mas até à data não foram reportados ensaios que os comparassem com outros produtos anti-álgicos e num estudo verificou-se que não apresentavam efeitos clinicamente importantes, em relação a um placebo. O alívio dos sintomas consegue-se por imobilização (talas ou gesso) do tendão, por aplicação de calor para a inflamação crónica, ou de frio para a inflamação aguda (deve usar-se entre estes aquele que beneficiar o paciente), fármacos analgésicos locais, e NSAID durante 7 a 10 dias. Um exame crítico do papel dos diversos remédios anti-inflamatórios em patologias dos tendões verificou existirem poucos dados que suportassem o alívio da dor no curto prazo, e nenhuns que confirmassem a sua eficácia em proporcionar uma resolução clínica do problema, mesmo a meio termo. A utilização de injeções de corticosteróides proporciona Resultados mistos no alívio da dor e por vezes não há dados suficientes que justifiquem a

sua utilização. Uma injeção de um corticosteróide de depósito na bainha do tendão (por exemplo acetato de dexametasona, acetato de metilprednisolona, acetato de hidrocortisona), a entre 0,5 e 1 mL, misturado com um volume igual ou duplo de anestésico local a 1% (por exemplo, lidocaína) tem sido utilizada a título de tratamento, dependendo da severidade e do local. A injeção é feita às cegas ou numa zona próxima do local de máxima dor quando não é possível identificar o local da inflamação. Deve tomar-se um cuidado especial para não se injectar o tendão ele próprio (que apresenta uma maior resistência) porque isso pode enfraquecê-lo e levar à sua rotura em pessoas activas. Um novo exame de um local já menos inflamado, 3 ou 4 dias volvidos, amiúde revela a lesão específica, e pode fazer-se uma segunda injeção com maior precisão. É aconselhável que a parte injectada permaneça em repouso para diminuir o risco de rotura do tendão. Embora sejam relativamente pouco usuais as complicações associadas com uma injeção de um esteróide, intra-articular e nos tecidos moles, quando de facto ocorre uma complicação, ela pode provocar consequências severas e de deficiência no sujeito. Uma pequena proporção dos sujeitos não responde a uma única injeção de corticosteróide e alguns sujeitos que melhoram inicialmente às quatro semanas, desenvolvem a seis meses sintomas piores que os originais. Com esta falta de consenso, portanto, não existem bons dados de suporte à utilização de injeções locais de corticosteróides e sabe-se que são desconhecidos os efeitos colaterais a longo termo decorrentes da utilização de esteróides, pelo que é necessário encontrar um tratamento alternativo. Raramente é

necessário recorrer à cirurgia, excepto para a libertação de túneis fibro-ósseos (tal como na doença de DeQuervain) ou para tenosinovectomia da inflamação crónica (tal como na artrite reumatóide).

Numa concretização da invenção presente, trata-se a dor associada à tendinite do joelho, dos ombros, da anca, do pélvis, da espinha, dos cotovelos, da perna e do pé, com uma injeção de capsaicinóides levada a cabo de um modo semelhante à injeção localizada de corticosteróide. Por exemplo, em concretizações nas quais a formulação de capsaicinóides é utilizada para o tratamento/atenuação da dor associada com uma tendinite ou com uma bursite do ombro, a dose de capsaicinóides pode ser administrada por injeção na bolsa subacromial, com a agulha inserida no espaço entre o acrómio e o húmero, na fachada lateral do ombro.

Noutra concretização da invenção presente, quando é necessária uma cirurgia para o tratamento da tendinite, trata-se a dor associada à tendinite e à cirurgia da tendinite do joelho, ombros, anca, pélvis, espinha, cotovelos, perna e pé com uma administração por infiltração de capsaicinóides directamente no tendão afectado. Noutras concretizações, e para além da adição da administração ao tendão afectado, pode administrar-se a capsaicina por infiltração no músculo e no tecido que envolvem o tendão afectado.

C. Osteoartrite

As formulações de capsaicinóides e os métodos descritos neste documento podem ser utilizados para tratar /atenuar a dor associada à osteoartrite (doença de degenerescência das articulações) e à cirurgia da osteoartrite. A osteoartrite é caracterizada pelo colapso da cartilagem articular. A cartilagem é a parte da articulação que serve de almofada para os terminais dos ossos. O colapso da cartilagem faz com que os ossos se esfreguem uns nos outros, provocando dor e a perda de movimento. Afectando mais habitualmente pessoas de meia-idade e mais idosas, a osteoartrite pode variar entre muito ligeira e muito severa. Ela afecta as mãos e as articulações que suportam pesos, tais como os joelhos, as ancas, os pés e as costas. Há muitos factores que podem provocar uma osteoartrite severa, incluindo mas não se limitando à idade, a genética, a obesidade, as actividades ligadas aos desportos, as actividades ligadas ao trabalho, ou acidentes. O tratamento da osteoartrite foca-se no decréscimo da dor e na melhoria da movimentação, e pode incluir: Exercícios para manter a flexibilidade das articulações e para melhorar a força muscular; Utilizam-se muitos remédios diferentes para controlar a dor, incluindo corticosteróides e NSAID, glucocorticóides injectados nas articulações que estejam inflamadas e não respondam aos NSAID. Para uma dor ligeira e quando não haja inflamação, pode utilizar-se o acetaminofene; a terapia com calor/frio permite o alívio temporário da dor; utiliza-se a protecção

das articulações para impedir a extenuação ou a tensão em articulações dolorosas; recorre-se à cirurgia (por vezes) para aliviar a dor crónica em articulações lesionadas; e ao controlo do peso para impedir uma tensão adicional nas articulações que suportam peso.

O tratamento cirúrgico para substituir ou para reparar articulações lesionadas está indicada nos casos de doença severa e debilitante. Incluem-se nas opções cirúrgicas: a artroplastia (substituição total ou parcial da articulação deteriorada com uma articulação artificial; a cirurgia artroscópica para aparar cartilagem rasgada e danificada e para lavar a articulação; a osteotomia (alteração do alinhamento de um osso para aliviar a tensão no osso ou na articulação); e a artrodesia (fusão cirúrgica de ossos, habitualmente na espinha).

A dor associada à osteoartrite e à cirurgia da osteoartrite pode ser tratada/atenuada com as formulações de capsaicinóides administradas por infiltração na articulação afectada, por exemplo, por injeção intra-articular no local afectado ou por infiltração intra-articular e/ou no tecido ou no músculo que envolvem a articulação afectada, incluindo mas não se limitando a patologias osteoartríticas do joelho.

D. Artrite Reumatóide

As formulações de capsaicinóides e os métodos descritos neste documento podem ser utilizados para tratar

/atenuar a dor associada à artrite reumatóide e à cirurgia destinada a tratar ou atenuar a artrite reumatóide. A artrite reumatóide é uma doença crónica, sistémica, inflamatória, que afecta sobretudo as membranas sinoviais de muitas articulações do corpo. Pelo facto de a doença ser sistémica, existem também muitas características extra-articulares da doença. A Artrite Reumatóide pode afectar muitas articulações no corpo, incluindo o joelho, a anca, o cotovelo e o pulso. As articulações que estiverem envolvidas neste processo estarão em geral dolorosas, inchadas, e demonstrando na maior parte das vezes uma diminuição de mobilidade. A doença é considerada uma doença auto-imune que é adquirida e em relação à qual os factores genéticos parecem desempenhar um papel.

Em pacientes com artrite reumatóide progressiva, pode ocorrer patologia das articulações apesar de se tomarem medidas apropriadas à sua conservação. Nesses pacientes, a perda da função da articulação provoca habitualmente uma perda de capacidade funcional. A cirurgia é portanto levada a cabo sobre articulações que provocaram no paciente uma perda significativa de função. A cirurgia não é no entanto isenta de riscos, e portanto a decisão de operar deve ser tomada com cuidado. A sinovectomia é levada a cabo para remover porções lesionadas da sinóvia da articulação. Este tipo de cirurgia é idealmente levado a cabo antes da destruição da cartilagem. Leva-se a cabo uma artroplastia total da articulação quando exista destruição significativa dos ossos que formam a articulação, da qual

resulta uma perda de função, ou quando existir uma dor significativa na articulação, que limite a sua função. "Total" significa que as extremidades de ambos os ossos que fazem parte da articulação têm partes que estão doentes e que são removidas cirurgicamente e substituídas por componentes fabricadas pelo homem (isto é, uma prótese). A anca e o joelho são locais habituais para uma artroplastia completa da articulação no paciente que sofra de artrite reumatóide e são portanto os locais aonde podem surgir as principais complicações desta cirurgia. Incluem-se nas complicações: infecções, deslocação, as componentes da prótese ficarem soltas do osso, quebra das componentes da prótese, e fracturas dos ossos provocadas pelos dispositivos da prótese, em geral resultando de uma diminuição da densidade do osso. Em alguns casos que falha a substituição total da articulação, removem-se as componentes da prótese do osso. no caso da articulação da anca, este processo (Extracção de Girdlestone) deixa o fémur sem o seu pescoço ou cabeça anatómicos dando origem a uma "articulação" em tecidos moles entre o fémur e o pélvis. Em alguns pacientes, o ombro torna-se muito doloroso e/ou mecanicamente não funcional. A artroplastia total do ombro pode estar indicada nestes pacientes. Há dados que reportam que a maioria dos pacientes que sofreram uma artroplastia total do ombro após dores significativas conseguiram um alívio substancial da dor.

Existem diversas classes diferentes de fármacos

utilizados para tratar pacientes com os diversos tipos de doença reumática. Nestas classes incluem-se analgésicos para o controlo da dor, corticosteróides, fármacos que baixam o ácido úrico, fármacos imunossuppressores, fármacos anti-inflamatórios não esteróides, e fármacos anti-reumáticos que modificam a doença.

A dor associada à artrite reumatóide e à cirurgia da artrite reumatóide pode ser tratada/atenuada com as formulações de capsaicinóides administradas por infiltração na articulação afectada. Noutras concretizações, e para além da administração na articulação afectada, podem administrar-se os capsaicinóides por infiltração no músculo e no tecido que envolvem a articulação afectada.

E. Dores Sacro-Lombares

Podem utilizar-se as formulações de capsaicinóides e os métodos descritos neste documento para tratar/atenuar a dor associada com as dores sacro-lombares. As dores sacro-lombares são a segunda razão mais frequente para a visitação de médicos nos E. U. A.. As causas das dores sacro-lombares são numerosas. Algumas das causas mais frequentes de dores sacro-lombares são: lesão súbita da região tal como pode acontecer num acidente de automóvel, queda, desportos, ou outras; estados ginecológicos tais como a endometriose, as câibras menstruais, os tumores fibróides, e a gravidez são muitas vezes causas de dores sacro-lombares em mulheres; e a tensão muscular, dos

nervos, ou dos ligamentos na região sacro-lombar. Hérnias discais, nervos armadilhados, ciática, envelhecimento, e infecções são outras causas comuns das dores na região sacro-lombar. O tratamento das lombalgias consiste em descansar a região (para evitar novas lesões), medicamentos para alívio da dor e dos espasmos musculares, aplicações locais de calor, massagens, e eventualmente (depois de terminar o episódio agudo) exercícios de recomposição para fortalecer os músculos sacro-lombares e os músculos abdominais das junções zigapofísicas, mais conhecidas como articulações em "Z" ou das facetas das vértebras, que se localizam na parte traseira (posterior) da espinha, em cada lado das vértebras aonde se elas se sobrepõem às vértebras vizinhas. As articulações das vértebras proporcionam estabilidade e conferem à espinha a capacidade de se dobrar e torcer. Elas são constituídas por duas superfícies das vértebras adjacentes, que estão separadas por uma camada fina de cartilagem. A articulação está envolvida por uma cápsula semelhante a um saco que se encontra cheio de fluido sinovial (um líquido lubrificante que reduz a fricção entre duas superfícies ósseas quando a espinha se movimenta e que também alimenta a cartilagem.) Um problema (tal como uma inflamação, irritação, inchaço ou artrite) na articulação das vértebras pode provocar dores sacro-lombares. Podem utilizar-se testes para diagnosticar anormalidades numa articulação entre vértebras, que podem sugerir que essa articulação entre vértebras é a origem da dor. No entanto, podem por vezes obter-se Resultados do estudo indicando normalidade enquanto a articulação entre

vértebras é mesmo a fonte da dor, e a obtenção de resultados anormais nem sempre implica a responsabilidade da articulação entre vértebras.

Para determinar se é mesmo uma determinada articulação entre vértebras que origina a dor sacro-lombar, pode utilizar-se uma injeção de um anestésico local (por exemplo, a título de bloqueio). Caso a injeção de uma pequena quantidade do anestésico ou de um medicamento entorpecente diminua a dor ou acabe com ela, isto indica que a articulação entre vértebras pode ser a fonte da dor. Isto é uma utilização da injeção na articulação entre vértebras com finalidade de diagnóstico. Uma vez que uma determinada articulação entre vértebras esteja indicada como fonte da dor, a administração de injeções terapêuticas de agentes anestésicos e medicamentos anti-inflamatórios pode conferir alívio da dor durante períodos de tempo mais prolongados. As formulações de capsaicinóides podem ser administradas nestas situações para atenuar este tipo de dor.

Leva-se a cabo as injeções nas articulações entre vértebras sob efeito de um anestésico local, com o paciente desperto e capaz de comunicar. Por vezes, o indivíduo que está a proporcionar o tratamento pode administrar também fármacos para o paciente ficar mais confortável durante o procedimento. Leva-se habitualmente a cabo o procedimento de injeção enquanto o paciente está

deitado sobre o seu estômago numa mesa de raios-X. Podem ligar-se ao paciente antes de se iniciar o processo de injeção equipamentos de ECG, algemas para a medição da tensão sanguínea e dispositivos Mara monitorizar o oxigénio no sangue. Uma vez determinado o local apropriado, o médico injectará o anestésico (amiúde lidocaína ou bupivacaína) e o anti-inflamatório (habitualmente um corticosteróide). Pode-se então repetir este processo consoante o número de articulações entre vértebras que se encontram afectadas.

F. Esporão do Calcâneo

Podem utilizar-se as formulações de capsaicinóides e os métodos descritos neste documento para tratar/atenuar a dor associada ao esporão do calcâneo, que é uma projecção ou crescimento ósseo no local aonde determinados músculos e estruturas de tecidos moles do pé se ligam à parte inferior do calcanhar, ou à cirurgia do esporão do calcâneo. No caso mais habitual, o feixe plantar, uma estrutura larga, do tipo de um ligamento e que se prolonga desde o osso do calcanhar até à base dos dedos dos pés fica inflamada, e os sintomas de dor no calcanhar começam. Enquanto esta inflamação continua ao longo de um período de tempo, com ou sem tratamento, é normal que se forme um crescimento de um esporão, no calcâneo. Quando se trata a dor no calcanhar logo ao princípio, é habitualmente bem sucedida uma terapia de preservação e consegue-se evitar a cirurgia. Os primeiros sinais de dor no calcanhar são em geral devidos a uma fasceíte plantar, a inflamação

do feixe plantar. Esta é a provavelmente a principal causa de dor no calcanhar que os médicos especialistas atendem. Ela acontece em todos os grupos de pessoas; corredores, atletas, guerreiros do fim-de-semana, pessoas cujos empregos obrigam a uma dose razoável de postura em pé, em andamento, ou a levantar pesos, e aqueles cujo peso aumentou recentemente. Inicialmente, os pacientes recebem um tratamento de envolvimento do pé com ligadura e quando tal é indicado, injeções de cortisona ou um tratamento de curta duração com medicação anti-inflamatória, administrada por via oral. Utilizam-se exercícios, talas durante a noite, e fisioterapia como métodos integrando um conjunto destinado a reduzir a inflamação. Quando ele é bem sucedido, é feito um sapato ortopédico por medida para controlar as tensões e deformações anormais sobre o feixe plantar, de que resulta uma remissão da maioria dos sintomas. Em alguns casos, este tipo de terapia de conservação falha, e está indicada uma cirurgia. Muitas vezes, por um processo endoscópico, denominado uma fasciotomia plantar, que é levada a cabo libertando algumas das fibras do feixe plantar e que é feita através de duas pequenas incisões de cada lado do calcanhar. A recuperação leva amiúde 2 semanas ou menos, em que o paciente anda com um sapato cirúrgico 24 depois da cirurgia. Quando o feixe plantar sofre micro-hérnias (rasgões), pode desenvolver-se um esporão do calcâneo. Mais uma vez, se o tratamento for feito de início, mesmo os pacientes com esporões conseguem obter uma remissão satisfatória dos sintomas com terapia de conservação tal como com gazes, ligaduras, injeções e

ortopedia em sapatos. Infelizmente há aquelas pessoas cujos sintomas são suficientemente severos para os impedir de levar o seu trabalho a cabo e mesmo actividades recreativas, e neste caso está indicada a cirurgia. A cirurgia envolve libertar-se uma parte do feixe plantar da sua inserção no osso do calcanhar, bem como a remoção do esporão. Muitas vezes, durante este procedimento, são encontrados nervos apertados (neuromas), o que aumenta a dor, os quais se removem. Amiúde, verifica-se a existência de um saco inflamado com fluido denominado uma bolsa adventícia ou acessória, debaixo do esporão do calcâneo, a qual também é removida. A recuperação após a operação é habitualmente feita com um gesso em forma de chinelo e o paciente não deve suportar pesos durante 2 a 3 semanas. Em algumas ocasiões, utiliza-se uma bota removível de cano curto para caminhada ou aplica-se um gesso a partir de debaixo do joelho. Depois de removidos, é permitido ao paciente que suporte pesos normais e o paciente é habitualmente tratado por fisioterapia ambulatória.

Quando se utilizam capsaicinóides para o feixe plantar, a dose de capsaicinóides é preferivelmente administrada por injeção na zona afectada. Quando se leva a cabo uma cirurgia, a dose de capsaicinóides é preferivelmente administrada por infiltração dentro do osso do calcanhar, depois da incisão cirúrgica ter sido feita e/ou no tecido ou no músculo que envolve o osso do calcanhar.

Tratamento da Dor Associada Com a Colectistectomia**Laparoscópica**

Noutra concretização preferida, podem utilizar-se as formulações de capsaicinóides e os métodos descritos neste documento para o tratamento/atenuação da dor associada à colecistectomia laparoscópica. As colecistectomias laparoscópicas substituíram virtualmente as colecistectomias cirúrgicas. no entanto, os pacientes que são submetidos a uma colecistectomia laparoscópica sofrem à mesma dores. O controlo da dor a seguir à cirurgia envolve habitualmente a utilização de opiáceos, em especial durante um primeiro conjunto de dias após a cirurgia. A administração de capsaicinóides a um paciente que foi submetido a uma colecistectomia laparoscópica pode permitir diminuir-se a quantidade de opiáceos consumida e os valores de classificação da dor após a operação que estão associados a este procedimento. Em pacientes que necessitam de uma colecistectomia laparoscópica, a dose de capsaicinóides pode ser administrada quer por injeção, por infiltração ou tanto por injeção como por infiltração. Quando a dose de capsaicinóides for administrada por injeção, podem injectar-se os capsaicinóides directamente no local da incisão ou na área que envolve imediatamente o local da cirurgia. Noutras concretizações, a dose de capsaicinóides pode ser administrada no local em que a cirurgia está a ser levada a cabo ou no músculo, no tecido e nos ossos que envolvem o local da cirurgia antes de se fechar a ferida. Em determinadas outras concretizações,

podem utilizar-se as formulações de capsaicinóides e os métodos descritos neste documento para o tratamento/atenuação da dor associada à colecistectomia que envolva uma cirurgia mais invasiva do que a laparoscopia.

Dose para Infiltração

Em concretizações preferidas da invenção presente, a dose de capsaicinóides contida a título de unidade de dose para infiltração é de entre cerca de 1 µg e cerca de 15.000 µg de capsaicina, preferivelmente de entre cerca de 600 µg e cerca de 15.000 µg de capsaicina, mais preferivelmente de entre cerca de 600 µg e cerca de 10.000 µg de capsaicina, ou de uma quantidade equivalente do ponto de vista terapêutico de um ou mais capsaicinóides. Em determinadas concretizações preferidas, a dose de capsaicina é de entre cerca de 1000 µg e cerca de 10.000 µg, ou de uma quantidade equivalente do ponto de vista terapêutico de um ou mais capsaicinóides. Preferivelmente, os capsaicinóides são administrados num veículo aceitável dos pontos de vista farmacêutico e fisiológico para injeção ou para implantação.

Em determinadas outras concretizações, as doses adequadas de capsaicina/capsaicinóides para infiltração para o tratamento da dor nociceptiva, da dor neuropática, da dor proveniente de lesões dos nervos, da dor de mialgias, da dor associada com pontos de mola dolorosos, da dor de tumores em tecidos moles, da dor associada com

síndromes de desregulação dos neurotransmissores e Ada dor associada com patologias ortopédicas, varia entre cerca de 600 µg e cerca de 15.000 µg de capsaicina (trans-8-metil-N-vanilil-6-noneamida), preferivelmente entre cerca de 600 e cerca de 10.000 microgramas, mais preferivelmente entre cerca de 1000 e 10.000 microgramas, sendo a mais preferida de 5.000 µg.

Em determinadas concretizações preferidas, pode ser administrada uma injeção de anestésico local na proximidade antes da administração dos capsaicinóides, por exemplo, tal como se descreveu acima e nos exemplos anexos. Noutras concretizações, pode utilizar-se fenol em vez do, ou para além do, anestésico local.

Dose Injectável

Em concretizações preferidas da invenção presente, a dose de capsaicinóides contida numa dose unitária de injeção/implantação é de entre cerca de 1 µg e cerca de 5.000 µg de capsaicina, preferivelmente de entre cerca de 10 µg e cerca de 3.000 µg de capsaicina, mais preferivelmente de entre cerca de 300 µg e cerca de 1.500 µg de capsaicina, ou uma quantidade equivalente do ponto de vista terapêutico de um ou mais capsaicinóides. Em algumas concretizações preferidas, a dose de capsaicina é de entre cerca de 400 µg e cerca de 1.200 µg.

Preferivelmente, os capsaicinóides são adminis-

trados num veículo aceitável dos pontos de vista farmacêutico e fisiológico para injeção ou para implantação.

Em determinadas outras concretizações, as doses adequadas de capsaicina/capsaicinóides para injeção ou para implantação para o tratamento da dor nociceptiva, da dor neuropática, da dor resultante de lesões dos nervos, da dor de mialgias, da dor associada com pontos de mola dolorosos, da dor de tumores em tecidos moles, da dor associada com síndromes de desregulação de neurotransmissores e da dor associada com patologias ortopédicas, variam entre cerca de 1 µg e cerca de 3.000 µg de capsaicina (trans-8-metil-N-vanilil-6-noneamida), preferivelmente de entre cerca de 20 e cerca de 300 microgramas, mais preferivelmente de entre cerca de 35 e 200 microgramas, sendo 100 µg a mais preferida.

A administração do anestésico em conjunto com a administração subsequente das formulações de capsaicinóides e os métodos da invenção aliviam ou atenuam a dor no local durante um período de tempo prolongado. Com respeito às dores articulares, em determinadas concretizações preferidas aplica-se uma única dose unitária de capsaicinóides por injeção ou implantação para atenuar a dor no local durante pelo menos cerca de um mês, mais preferivelmente pelo menos durante cerca de 3 meses, e tipicamente em determinadas concretizações durante entre cerca de 3 e cerca de 6 meses. No que toca à dor associada com estados artríticos tais como a osteoartrite, em

determinadas concretizações preferidas uma dose única de capsaicinóides por injeção ou implantação atenua a dor no local durante pelo menos cerca de 3 meses a pelo menos cerca de 4 meses. Com respeito à dor após cirurgia, em determinadas concretizações preferidas uma única dose de capsaicinóides por injeção ou implantação atenua a dor no local durante pelo menos cerca de uma semana, e em determinadas concretizações durante pelo menos cerca de 1 mês. Podem monitorizar-se os pacientes para se avaliar em que medida a dor passou e a movimentação aumentou, na situação em que o tratamento é de uma articulação. Pode repetir-se o tratamento cada vez que seja necessário para controlar os sintomas.

Em determinadas concretizações preferidas, uma injeção de um anestésico local pode ser administrada na proximidade do local antes da administração dos capsaicinóides, por exemplo, tal como se descreveu acima e se descreve nos exemplos apensos. Noutras concretizações, pode utilizar-se fenol em vez de, ou para além de, anestésico local.

Formulações Injectáveis/Implantáveis e Infiltráveis

Em concretizações nas quais se administram os capsaicinóides por injeção, implantação ou infiltração, os capsaicinóides são administrados num local bem determinado penetrando a camada exterior da pele ou um local de

cirurgia ou a abertura de uma ferida por instilação ou por injeção no local ou na abertura da ferida (por exemplo, tecido, músculo e osso) com um instrumento conhecido dos especialistas da técnica para se administrarem agentes por infiltração, por exemplo, uma agulha e uma seringa.

A dose de capsaicinóides é preferivelmente preparada para injeção, implantação ou infiltração incorporando-a num veículo aceitável dos pontos de vista farmacêutico e fisiológico para administração num local de cirurgia ou na abertura de uma ferida do paciente (por exemplo, um ser humano ou um animal). Por exemplo, podem dissolver-se os capsaicinóides em óleos, em propilenoglicol ou noutros solventes habitualmente utilizados para preparar soluções injectáveis, implantáveis ou infiltráveis. Incluem-se nos veículos aceitáveis do ponto de vista farmacêutico preferivelmente veículos aquosos, veículos não aquosos, agentes antimicrobianos, agentes de isotonicidade, tampões, antioxidantes, agentes de suspensão e de dispersão, agentes emulsionantes, agentes sequestrantes ou quelantes e quaisquer combinações ou misturas destes. Incluem-se nos exemplos de veículos aquosos preferivelmente inclui solução de cloreto de sódio para injeção, solução bacteriostática de cloreto de sódio para injeção, solução de Ringer para injeção, solução de dextrose para injeção, água estéril para injeção, água estéril bacteriostática para injeção, solução de Ringer com dextrose e lactada para injeção e quaisquer combinações ou misturas de todas estas. Incluem-se preferivelmente nos veículos não aquosos

preferidos os óleos fixados de origem vegetal, óleo de semente de algodão, óleo de milho, óleo de gergelim, óleo de amendoim e quaisquer combinações ou misturas de todos estes. Incluem-se preferivelmente nos agentes antimicrobianos em concentrações bacteriostáticas ou fungistáticas, fenóis, cresóis, mercurianos, álcool benzílico, clorobutanol, ésteres etílico e propílico de ácido p-hidroxibenzóico, timerosal, cloreto de benzalcônio, cloreto de benzetônio e misturas de quaisquer destes. Incluem-se preferivelmente nos agentes de isotonicidade, o cloreto de sódio, a dextrose e quaisquer combinações ou misturas destes. Incluem-se preferivelmente nos tampões os de acetato, fosfato, citrato, e quaisquer combinações ou misturas destes. Incluem-se preferivelmente nos antioxidantes o ácido ascórbico, o bissulfato de sódio e quaisquer combinações ou misturas destes. Incluem-se preferivelmente nos agentes de suspensão e de dispersão a carboximetilcelulose sódica, a hidroxipropilmetilcelulose, a polivinilpirrolidona e quaisquer combinações ou misturas destes. Inclui-se preferivelmente nos agentes emulsionantes o polissorbato 80 (Tween 80). Inclui-se preferivelmente nos agentes sequestrantes ou quelantes de íons metálicos o ácido etilenodiaminatetra-acético. Incluem-se também preferivelmente nos veículos adicionais aceitáveis do ponto de vista farmacêutico, o álcool etílico, o polietilenglicol, a glicerina e o propilenoglicol no caso de veículos miscíveis com a água, e o hidróxido de sódio, o ácido clorídrico, o ácido cítrico ou o ácido láctico para ajustar o pH, bem como quaisquer combinações ou misturas destes.

Consoante o veículo aceitável do ponto de vista farmacêutico, a dose de capsaicinóides pode ser administrada sob a forma de uma solução ou de uma suspensão aquosa para injeção, implantação ou infiltração. Podem classificar-se as injeções ou infiltrações em cinco tipos distintos, em geral Segundo o critério seguinte (i) medicamentos ou soluções ou emulsões adequadas para infiltração; (ii) sólidos secos ou concentrados líquidos não contendo nenhuns tampões, diluentes, ou outras substâncias adicionadas, e que por adição de veículos adequados, permitem obter soluções que respeitam em todos os aspectos as especificações de produtos para infiltração; (iii) preparações tais como as descritas em (ii), excepto que contêm um ou mais tampões, diluentes ou outras substâncias adicionais; (iv) sólidos que estão em suspensão num meio fluido adequado e que não são injectados nem por via endovenosa nem no canal da espinha; e (v) sólidos secos, que após adição de veículos adequados permitam obter preparações que sigam em todos os aspectos as especificações das suspensões estéreis (veja-se: H.C. Ansel, Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms, 4ª Edição, 1985, pág. 238).

Em outras concretizações bem determinadas, pode combinar-se preferivelmente um tensioactivo com um ou mais dos veículos aceitáveis do ponto de vista farmacêutico que se descreveram anteriormente de modo a que o tensioactivo ou agente tamponizante impeça a sensação inicial descon-

fortável de picadela ou ardor associada com a administração dos capsaicinóides, a título de agente molhante, emulsionante, de solubilização e/ou antimicrobiano.

Incluem-se nos agentes tensioactivos adequados o fumarato de estearilo sódico, o sulfato de dietanolamina-cetilo, o polietilenoglicol, o isoestearato, o óleo de rícinos polietoxilado, o cloreto de benzalcónio, o nonoxil 10, o octoxinol 9, os ésteres de polioxietileno-sorbitan de ácidos gordos (polissorbatos 20, 40, 60 e 80), o laurilsulfato de sódio, os éteres de sorbitan (monolaurato de sorbitan, mono-oleato de sorbitan, monopalmitato de sorbitan, monoestearato de sorbitan, sesquioleato de sorbitan, trioleato de sorbitan, triestearato de sorbitan, laurato de sorbitan, oleato de sorbitan, palmitato de sorbitan, estearato de sorbitan, dioleato de sorbitan, sesqui-isoestearato de sorbitan, sesquiestearato de sorbitan, tri-isoestearato de sorbitan), a lecitina e sais aceitáveis do ponto de vista farmacêutico e combinações de todos estes. Quando se utiliza um ou mais tensioactivos nas formulações da invenção, eles podem ser combinados, por exemplo, com um veículo aceitável do ponto de vista farmacêutico e podem estar presentes na formulação final, por exemplo, numa quantidade que pode variar entre cerca de 0,1% e cerca de 20%, mais preferivelmente de entre cerca de 0,5% a cerca de 10%.

Os agentes tamponizantes também podem ser utilizados para proporcionar estabilidade ao fármaco; para

controlar a actividade terapêutica da substância activa (Ansel, Howard C., "Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms", 4^a Ed., 1985); e/ou para impedir o desconforto inicial sob a forma de picada ou queimadura que está associado à administração de capsaicina. Incluem-se nos tampões aceitáveis, em que eles se limitem a estes, os de bicarbonato de sódio, citrato de sódio, ácido cítrico, fosfato de sódio, sais aceitáveis do ponto de vista farmacêutico e combinações destes. Quando se utiliza um ou mais tampões nas formulações da invenção, eles podem ser combinados, por exemplo, com um veículo aceitável do ponto de vista farmacêutico e podem estar presentes na formulação final, por exemplo, em quantidades que variam entre cerca de 0,1% e cerca de 20%, mais preferivelmente de entre cerca de 0,5% a cerca de 10%.

Em algumas concretizações preferidas, o veículo farmacêutico utilizado para veicular os capsaicinóides inclui polietilenoglicol, histidina, e sacarose, em água para injeção. Numa concretização preferida, o veículo farmacêutico inclui cerca de 20% de PEG 300, cerca de 10 mM de histidina e cerca de 5% de sacarose em água para injeção.

Noutras concretizações preferidas, os sistemas de veiculação podem ser utilizados para administrar uma unidade de dose de capsaicinóides. A dose de capsaicinóides pode ser administrada preferivelmente sob a forma de micro partículas injectáveis, implantáveis ou infiltráveis (micro

cápsulas e micro esferas). As micro partículas são preferivelmente de um tamanho e gama de dimensões adequada para infiltração. O diâmetro e a forma das micro partículas podem ser manipulados para modificar as características de libertação. Por exemplo, as micro partículas com maior diâmetro proporcionarão em geral velocidades de libertação inferiores e uma menor penetração do tecido, e as micro partículas com menores diâmetros produzirão os efeitos opostos, relativamente a micro partículas com diâmetro médio diferente, mas com a mesma composição. Para além disto, outras formas de partícula, tais como formas cilíndricas, também podem modificar as taxas de libertação por causa do maior valor da razão entre área superficial e massa que apresentam essas formas geométricas alternativas, em relação a uma forma esférica. O diâmetro das micro partículas variará preferivelmente range entre uma dimensão de cerca de 5 micron e cerca de 200 micron.

Numa concretização mais preferida, o diâmetro das micro partículas variará entre cerca de 20 e cerca de 120 micron. Os métodos para a manufactura de micro partículas são bem conhecidos na técnica e incluem evaporação dos solventes, separação das fases e revestimentos em leito fluidizado.

Quando os métodos preferidos da invenção presente proporcionam a administração de uma dose única de capsaicinóides por si só, administra-se preferivelmente a dose única de capsaicinóides num local bem determinado, um local

cirúrgico ou uma ferida aberta, e numa quantidade que seja eficaz para desenervar o local cirúrgico ou a ferida aberta sem originar efeitos longe desse local ou da ferida. A dose única é preferivelmente administrada num nervo directamente no local em que é necessário aliviar a dor, directamente na estrutura que origina a dor, ou num nervo que proporciona a cobertura nervosa da área dolorosa por infiltração. A infiltração inclui preferivelmente, sem que a isto ela se limite, a administração no tecido, no músculo ou no osso que envolvem o local cirúrgico ou a ferida aberta. Noutras concretizações, a dose de capsaicinóides pode ser administrada intra-articularmente, intraesternalmente, intrassinovialmente, intra-bursalmente ou em espaços do corpo. A administração injectável ou implantável inclui preferivelmente, mas não se limita a, as administrações pelas vias subcutânea (debaixo da pele), intramuscular (músculo), intratecal, epidural, intraperitoneal, caudal, intradérmica ou intracutânea (dentro da pele), intercostais num único nervo, intra-articular (articulações) ou em espaços do corpo, intra-sinovial (no fluido articular), intraespinal (na coluna espinal), intra-arterial (nas artérias) e a administração noutros compartimentos de tecido conjuntivo. Tal como se utiliza neste documento, o termo "intraespinal" significa no ou dentro do espaço epidural, o espaço intratecal, a matéria branca ou a cinzenta da medula espinal e estruturas a ela ligadas tais como a raiz dorsal e os gânglios da raiz dorsal. A administração infiltrável das formulações da invenção pode ser, por exemplo, numa articulação seleccionada de entre o

conjunto constituído por joelho, cotovelo, anca, esterno clavicular, temporamandibular, carpal, tarsal, punho, tornozelo, disco intervertebral, *ligamentum flavum* e qualquer outra articulação sujeita a dor. Incluem-se nos exemplos dos espaços do corpo a pleura, o peritoneu, o crânio, o mediastino, o pericárdio, e as bolsas, ou bursal. Incluem-se nos exemplos de bolsas a acromial, a bicipito-radial, a cubito-radial, a deltóide, a infrapatelar, a isquiádica, e outras bolsas conhecidas dos especialistas da técnica como sendo atreitas à dor.

Quando a dose única de capsaicinóides é administrada por injeção, o volume da injeção de capsaicina dependerá do local bem determinado de administração. Os volumes de injeção adequados para serem veiculados são preferivelmente de entre cerca de 0,1 e cerca de 20 mL, mais preferivelmente de entre cerca de 0,5 e cerca de 10 mL de preferência de entre cerca de 1,0 e cerca de 5 mL, consoante o local que se vai tratar. Em alternativa, quando a dose única de capsaicinóides é administrada por infiltração, o volume de capsaicinóides administrado dependerá do local cirúrgico ou das dimensões da ferida aberta. Os volumes de infiltração adequados a veicular variam preferivelmente entre cerca de 0,1 e cerca de 1.000 mL, mais preferivelmente entre cerca de 1 mL e cerca de 100 mL, de preferência entre cerca de 5 mL e cerca de 30 mL, consoante o local ou a abertura da ferida que se vai tratar.

A administração do anestésico em conjunto com a administração subsequente dos capsaicinóides alivia a dor no local bem determinado, no local cirúrgico ou na abertura do anel, durante um período prolongado de tempo. Podem monitorizar-se os pacientes quanto ao alívio da dor e ao aumento de movimento, na situação em que o tratamento ocorre numa articulação. O tratamento pode ser repetido sempre que necessário para controlar os sintomas.

Em determinadas concretizações da invenção, pode-se co-administrar um agente adjuvante com os capsaicinóides. Incluem-se nos agentes adjuvantes adequados para utilização na invenção presente os agentes anti-inflamatórios não esteróides ("NSAID").

Em determinadas concretizações da invenção presente, administram-se os capsaicinóides e o agente adjuvante em conjunto, numa mesma composição. Noutras concretizações, os capsaicinóides e o agente adjuvante são administrados em composições diferentes, antes ou na mesma altura em que se administram os capsaicinóides, pela mesma ou por diferentes vias de administração. Por exemplo, o agente adjuvante pode ser administrado por via oral, por implantações, por via parenteral, por via sublingual, rectal, tópica, ou por via de inalação. Quando são administrados em composições separadas, a formulação do agente adjuvante e a formulação de capsaicinóides proporcionarão preferivelmente uma duração dos seus efeitos que seja sobreponível.

Em determinadas concretizações, um ou mais agentes adjuvantes pode ser co-administrados com os capsaicinóides. Os diversos agentes adjuvantes podem ser seleccionados adentro do mesmo grupo (por exemplo, dois NSAID) ou de entre grupos diferentes (por exemplo, um NSAID e um vasoconstritor), e podem ser administrados por diversas vias de administração. Para além disto, pode ser administrado um anestésico local com os capsaicinóides, para além do agente adjuvante.

Entre os NSAID úteis como agentes adjuvantes na invenção presente incluem-se a aspirina, o ibuprofene, o diclofenac, o naproxene, o benoxaprofene, o flurbiprofene, o fenoprofene, o flubufene, o cetoprofene, o indoprofene, o piroprofene, o carprofene, a oxaprozina, o pramoprofene, o muroprofene, o trioxaprofene, o suprofene, o aminoprofene, o ácido tiaprofénico, o fluprofene, o ácido buclóxico, a indometacina, o sulindac, a tolmetina, o zomepirac, o tiopinac, a zidometacina, a acemetacina, o fentiazac, o clidanac, o oxpinac, o ácido mefenâmico, o ácido meclofenâmico, o ácido flufenâmico, o ácido niflúmico, o ácido tolfenâmico, o diflurisal, o flufenisal, o piroxicamo, o sudoxicamo ou o isoxicamo, os seus sais aceitáveis do ponto de vista farmacêutico, e misturas de todos estes. Noutros agentes classificados como NSAID incluem-se as seguintes classes químicas de fármacos analgésicos, antipiréticos, anti-inflamatórios não esteroidais: derivados de ácido salicílico, incluindo

aspirina, salicilato de sódio, tri-salicilato de colina e magnésio, salsalato, diflunisal, ácido salicilsalicílico, sulfa-salazina, e olsalazina; derivados de para-aminofenol incluindo acetaminofene; ácido indoleacético e indenoacético, incluindo a indometacina, o sulindac, e o etodolac; ácidos heteroarilacéticos, incluindo a tolmetina, o diclofenac, e o cetorolac; ácidos antranílicos, (fenamatos), incluindo o ácido mefenâmico, e o ácido meclofenâmico; ácidos enólicos, incluindo os oxicamos (piroxicamo, tenoxicamo), e as pirazolidinadionas (fenilbutazona, oxifentartazona); e as alcanonas, incluindo a nabumetona. Para uma descrição mais pormenorizada dos NSAID que se podem incluir nos medicamentos empregues na invenção presente, veja-se Paul A. Insel, Analgesic-Antipyretic and Antiinflammatory Agents and Drugs Employed in the treatment of Gout, em Goodman & Gilman, The Pharmacological Basis of Therapeutics, 617-57 (Perry B. Molinoff e Raymond W. Ruddon, Editores., Nona Edição, 1996), bem como em Glen R. Hanson, Analgesic, Antipyretic and Anti-Inflammatory Drugs, em Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Vol **II**, 1196-1221 (A. R. Gennaro, Ed. 19ª Ed. 1995), que se incorporam integralmente neste documento por referência.

Os NSAID manifestam uma inibição das ciclo-oxigenases I e II, enzimas responsáveis pela biossíntese das prostaglandinas e de determinados autacóides relacionados. Os NSAID são conhecidos como antipiréticos, analgésicos, e anti-inflamatórios. São também descritas em

pormenor de compostos não esteróides que são úteis na invenção presente, nas seguintes Patentes, U.S. todas as quais se incorporam por referência neste documento: a Patente U.S. 4.275.059, de Flora, *et al.*, emitida em 23 de Junho de 1983, descreve o ácido salicílico, os seus sais aceitáveis do ponto de vista farmacêutico, e os seus ésteres e derivados aceitáveis do ponto de vista farmacêutico; Patente U.S. 4.264.582, de Flora, *et al.*, emitida a 28 de Abril de 1981, descreve compostos de ácido p-(isobutilfenil)acético incluindo o ácido ele próprio (ibufenac) e os seus sais e ésteres, bem como derivados deles; a Patente U.S. 4.282.214, de Flora, *et al.*, emitida a 4 de Agosto de 1981, descreve diversos derivados de ácido fenilacético, os seus sais aceitáveis do ponto de vista farmacêutico, e os seus ésteres aceitáveis do ponto de vista farmacêutico; a Patente U.S. 4.216.212, de Flora, *et al.*, emitida a 5 de Agosto de 1980, descreve compostos de prazolidina, os seus sais aceitáveis do ponto de vista farmacêutico, e os seus ésteres aceitáveis do ponto de vista farmacêutico; a Patente U.S. 4.269.828, de Flora, *et al.*, emitida a 26 de Maio de 1981, descreve compostos de indole, e os seus ésteres aceitáveis do ponto de vista farmacêutico.

A aspirina é o protótipo dos agentes anti-inflamatórios não esteróides. Ela possui propriedades analgésicas antipiréticas e anti-inflamatórias e é o padrão para a comparação e avaliação dos outros agentes anti-inflamatórios não esteróides. A aspirina é um membro da

classe dos agentes anti-inflamatórios não esteróides conhecida como "os salicilatos". Incluem-se em outros salicilatos, sem que se limitem ao ácido salicílico, o salicilato de metilo, diflunisal, salsalato, olsalazina e sulfa-salazina. A administração de salicilatos é em geral reconhecida na técnica para o tratamento de dor com pequena intensidade proveniente de estruturas integumentais, e menos das vísceras.

Outra classe de agentes anti-inflamatórios não esteróides é a dos derivados de para-aminofenol; dos quais o acetaminofene (Tilenol™) e a fenacetina são membros. O acetaminofene e a fenacetina possuem propriedades analgésicas e antipiréticas, no entanto, eles ambos possuem uma actividade anti-inflamatória pequena. Estes agentes são portanto substitutos aceitáveis para os salicilatos no tratamento de dor com pequena intensidade, mas são em geral não recomendados para o tratamento de estados anti-inflamatórios.

Para além disto há diversas outras classes de agentes anti-inflamatórios não esteróides. Nestas se incluem, a dos derivados de ácido propiónico, a dos fenamatos, dos oxicamos, dos derivados de indole, dos derivados de pirazolona, e quaisquer combinações ou misturas destas.

Os derivados de ácido propiónico incluem; ibuprofene, naproxene, flurbiprofene, fenoprofene, cetopro-

fene, oxaprozina, carprofene, fenbufene, piroprofene, indobufene, indoprofene e ácido tiaprofénico.

Incluem-se nos fenamatos o meclofenamato sódico, o ácido mefenâmico, o ácido flufenâmico, o ácido tolfenâmico, o ácido etofenâmico, o diclofenac, o cetorolac e a tolmetina.

Incluem-se nos oxicamos o piroxicamo, o meloxicamo, a nabumetona, o lornoxicamo, o cinoxicamo, o sudoxicamo, o tenoxicamo, e precursores do piroxicamo, por exemplo, ampiroxicamo, droxicamo, e pivoxicamo.

Os derivados de indole incluem indometacina, sulindac, e etodolac.

Os derivados de pirazolona incluem a fenilbutazona, a oxifenbutazona, a antipirina, a aminopirina, a azapropazona, a remifenzona e a dipirona.

Incluem-se em outros agentes anti-inflamatórios não esteróides conhecidos como inibidores de COX-II, o flosulide, o nimesulide, o rofecoxib, o celecoxib o valdecoxib e o parecoxib.

Os agentes anti-inflamatórios não esteróides (NSAID) exercem a maior parte da sua actividade anti-inflamatória, analgésica e antipirética, e inibem as contracções uterinas induzidas por hormonas e determinados

tipos de crescimento de cancro através da inibição prostaglandina G/H sintase, também conhecida como ciclo-oxigenase.

A ciclo-oxigenase de ácidos gordos (COX) foi descrita como sendo a fonte das prostaglandinas, dos tromboxanos, e de uma série de outros derivados de ácido araquidónico e de ácidos gordos mais insaturados que são metabolitos hidroxilados biologicamente activos, a partir do final dos anos 1960. Bengt Samuelsson, Sune Bergstrom e os seus colegas verificaram a actividade biológica e elucidaram a estrutura dos produtos da ciclo-oxigenase no final dos anos 1960 e no princípio dos anos 1970, e John Vane verificou que a aspirina e outros NSAID exercem as suas actividades biológicas principais por inibirem a ciclo-oxigenase. A COX é directamente responsável pela formação de PGG e de PGH e estes servem como intermediários na síntese de PGD, PGE, PGF, PGI, e de TXA. No final dos anos 1970 e no princípio dos anos 1980, compreendeu-se que muitas hormonas e outros agentes biologicamente activos podiam regular a actividade celular da COX. No início, assumiu-se que a indução da COX era o simples resultado da inactivação oxidativa da COX, que acontece apenas depois de algumas transformações de substrato. Isto é um fenómeno comum em enzimas que incorporam oxigénio molecular nos seus substratos - o oxigénio degrada rapidamente o enzima. Estes enzimas são por vezes referidos como enzimas suicidas. Em resposta à inactivação rápida (leva segundos) da ciclo-oxigenase, a sua mensagem é transcrita, e o enzima é

rapidamente induzido para substituir o que é perdido devido à catálise. Diversos grupos repararam que a ciclo-oxigenase era induzida a um grau muito superior ao necessário para repor o enzima perdido. Utilizando um oligonucleótido dirigido para o enzima COX-1 clonado, identificou-se uma segunda banda em transferências Northern sob condições pouco severas. Este gene foi clonado e identificado como sendo um segundo enzima COX, denominado COX-2, e verificou-se que se encontrava largamente ausente de muitas das células nas condições basais mas que era rapidamente induzido por diversas citocinas e neurotransmissores. Verificou-se que a expressão deste enzima era responsável em grande medida pelo excesso anteriormente observado de actividade de COX nas células activadas. Os genes para COX-1 e para COX-2 são distintos, sendo o gene para COX -1 de 22 kb e a dimensão da mensagem de 2,8 kb enquanto o gene para COX-2 é de 8,3 kb e a dimensão da mensagem é de 4,1 kb. Enquanto o promotor de COX-1 não contém locais de ligação de factores de transcrição reconhecidos, o promotor de COX-2 contém locais para NF-B, AP-2, NF-IL-6 e glucocorticóides (H.R. Herschman, *Canc. Metas. Rev.* **13**: 256, 1994). Existem algumas diferenças entre os locais activos dos enzimas. A aspirina inibe a actividade da ciclo-oxigenase da COX-1 mas deixa intacta a sua actividade de peroxidase, enquanto a aspirina transforma a COX-2 de uma ciclo-oxigenase numa 15-lipoxigenase (E.A. Meade *et al.*, *J. Biol. Chem.* **268**: 6610, 1993).

Foi proposto que o enzima COX-1 é responsável, em

muitas células, pela libertação endógena basal de prostaglandinas e é importante nas funções fisiológicas de prostaglandinas que incluem a manutenção da integridade gastrointestinal e o fluxo sanguíneo nos rins. A inibição da COX-1 provoca uma série de efeitos colaterais incluindo a inibição da agregação de plaquetas associada com patologias da coagulação, e toxicidade gastrointestinal com a possibilidade de ulcerações e de hemorragia. Crê-se que a toxicidade gastrointestinal é devida a uma diminuição da biossíntese de prostaglandinas que são crioprotectoras em relação à mucosa gástrica. Deste modo, uma incidência elevada de efeitos colaterais tem sido historicamente associada com a utilização crónica de inibidores habituais da ciclo-oxigenase, todos os quais apresentam características de equipotência em relação a COX-1 ou a COX-2, ou que sejam selectivas para COX-1. Quando ocorrer toxicidade renal, ela torna-se habitualmente evidente nos pacientes que já exibem insuficiência renal (D. Kleinknecht, Sem. Nephrol. **15**: 228, 1995). De longe, a toxicidade mais habitual e mórbida é gastrointestinal. Mesmo com fármacos relativamente não tóxicos tais como o piroxicamo, até 4% dos pacientes sentem uma hemorragia em geral e sofrem ulceração (M.J.S. Langman et al., Lancet **343**: 1075, 1994). Nos Estados Unidos, estima-se que cerca de 2000 pacientes com artrite reumatóide e 20.000 pacientes com osteoartrite morrem em cada ano devido a efeitos colaterais gastrointestinais relacionados com a utilização de inibidores de COX. No Reino Unido, cerca de 30% das cerca de 4.000 mortes relacionadas com úlceras pépticas podem ser atribuídas a

inibidores de COX (Scrip 2162, pág. 17). Os inibidores de COX provocam toxicidade gastrointestinal e renal devido à inibição da síntese das prostaglandinas homeostáticas responsáveis respectivamente pela produção de muco epitelial e pelo caudal sanguíneo renal.

A segunda forma de ciclo-oxigenase, a COX-2, é rápida e facilmente induzível por uma série de agentes incluindo mitogénios, endotoxinas, hormonas, citocinas e factores de crescimento.

Foi proposto que a COX-2 é responsável sobretudo pelos efeitos patológicos das prostaglandinas, que aparecem quando ocorre uma indução rápida da COX-2 em resposta a agentes tais como os agentes inflamatórios, as hormonas, os factores de crescimento, e as citocinas. Um inibidor selectivo de COX-2 terá portanto propriedades anti-inflamatórias, antipiréticas e analgésicas semelhantes às de um fármaco não esteróide anti-inflamatório convencional (NSAID). Para além disto, um inibidor de COX-2 inibiria as contracções uterinas induzidas por hormonas e teria efeitos potenciais contra o cancro. Um inibidor de COX-2 teria vantagens sobre os NSAID tais como uma menor capacidade de induzir alguns dos efeitos colaterais baseados no mecanismo. Para além disto, crê-se que os inibidores de COX-2 têm um menor potencial de toxicidade gastrointestinal, um menor potencial de efeitos colaterais renais, um menor efeito sobre os períodos de hemorragia e uma menor capacidade para induzir ataques de asma em sujeitos asmáticos sensíveis à aspirina.

Os compostos com uma grande especificidade para a COX-2 em relação á COX -1 podem portanto ser úteis como alternativas aos NSAID convencionais. É este o caso em especial quando a utilização do NSAID está contra-indicada, tal como em pacientes com úlceras pépticas, gastrite, enterite regional, colite ulcerosa, diverticulite, ou com um historial recorrente de lesões gastrointestinais; hemorragia GI, patologias da coagulação incluindo anemia, hipoprotrombinemia, hemofilia ou outros problemas hemorrágicos; doença dos rins, e em pacientes que vão ser submetidos a cirurgia ou estão a tomar anticoagulantes.

Uma vez que se tornou claro que é a COX-1 e não a COX-2 que é responsável pela produção de prostaglandinas no epitélio gastrointestinal e que é um contribuinte principal para a síntese renal de prostaglandinas, a investigação de inibidores selectivos de COX-2 tornou-se extremamente activa. Isto levou muito rapidamente a reconhecer-se que diversos inibidores de COX, incluindo o rofecoxib (Vioxx), o celecoxib (Celebrex), o DUP-697, o flosulide, o meloxicamo, o 6-MNA, o L-745337, a nabumetona, o nimesulide, o NS-398, o SC-5766, o T-614, o L-768277, o GR-253035, o JTE-522, o RS-57067-000, o SC-58125, o SC-078, o PD-138387, o NS-398, o flosulide, o D-1367, o SC-5766, o PD-164387, o etoricoxib, o valdecoxib e o parecoxib ou os seus sais, enantiómeros e tautómeros aceitáveis do ponto de vista farmacêutico.

Em algumas concretizações, a quantidade de inibidor selectivo de COX 2 que se utiliza de acordo com a invenção presente encontra-se preferivelmente na gama de entre cerca de 0,001 e cerca de 100 miligramas por dia e por quilograma de massa corporal do sujeito (mg/dia/kg), mais preferivelmente entre cerca de 0,05 e cerca de 50 mg/dia/kg, ainda mais preferivelmente entre cerca de 1 e cerca de 20 mg/dia/kg.

A administração de capsaicinóides por si sós ou com um anestésico local resulta por vezes em que o paciente sente uma dor pouco nítida e resistente, no e em torno do local de administração do anestésico local. Para impedir ou diminuir a ocorrência desta dor pouco nítida e resistente, administra-se de preferência o adjuvante não esteróide e anti-inflamatório antes da administração dos capsaicinóides e do anestésico local. Preferivelmente, o agente adjuvante não esteróide e anti-inflamatório é administrado por via oral, o que também ajuda a evitar o desconforto que representa para o paciente receber mais uma injeção. Em alternativa, em determinadas concretizações, pode administrar-se periferalmente um inibidor selectivo de Cox-2 por injeção ou por infiltração.

As doses adequadas dos agentes adjuvantes não esteróides e anti-inflamatórios variam devido às grandes variações de potência entre os diversos NSAID e à sua selectividade respectiva para inibição da COX-1 ou da COX-

2. A dose também depende da severidade da dor que é preciso evitar ou aliviar, das condições físicas do paciente, da severidade relativa e da importância dos efeitos colaterais adversos, bem como de outros factores que influenciam a opinião do médico. Listam-se nas Tabelas IV-X adiante exemplos de doses e vias de administração adequadas para os agentes adjuvantes não esteróides e anti-inflamatórios:

Tabela IV

<i>SALICILATOS e DERIVADOS DE PARA-AMINOFENOL</i>	
NSAID	Dose
Aspirina	325-650 mg oralmente a cada 4-6 horas
Diflunisal	500-1000 mg/dia oralmente em 2 doses repartidas
Salsalato	3 g/dia oralmente em 2-3 doses repartidas
Olsalazina	1 g/dia oralmente em 2 doses repartidas
Sulfa-salazina	1 g de 6-8 em 6-8 horas
Ácido Salicílico	a 10% ou a 60%; gel a 6%, 12%, 17% ou 26%; unguento a 3%, 25% ou 60%, aplicado topicamente.
Acetaminofene	325-650 mg oralmente a cada 4-6 horas; 1000 mg oralmente a cada 6-8 horas

Tabela V

<i>DERIVADOS de ÁCIDO PROPRIÓNICO</i>	
NSAID	Dose
Ibuprofene	400-800 mg oralmente a cada 6-8 horas.
Naproxene	500-1.000 mg/dia oralmente in 2 doses repartidas
Flurbiprofene	200-300 mg/dia oralmente in 2, 3 ou 4 doses repartidas
Fenoprofene	300-600 mg oralmente a cada 6-8 horas ou 200 mg oralmente a cada 4-6 horas
Cetoprofene	25-75 mg oralmente a cada 6-8 horas
Oxaprozina	600-1.200 mg/dia oralmente

Tabela VI

FENAMATOS	
NSAID	Dose
Meclofenamato	50mg oralmente a cada 4-6 horas
Ácido Mefenâmico	250 mg oralmente a cada 4 horas
Diclofenac	50 mg oralmente a cada 8 horas; 150-200 mg/dia oralmente em 2-4 doses repartidas ou 100-125 mg/dia oralmente em 4-5 doses repartidas
Tolmentin	400 mg oralmente a cada 8 horas ou 600 mg-1,8 g/dia oralmente
Cetorolac	10 mg oralmente a cada 4-6 horas durante 5 dias, 30-60 mg por via intramuscular X1, e depois 15-30 por via intramuscular a cada 6 horas durante um máximo de 5 dias

Tabela VII

OXICAMOS	
NSAID	Dose
Piroxicamo	10-20 mg/dia oralmente
Meloxicamo	7,5-15 mg/dia oralmente
Nabumetona	1.000 mg/dia oralmente, mais 500-1.000 mg oralmente caso seja necessário

Tabela VIII

DERIVADOS de INDOLE	
NSAID	Dose
Indometacina	25-50 mg oralmente ou rectalmente a cada 8-12 horas
Sulindac	150-200 mg oralmente a cada 12 horas
Etodolac	200-400 mg oralmente a cada 6-8 horas

Tabela IX

<i>DERIVADOS de PIRAZOLONA</i>	
NSAID	Dose
Fenilbutazona	100-200 mg oralmente a cada 6-8 horas

Tabela X

<i>INIBIDORES DE COX-II</i>	
NSAID	Dose
Nimesulide	100 mg oralmente a cada 12°
Rofecoxib	12,5-25 mg/dia oralmente
Celecoxib	100-200 mg oralmente a cada 12-24 horas

Em algumas concretizações, os teores de dosagem dos NSAID da ordem de entre 0,05 mg/kg e cerca de 75 mg/kg de massa corporal por dia, são eficazes para aumentar o efeito pretendido da administração dos capsaicinóides localizados e para diminuir os efeitos indesejáveis, ou para minimizar a difusão dos capsaicinóides a partir do local de administração de modo a amplificar qualquer dos aspectos precedentes. Também podem ser administrados teores de dosagem dos NSAID da ordem de entre cerca de 5 mg/kg e cerca de 40 mg/kg de massa corporal por dia, e os teores de dosagem de NSAID da ordem de entre cerca de 0,1 mg/kg e cerca de 4 mg/kg de massa corporal.

Em determinadas concretizações é proporcionada uma composição incluindo capsaicinóides e um ou mais agentes adjuvantes descritos neste documento.

Dores Resistentes

A expressão "dor resistente" significa dor que o paciente sente apesar de lhe estar a ser ou lhe ter sido administrada em geral uma quantidade eficaz de, por exemplo, capsaicina. Em conjunto com a utilização das formulações de capsaicinóides e dos métodos descritos deste documento, encara-se a hipótese de ser ainda possível que o paciente sinta dor resistente. Para o tratamento da dor resistente, pode administrar-se ao indivíduo mais uma quantidade eficaz de um analgésico de acordo com os métodos de tratamento da dor nessas situações, tal como é levado a cabo pelos especialistas da técnica. O analgésico pode ser qualquer um dos que são conhecidos dos especialistas da técnica, tal como os que sejam seleccionados de entre o conjunto constituído por compostos de ouro tais como aurotiomalato de sódio; fármacos anti-inflamatórios não esteróides (NSAID) tais como naproxene, diclofenac, flurbiprofene, ibuprofene, cetoprofene, cetorolac, sais aceitáveis do ponto de vista farmacêutico destes e outros semelhantes; analgésicos opiáceos tais como a codeína, o dextropropoxifene, di-hidrocodeína, morfina, diamorfina, hidromorfona, hidrocodona, metadona, petidina, oxicodona, levorfanol, fentanil e alfentanil, derivados de para-aminofenol tais como o paracetamol, sais aceitáveis do ponto de vista farmacêutico destes compostos, e outros semelhantes; e salicilatos tais como a aspirina.

DESCRIÇÃO PORMENORIZADA DAS CONCRETIZAÇÕES PREFERIDAS

EXEMPLO I

ESTUDO DA SEGURANÇA PARA A OSTEOARTRITE DO JOELHO

Levou-se a cabo o seguinte estudo clínico para se avaliar a segurança, a tolerabilidade, a farmacocinética sistémica, e a eficácia da capsaicina purificada administrada por infiltração intra-articular em conjunto com um anestésico local, administrado por infiltração intra-articular em sujeitos com osteoartrite do joelho.

O principal objectivo do estudo foi o de avaliar a segurança e a tolerabilidade intra-articular da capsaicina, quando é co-administrada com um anestésico local intra-articular, em comparação com um placebo, em sujeitos com osteoartrite de estágio terminal no joelho, já com data marcada para receberem joelhos de substituição.

Forneceu-se capsaicina purificada em frascos contendo 5 mL de capsaicina purificada a concentrações de 500 µg/mL. O fármaco para o estudo foi armazenado a uma temperatura de entre 15°C e 25°C. Utilizou-se o veículo menos de quatro horas antes da injeção, para diluir o fármaco até às concentrações finais de capsaicina purificada, tal como se segue:

Tabela 1

Teor da Dose	Concentração	Volume Total da Dose
10 µg	2 µg/mL	5 mL
100 µg	20 µg/mL	5 mL
300 µg	60 µg/mL	5 mL

Utilizou-se cada frasco para uma administração por infiltração apenas, e manteve-se adequadamente rotulado. O fornecedor da capsaicina purificada foi a FormaTech, Inc., 200 Bullfinch Drive, Andover, MA 01810. Os frascos foram fornecidos a granel ao centro de estudos com cada um dos frascos rotulado de acordo com os conteúdos desse frasco. O Farmacêutico/Enfermeiro do Estudo, que preparou a injeção, manteve o produto em investigação num armário que se podia fechar à chave, à temperatura pretendida, 15-25°C. O plano mestre do estudo foi mantido pelo Farmacêutico/Enfermeiro do Estudo.

O veículo e o placebo da capsaicina purificada foi fornecido em frascos contendo 5 mL. O anestésico local (Lignocaína a 2%) foi utilizado para cada infiltração intra-articular.

O estudo foi um estudo de um centro único, aleatorizado, duplamente cego, controlado por placebo, da gama de dose em Fase 1, para três teores de dose (10 µg, 100 µg, ou 300 µg) de capsaicina purificada com administração intra-articular, quando co-administrada com

um anestésico local intra-articular, em sujeitos sofrendo de osteoartrite do joelho já com data marcada para substituição total do joelho. As doses de capsaicina purificada que se utilizaram neste teste eram bem inferiores (> 100 vezes) que as doses que se sabe serem tóxicas para animais. O estudo foi concebido para incluir 16 sujeitos em avaliação. Recrutaram-se dezasseis sujeitos no estudo; 12 foram tratados com a capsaicina ultra purificada (4 sujeitos com cada uma das doses de 10, 100, e 300 μg) e 4 foram tratados com veículo placebo. Dezasseis sujeitos completaram o estudo.

Trataram-se os pacientes de modo aleatório repartindo-os num estilo duplamente cego por quatro grupos de tratamento, apresentando cada um destes grupos um intervalo progressivamente mais longo entre a administração intra-articular de medicação do estudo e a substituição total do joelho (2, 4, 7, e 14 dias). Quatro sujeitos, 1 em cada um dos 4 grupos de dose (placebo, 10 μg , 100 μg , e 300 μg de capsaicina), foram recrutados em cada grupo de tratamento. Levou-se a cabo uma análise patológica macroscópica e microscópica para cada grupo de tratamento antes de se tratar o grupo de tratamento seguinte.

Cada sujeito fez três visitas de tratamento: o Dia do Despiste (Dia -7 a -1), o Dia do Tratamento (Dia 0), e o Dia Após o Tratamento (marcado respectivamente para os Dias +2, +4, +7, ou +14). No Dia do Tratamento selecionou-se o sujeito aleatoriamente e fez-se a avaliação pré-tratamento. Os pacientes foram levados a entrar na sala

de procedimentos, e obteve-se a sua classificação VAS de dor (0 mm - ausência de dor, 100 mm - dor extrema). Depois de os pacientes terem marcado na ficha a sua intensidade de dor, eles foram preparados para uma canulação do joelho. Colocada a cânula, o paciente recebeu por infiltração intra-articular, 3 mg/kg (dose máxima de 200 mg) de lignocaína a 2% no joelho que se ia substituir. Esta administração de anestésico local foi seguida passados 10 minutos por uma infiltração intra-articular de placebo (veículo) ou de 10 µg, 100 µg, ou 300 µg de capsaicina purificada diluída com veículo a uma volume total de 5 mL.

Imediatamente após a administração foram obtidas classificações VAS da dor, bem como relatórios verbais, e de novo antes da cirurgia de substituição do joelho. Nenhum dos sujeitos se retiraram do estudo alegando acontecimentos adversos.

Logo a seguir à instilação da capsaicina, alguns pacientes (0 dos 4 a que se administrar o placebo, 0 dos 4 a que se administraram os 10 µg de capsaicina, 1 dos 4 a que se administraram os 100 µg capsaicina, e 4 dos 4 a que se administraram os 300 µg de capsaicina) relataram dor de queimaduras transiente representativa da injeção de capsaicina (com o seu início a entre alguns segundos e minutos depois dessa administração, e durando menos do que uma hora). A dor era branda mas para alguns pacientes, o investigador optou escolher colocar sacos com gelo em volta do joelho tratado até a dor desaparecer. Em especial, o sujeito do grupo a que se administrara a dose de 100 µg e 2

dos sujeitos no grupo da dose de 300 µg tiveram após a administração apenas uma dor (hiper)algésica; dois sujeitos do grupo da dose de 300 µg sentiram dor de queimaduras em conjunto com outros tipos de dor (hiper)algésica) após a administração (1 sujeito sentia dor de queimadura e de picadas e o segundo sujeito sentia queimaduras e uma dor semelhante a uma dor de dentes). Todos os episódios após a administração, que envolveram (hiper)algesia começaram imediatamente (menos de 5 minutos depois) após a administração. Todos os episódios dolorosos foram breves: a duração desta dor foi de 9 minutos para o sujeito do grupo da dose de 100 µg, e 17, 25, 25, e 42 minutos para os sujeitos do grupo de dose de 300 µg. Os 4 sujeitos do grupo de dose de 300 µg e 1 sujeito do grupo de dose de 100 µg necessitaram de intervenção para a sua (hiper)algesia após a injeção. Para todos estes 5 sujeitos excepto 1, a única intervenção foram sacos com gelo. Um sujeito no grupo de dose dos 300 µg foi tratado com paracetamol; nenhum dos sujeitos foi tratado com morfina por via endovenosa nem com granisetron, para a sua (hiper)algesia de após a administração. A maior parte dos medicamentos utilizados no estudo eram medicamentos tomados antes do estudo que continuaram a ser tomados durante o estudo. Os únicos tratamentos concomitantes durante o estudo, não recorrendo a fármacos, foram os sacos de gelo utilizados nos 5 sujeitos com (hiper)algesia após a administração.

No Dia Após o Tratamento, a avaliação do estudo foi levada a cabo seguindo-se a substituição do joelho que estava marcada, sendo feitas biopsias intra-operativas a

ossos e a tecidos moles, levadas a cabo para exame subsequente. Para se fazer uma análise de eficácia global, escolhemos excluir os pacientes que tinham sido operados dois dias após a administração uma vez que a analgesia devida à lignocaína remanescente ou residual proveniente do procedimento real (um volume grande de infiltração) e a análise dos terminais das fibras C não podiam ser excluídos (nos voluntários normais, observa-se em geral uma pequena dor "moínha" durante até dois dias após a administração da capsaicina). Isto deixava portanto 3 pacientes de placebo e 9 pacientes de activo dos grupos do dia 4, dia 7, e dia 14. O exame das classificações VAS antes da administração de fármaco/placebo e no dia da cirurgia (antes da cirurgia) mostrava que as classificações de dor não apareciam diminuídas no grupo de placebo (o VAS apenas decresceu $7 \pm 30\%$), mas no caso do grupo da capsaicina veio reduzido (o VAS aparecia reduzido para $62 \pm 14\%$). As alterações da classificação VAS são reportadas sob a forma de gráficos tal como o ilustrado na Figura 1. A concentração no plasma ao longo do tempo para as três gamas de dosagem de capsaicina está ilustrada na Figura 2.

Recolhem-se amostras de dez mL de sangue para a análise subsequente no plasma das concentrações de capsaicina ultra-purificado, aos 30 minutos antes da administração dos medicamentos do estudo, e às 1, 2, e 4 horas depois injeção, e também imediatamente antes da primeira administração dos medicamentos pré-operação e no Dia Após o Tratamento. Avaliaram-se os parâmetros farmacocinéticos C_{max} , T_{max} , $ASC_{(0-t_{último})}$ e $t_{1/2}$.

No grupo da dose de 10 µg, as concentrações plasmáticas de capsaicina purificada só podiam ser medidas nos pontos temporais números 0, 1, ou 2; não se puderam portanto estimar parâmetros farmacocinéticos para nenhum dos sujeitos deste grupo de dose. Para os 3 sujeitos em cada um dos grupos de 100 µg, e de 300 µg para os quais foi possível calcular os parâmetros farmacocinéticos, os valores de C_{max} e de $ASC_{(0-t_{última})}$ foram semelhantes nos dois grupos de dose. Os valores de T_{max} foram de 0,5 h em todos os sujeitos para os quais eles podiam ser estimados. As vidas médias exponenciais terminais foram de igual modo breves para todos os sujeitos tanto no grupo de dose de 100 µg como no de 300 µg.

Os valores de $ASUC_{(0-t_{última})}$ para os sujeitos do grupo de dose de 100 µg (366,10, 75,19, e 511,21 pg*h/mL) eram de dimensão semelhante aos valores obtidos para os sujeitos do grupo de dose de 300 µg (449,01, 220,42, e 498,83 pg*h/mL). De modo semelhante, os valores de C_{max} para os sujeitos do grupo de dose de 100 µg (292,06, 79,94, e 538,32 pg/mL) eram de dimensão semelhante aos dos sujeitos do grupo de dose de 300 µg (207,62, 251,42, e 499,88 pg/mL). O valor de T_{max} foi de 0,5 horas para todos os 6 sujeitos. As vidas médias exponenciais terminais foram breves para todos os sujeitos, com valores de 0,1498, 1,1488, e 0,1014 h no grupo de dose de 100 µg e valores de 0,3268, 0,2298, e 0,1663 no grupo de dose de 300 µg.

As conclusões farmacêuticas são necessariamente limitadas, porque o número de pontos de tempo aos quais as concentrações plasmáticas de capsaicina purificada eram mensuráveis era tão limitado nestes sujeitos do estudo. No entanto, havia alguns dados que apontavam para uma relação farmacocinética entre dose e resposta para a gama de doses de 10 µg a 300 µg, na medida em que as concentrações de capsaicina purificada no plasma no grupo de dose de 10 µg eram claramente inferiores quer às obtidas para o grupo de dose de 100 µg, quer para o de 300 µg. No entanto, não havia bastantes dados para se estabelecer uma relação farmacocinética de dose e resposta ao longo da gama de 100-300 µg.

A capsaicina purificada é bem tolerada a todos os teores de dose. Havia pouca perda de fármaco do estudo do espaço articular e o exame patológico macroscópico e microscópico era normal. Não existiram sinais de eritema, edema nem hemorragia ligados ao tratamento, no local da injeção, e não se verificaram nenhuns efeitos relacionados com o tratamento, nos tecidos moles, nas cartilagens, ou no osso, quando se levou a cabo o exame histopatológico. Não se verificaram nenhuns efeitos sistémicos colaterais relacionados com o tratamento, e não houve quaisquer efeitos relacionados com o tratamento nos parâmetros laboratoriais de segurança ou nos sinais vitais. Não havia qualquer efeito discernível nem sensações especiais próprias dos pacientes no joelho injectado em nenhum dos grupos de dose em nenhum dos pontos ao longo do tempo.

Existiu uma relação clara de dose e resposta para a incidência de hiperalgesia após a injeção. Este sintoma ocorreu em 4 sujeitos no grupo da dose de 300 µg, em 1 sujeito no grupo da dose de 100 µg, e nenhum sujeito no grupo da dose de 10 µg ou no de placebo. Em todos menos um caso, descreveu-se a hiperalgesia como uma sensação que se desenvolvia nos primeiros cinco minutos a seguir à injeção e que demorava em média menos do que meia hora. Em todos os casos em que foi necessária uma intervenção, a hiperalgesia foi fácil e eficazmente controlada pela aplicação de sacos de gelo em volta do joelho.

Pediu-se aos sujeitos que atribuíssem uma classificação ao seu nível de dor numa escala analógica visual (VAS), ancorada pelo ponto de "nenhuma dor" à esquerda e pelo ponto de "dor extrema" à direita, antes de receber a dose intra-articular de capsaicina purificada e de anestésico local e depois mais uma vez logo antes da administração dos medicamentos pré-operação no dia da cirurgia de substituição do joelho. Não se verificou nenhuma indicação claramente relacionada com o tratamento em relação à eficácia, a nenhum dos níveis de dose (10 µg, 100 µg, e 300 µg) de capsaicina purificada.

Uma vez que a infiltração intra-articular de anestésico local seguida pela infiltração intra-articular de capsaicina era em geral bem tolerada, e que a mediana dos decréscimos em relação à linha de base para a dor VAS

no joelho em questão até ao instante pré-operação para todos os 3 grupos de dose de capsaicina eram todas substancialmente superiores à alteração mediana da linha de base no grupo a placebo, parece favorável a razão de risco-benefício estratégica deste tratamento. Parecem ser justificados mais estudos deste tratamento com números maiores de sujeitos que padeçam de osteoartrite.

EXEMPLO II

ESTUDO DE EFICÁCIA NA OSTEOARTRITE DO JOELHO

No estudo clínico seguinte avalia-se a eficácia de capsaicina purificada administrada por infiltração intra-articular em conjunto com um anestésico local injectado por infiltração intra-articular, em sujeitos com osteoartrite do joelho.

O objectivo principal é avaliar a eficácia da capsaicina intra-articular, quando co-administrada com um anestésico local intra-articular, em comparação a um placebo, em sujeitos no estágio final da osteoartrite do joelho, já com data marcada para receberem substituições dos joelhos (21 e 42 dias depois da injeção do medicamento em estudo).

A capsaicina purificada é fornecida em frascos contendo 5mL de capsaicina purificada a concentrações de 500 µg/mL. Armazenou-se o fármaco do estudo a uma

temperatura de entre 15°C e 25°C. No máximo quatro horas antes da injeção, utiliza-se veículo para diluir o fármaco até concentrações finais de capsaicina purificada tal como se seguem:

Tabela 2

Teor de Dose	Concentração	Volume Total da Dose
1000 µg	200 µg/mL	5 mL

Utiliza-se cada frasco para uma administração por infiltração apenas, e ele é rotulado de forma adequada. O fornecedor da capsaicina purificada é a FormaTech, Inc., 200 Bullfinch Drive, Andover, MA 01810. Os frascos foram fornecidos a granel ao centro de estudos com cada um dos frascos rotulado de acordo com os conteúdos desse frasco. O Farmacêutico/Enfermeiro do Estudo, que preparou a injeção, manteve o produto em investigação num armário que se podia fechar à chave, à temperatura pretendida, 15-25°C. O plano mestre do estudo foi mantido pelo Farmacêutico/Enfermeiro do Estudo.

O veículo e o placebo da capsaicina purificada foi fornecido em frascos contendo 5 mL. O anestésico local (Lignocaína a 2%) foi utilizado para cada infiltração intra-articular.

O estudo foi um estudo de um centro único, aleatorizado, duplamente cego, controlado por placebo, da

gama de dose em Fase 2 para capsaicina (1.000 µg) com administração intra-articular, quando co-administrada com um anestésico local intra-articular, em sujeitos sofrendo de osteoartrite do joelho já com data marcada para substituição total do joelho entre três e seis semanas a seguir à administração do fármaco, em que o ponto final principal é uma redução da dor às três semanas após o estudo de administração do fármaco.

O estudo foi concebido para incluir 12 sujeitos em avaliação (pacientes que sofrem de uma dor definida: > 40 mm na escala VAS). Seis (6) sujeitos destinavam-se a ser tratados com capsaicina a 1.000 µg e 6 sujeitos a ser tratados com veículo como placebo. Os pacientes foram seleccionados para tratamento de forma aleatória e de um modo duplamente cego. Completaram-se as análises patológicas macroscópica e microscópica para cada grupo de tratamento. Cada sujeito tem 3 visitas de estudo: um Dia de Despiste (Dia-7 a - 1), o Dia do Tratamento (Dia 0), e um Dia Após o Tratamento (marcados para os Dias +2, +4, +7, ou +14). No Dia do Tratamento selecciona-se o sujeito de forma aleatória, leva-se a cabo uma avaliação pré-tratamento. O paciente é acompanhado ao local do procedimento, e obtém-se uma classificação VAS da dor (0 mm - sem dor, 100 mm - dor extrema). Depois de o paciente marcar a sua dor na ficha, é preparado para canulação do joelho. Colocada a cânula, o paciente recebe, por infiltração intra-articular, 3 mg/kg (dose máxima de 200 mg) de lignocaína a 2% no joelho que está marcado para substituição. Esta infiltração de anestésico local é seguida passados 10 minutos por uma

infiltração intra-articular de placebo (veículo) ou de 1.000 µg de capsaicina purificada diluída com veículo a um volume total de 5 mL.

Obtiveram-se as classificações VAS da dor bem como as descrições verbais imediatamente após a administração, bem como antes da cirurgia de substituição do joelho. No Dia Após o tratamento leva-se a cabo uma avaliação do estudo seguida pela substituição do joelho planeada, levando-se a cabo biopsias intra-operação do osso e dos tecidos moles para exame subsequente. Para eficácia de análise, os pacientes que tinham operação agendada para dois depois da infiltração são excluídos uma vez que a analgesia proveniente da lignocaína remanescente ou dor residual do procedimento ele próprio (injecção de um grande volume) e a lise dos terminais das fibras C não pode ser excluída.

Mediram-se as alterações de classificações de dor NRS (Escala Numérica de Classificação) às três semanas após a administração. A classificação final NRS para o placebo = 7,30 ($p = 0,45$), enquanto a classificação final NRS para a capsaicina = 3,97 ($P = 0,03$) (Veja-se a Figura 3).

EXEMPLO III

ESTUDO DA EFICÁCIA DA REMOÇÃO DO JOANETE

O estudo seguinte foi levado a cabo com o objectivo de avaliar a segurança, a tolerabilidade, a

farmacocinética sistémica, e a eficácia da capsaicina intra-operativa (infiltração) quando é co-administrada com um anestésico local em pacientes com marcação de uma osteotomia transposicional (excisão do joanete).

O principal objectivo deste estudo foi o de avaliar a segurança e a tolerabilidade da capsaicina, quando co-administrada por infiltração intra-articular com um anestésico local, em comparação com um placebo, em sujeitos com a deformidade de *hallux valgus*, com marcação de uma osteotomia transposicional (excisão do joanete).

O objectivo secundário deste estudo foi avaliar a segurança, a tolerabilidade e a farmacocinética sistémica da capsaicina purificada a seguir a uma administração intra-operação. O ponto final da eficácia primária era a proporção de sujeitos em cada grupo de tratamento que necessitavam de analgesia com opiáceos durante as primeiras 24 horas após a operação. Compara-se entre grupos de tratamento utilizando o teste de Cochran-Haenszel. Os pontos finais relativos à eficácia secundária incluíram: i) a proporção dos sujeitos em cada grupo de tratamento que necessitaram de analgesia com opiáceos durante o período de 36 horas após a cirurgia (De modo semelhante, compararam-se as proporções entre grupos de tratamento utilizando o teste de Cochran-Haenszel); ii) a proporção de sujeitos em cada grupo de tratamento que necessitam de analgesia com opiáceos no período de 10 dias após a cirurgia (De modo semelhante, compararam-se as proporções entre grupos de tratamento utilizando o teste de Cochran-Haenszel); iii) o

período de tempo até à primeira utilização de analgesia com opiáceos em cada grupo de tratamento (planeou utilizar-se uma metodologia de análise de sobrevivência: aplicar-se o método do produto-limite (Kaplan-Meier) ao período de tempo até à primeira utilização de um opiáceo analgésico. O período mediano de tempo até à primeira utilização de um opiáceo analgésico será estimado em ambos os grupos de tratamento. Levar-se-ão a cabo comparações entre pares para se testar a igualdade das curvas de sobrevivência entre os 2 grupos de tratamento utilizando tanto a hierarquização dos logaritmos como o teste de Wilcoxon); iv) a utilização total de analgesia em cada grupo de tratamento (comparar-se-á a utilização total de analgesia por uma análise de variância com o tratamento e o controlo como variáveis independentes. Será feita uma comparação emparelhada entre os grupos de tratamento); e v) a avaliação VAS da dor no local submetido à operação em cada grupo de tratamento (Comparar-se-á a classificação VAS em cada ponto do tempo por uma análise de variância usando o tratamento e o controlo como variáveis independentes. Será feita uma comparação emparelhada entre os grupos de tratamento). Incluíram-se nos pontos finais de segurança: i) os parâmetros de segurança laboratorial; ii) os eventos adversos; e iii) os teores de capsaicina purificada no sangue. A análise de eficácia foi levada a cabo sobre os dados obtidos dez dias após a operação. A análise de eficácia foi levada a cabo com base nos dados sobre segurança para o estudo completo, incluindo os períodos sequenciais de acompanhamento de 6 semanas e de 12 semanas. O segredo só foi revelado na altura em que se levou a cabo

a análise de eficácia. No entanto, o tratamento atribuído a cada indivíduo só foi disponibilizado ao grupo de análise estatística. Todo o pessoal restante envolvido neste estudo, incluindo o Investigador, o monitor do estudo e o pessoal da instituição, permaneceram não informados até o estudo ter sido completado.

A capsaicina purificada é fornecida em frascos contendo 5mL de capsaicina purificada a concentrações de 500 µg/mL. Armazenou-se o fármaco do estudo a uma temperatura de entre 15°C e 25°C. No máximo quatro horas antes da injeção, utiliza-se veículo para diluir o fármaco até concentrações finais de capsaicina purificada tal como se seguem:

Tabela 3

Teor de Dose	Concentração	Volume Total da Dose
1000 µg	250 µg/mL	4 mL

Utiliza-se cada frasco para uma administração por infiltração apenas, e ele é rotulado de forma adequada. O fornecedor da capsaicina purificada é a FormaTech, Inc., 200 Bullfinch Drive, Andover, MA 01810. Os frascos foram fornecidos a granel ao centro de estudos com cada um dos frascos rotulado de acordo com os conteúdos desse frasco. O Farmacêutico/Enfermeiro do Estudo, que preparou a injeção, manteve o produto em investigação num armário que se podia fechar à chave, à temperatura pretendida, 15-25°C. O plano

mestre do estudo foi mantido pelo Farmacêutico/Enfermeiro do Estudo.

O veículo e placebo da capsaicina purificada foi fornecido em frascos contendo 5 mL. O anestésico local (Lignocaína a 2%) foi utilizado para cada infiltração intra-articular.

O estudo foi um estudo de um centro único, aleatorizado, duplamente cego, controlado por placebo, da gama de dose em Fase 2 para capsaicina (1.000 µg) com administração intra-articular, quando co-administrada com um anestésico local intra-articular, em sujeitos submetidos a uma osteotomia transposicional do primeiro metatarso e fixação para corrigir a deformidade *Hallux valgus* (joanete). A dose de capsaicina utilizada neste ensaio foi de 1000.

O estudo foi concebido para incluir 40 sujeitos em avaliação. Vinte (20) foram aleatoriamente incluídos no grupo de tratamento com capsaicina e vinte (20) no grupo de controlo a placebo. Cada sujeito teve seis (6) visitas de estudo: Um Dia de Despiste (Dia - 28 a -1), Um Dia da Operação (Dia 0), e quatro (4) Dias de visitas de acompanhamento (marcadas para os Dias 3, 10 e para as semanas 6 e 12).

No Dia da Operação (Dia 0) levou-se a cabo o seguinte: a) Antes da operação: Antes do início de um

bloqueio da anca, levaram-se a cabo avaliações com critérios de inclusão/exclusão. Distribuíram-se os sujeitos elegíveis, antes de se efectuar a avaliação do tratamento, a qual incluía avaliações da segurança do laboratório, medição dos sinais vitais, obtenção da classificação VAS da dor no *Hallux valgus* que se alvejou, uma medição da concentração capsaicina purificada numa amostra de sangue, e uma listagem da medicação concomitante; b) Operação: Foi dado início a um bloqueio da anca [lidocaína a 0,5% (até um total de 20 mL)] por parte do investigador, para proporcionar anestesia cirúrgica, e depois foi levada a cabo uma osteotomia transposicional da primeira metatarsal +/- uma osteotomia de Akin da falange próxima de acordo com as práticas e os procedimentos normais. Imediatamente antes de fechar a ferida, o Investigador deixou pingar lentamente a medicação do estudo (4 mL) de uma seringa para dentro da ferida, assegurando uma distribuição equitativa pelo tecido. Fechou-se então a ferida de acordo com as práticas e os procedimentos normais.

Após a Operação:

Nas 24 horas após a administração da medicação do estudo, registaram-se os sinais vitais (pulsação e tensão sanguínea em decúbito dorsal) às 1, 2, 4 e 24 horas após a administração. Levou-se a cabo a classificação VAS da dor no local da operação às 1, 4, 8, 12 e 24 após a administração. Naqueles casos em que as medições de VAS coincidiam com procedimentos de obtenção de amostras de sangue, levou-

se a cabo primeiro a classificação VAS da dor. Obtiveram-se amostras de sangue para medição da concentração de capsaicina às 1, 2, e 4 horas após a administração. Cada amostra de sangue continha 10 mL. Levaram-se a cabo 24 horas após a operação, por exemplo as avaliações da segurança laboratorial, e as análises de hematologia, bioquímica e de urina. Os acontecimentos adversos foram espontaneamente reportados pelo sujeito e registados. A medicação analgésica de socorro era proporcionada ao sujeito desde que ele a solicitasse (inicialmente diclofenac de 50 mg, repetida a intervalos de 8 horas quando necessário). Quando na opinião do Investigador o diclofenac não proporcionava alívio adequado da dor, proporcionava-se ao sujeito alfentanil de 1 mg, repetido a intervalos de 6 horas, caso fosse necessário. Depois de obre alta do hospital, o alfentanil foi substituído por co-codamol 30/500 (30 mg de fosfato de codeína + 500 mg de paracetamol), repetido a intervalos de 4 horas quando necessário. Registaram-se todas as administrações de medicamentos de socorro ou outros concomitantes no CRF do sujeito. Às 24 após a administração da medicação em estudo, o sujeito recebeu alta do hospital.

Acompanhamento:

Acompanhamento (dias 1-10): Após alta da clínica, proporcionou-se ao sujeito uma ficha diária para os Dias 1-10, pedindo-se-lhe que registasse: a classificação VAS da dor no sítio operado, levada a cabo a cada manhã; o tempo e

a quantidade de todos os medicamentos de socorro tomados pelo sujeito (em qualquer altura); a utilização de medicamentos concomitantes (em qualquer altura); os acontecimentos adversos que o sujeito tinha sofrido (em qualquer altura). Pediu-se também a todos os sujeitos que voltassem à clínica no Dia 3 e no Dia 10 após a operação. Nestas visitas à clínica o Investigador examinou as fichas diárias do sujeito e resolveu quaisquer anotações pouco claras ou inconsistentes. Transcreveram-se os dados provenientes das fichas diárias para o CRF do sujeito. O Investigador inspeccionou o local operado para confirmar que estava a ferida estava a sarar normalmente.

Acompanhamento (Semana 6): Pediu-se ao sujeito que voltasse à clínica 6 semanas após a operação. O Investigador inspeccionou o local operado para confirmar que estava a ferida estava a sarar normalmente. Perguntou-se ao sujeito qualquer questão relacionada com acontecimentos adversos que houvessem ocorrido desde a última visita à clínica, e averiguou-se a utilização de medicação concomitante.

Acompanhamento (Semana 12): Pediu-se ao sujeito que voltasse à clínica 10 semanas após a operação. O Investigador inspeccionou o local operado para confirmar que estava a ferida estava a sarar normalmente. Perguntou-se ao sujeito qualquer questão relacionada com acontecimentos adversos que houvessem ocorrido desde a

última visita à clínica, e averiguou-se a utilização de medicação concomitante. O Investigador informou o sujeito de que havia terminado o seu envolvimento no estudo.

Os resultados do estudo de cirurgia do joanete provaram que a capsaicina administrada a uma dose de 1.000 µg na ferida antes de se fechar a ferida diminuía tanto a classificação da dor como a utilização de medicamentos de socorro, tal como se ilustra nas Figuras 3 e 4. A diminuição da medicação de socorro estava quase sempre associada à manutenção da classificação VAS, isto é, o novo fármaco actua como simples substituto do fármaco antigo (Veja-se; Tabela 4 adiante):

Tabela 4

Tempo	Placebo	Capsaicina Purificada
1 h	3,3 +/- 2,3	11,1 +/- 7,3
4 h	3,1 +/- 2,2	10,7 +/- 3,6
8 h	19,7 +/- 4,9	5,5 +/- 2,3
12 h	28,1 +/- 9,0	8,2 +/- 3,8
24 h	11,7 +/- 4,6	1,9 +/- 1,0
48 h	19,3 +/- 8,9	5,9 +/- 2,5
72 h	22,9 +/- 9,9	10,6 +/- 3,5
média +/- DMP n=10 para placebo, n=11 para capsaicina purificada		
P<0,05 a cada ponto de tempo		

A administração de 1.000 µg de capsaicina antes de fechar a ferida diminuía a quantidade de opiáceo de socorro. Só 45% dos sujeitos do estudo a que calhou aleatoriamente receberem capsaicina necessitaram de socorro (um sujeito solicitou socorro à 1 h, um segundo sujeito necessitou de socorro às 4 h, um terceiro sujeito necessitou de socorro às 5 h, um quarto sujeito necessitou de socorro às 8 h, e um quinto sujeito necessitou de socorro às 12 h; 6 sujeitos não necessitaram de qualquer socorro durante 72 horas (n = 11)), enquanto 80% dos sujeitos do estudo a quem havia cabido aleatoriamente ser administrado o placebo necessitaram de socorro (um sujeito necessitou de socorro à 1 h, um segundo sujeito necessitou de socorro às 2 h, um terceiro sujeito necessitou de socorro às 6 h, um quarto sujeito necessitou de socorro 8 h, um quinto sujeito necessitou de socorro às 12 h, um sexto sujeito necessitou de socorro às 14 h, um sétimo sujeito necessitou de socorro às 16 h, e 2 sujeitos não sujeito necessitaram de socorro durante 72 horas (n=10) P<0,05).

EXEMPLO IV

ESTUDO de ESTERNOTOMIA MEDIANA

O objectivo principal deste estudo é o de determinar o consumo de opiáceos e as classificações da dor após a operação a seguir a uma esternotomia mediana para pacientes que receberam capsaicina purificada por

infiltração e/ou por injeção. Os sujeitos elegíveis são pacientes submetidos a cirurgia cardíaca, pulmonar, ou do mediastino para qualquer indicação entre as idades de 20-70 anos. Leva-se a operação a cabo sob anestesia geral monitoriza-se cuidadosamente numa unidade de cuidados pós-anestesia tal como é prática na instituição. O fármaco do estudo é administrado nas bordas do esterno, nos músculos (por exemplo, nas extremidades dos músculos), nos ossos (por exemplo, nas extremidades dos ossos), e nos tecidos. Todos os pacientes recebem um opiáceo padrão para estes casos desde que solicitem o tratamento da dor quando são transferidos para a unidade de cuidados pós-operatórios. A dose de capsaicina é administrada nas extremidades do esterno, no músculo, nos tecidos e/ou no osso.

Avalia-se a dor utilizando a escala VAS de 100 mm - linha de base, a cada 60 minutos começando quando o paciente é colocado pela primeira vez numa cadeira ao lado da cama (ou em ambulatório) durante 24 horas, e depois a cada 4 horas enquanto está desperto e até ter alta do hospital. Após a alta e durante um período adicional de duas semanas cada paciente mantém um diário.

O ponto final principal do estudo é o período até à primeira solicitação de opiáceo após a operação. A quantidade de opiáceo que se utiliza em socorro é registada a cada 24 horas durante as primeiras 2 semanas, os pacientes completarão um questionário acerca de sintomas de aflição relacionado com opiáceos (SDS).

EXEMPLO V**ESTUDO DE COLECISTECTOMIA LAPAROSCÓPICA**

O objectivo principal deste estudo é avaliar a quantidade de opiáceo consumido e as classificações de dor após a operação de colecistectomia laparoscópica em pacientes a que se administrou capsaicina purificada por infiltração e/ou por injeção. Os sujeitos do estudo receberão uma dose de capsaicina purificada na proximidade do local cirúrgico.

Este estudo inclui 40 pacientes (20 aleatoriamente seleccionados para receber o fármaco de capsaicina do estudo e 20 para receberem o fármaco utilizado no estudo como placebo) com idades entre 20-60 anos de idade e com pedras na vesícula sintomáticas. Leva-se a cabo a operação sob anestesia geral e o sujeito é observado numa unidade de cuidados após anestesia durante até 24 horas, e permanece no hospital (tipicamente durante 1 a 5 dias). Todos os pacientes recebem um opiáceo padrão para o tratamento da dor caso o solicitem, antes de receberem a sua alta, e opiáceo (a determinar) para depois da alta. Avalia-se a dor recorrendo a escala VAS de 100 mm - linha de base, de 30 em 30 minutos até completar a 2ª hora após a operação, e depois de 4 em 4 horas até completar as 12 horas seguintes, bem como às 24 horas e nos dias 2, 3, 4, 5, 6 e 7. Utilizam-se diários dos paciente após a alta. Os sujeitos

do estudo receberão uma dose de capsaicina purificada de 1.000 - 3.000 µg repartida pelas feridas em 4 partes, infiltradas através das extremidades dos músculos.

O ponto final principal neste estudo é o período até à primeira solicitação de analgesia, após a operação. A quantidade de opiáceo de socorro está disponível de 24 em 24 horas durante os primeiros 3 dias, e os pacientes completam um questionário acerca de sintomas de aflição relacionado com opiáceos (SDS).

EXEMPLO VI

ESTUDO DE SUBSTITUIÇÃO DO JOELHO

O objectivo principal do estudo é avaliar a quantidade de opiáceo consumido bem como as classificações de dor após a operação após uma cirurgia de substituição do joelho para pacientes que recebem uma administração de capsaicina purificada por infiltração.

Este estudo inclui 80 pacientes (20 pacientes são seleccionados aleatoriamente para receber placebo, 20 seleccionados aleatoriamente para receberem 300 µg de capsaicina, 20 seleccionados aleatoriamente para receberem 1.000 µg de capsaicina e 20 seleccionados aleatoriamente para receberem 2.000 µg de capsaicina. Os sujeitos elegíveis são pacientes que são submetidos a cirurgia de substituição do joelho e com idades de entre 20-70 anos.

Leva-se a cabo a operação de substituição do joelho sob anestesia geral e os pacientes são bem monitorizados numa unidade de cuidados após a anestesia tal como é prática da instituição. Todos os pacientes recebem um opiáceo padrão quando solicitam tratamento da dor uma vez transferidos para a unidade de cuidados. O volume de capsaicina administrado na abertura da ferida durante o fecho varia na gama de entre cerca de 5 ml e cerca de 10 mL.

Classifica-se a dor utilizando a escala VAS de 100 mm - linha de base, a cada 60 minutos começando quando o paciente é colocado pela primeira vez sob flexão/extensão mecânica durante 24 horas, e depois de 4 em 4 horas enquanto desperto e até receber alta do hospital. Utilizam-se diários dos pacientes após a alta, durante um período de duas semanas.

EXEMPLO VII

ESTUDO DE MASTECTOMIA

A mastectomia origina dor significativa e torna necessárias doses substanciais de opiáceos após a operação. As técnicas analgésicas que proporcionam um bom controlo da dor enquanto minimizam os efeitos colaterais de opiáceos são, portanto, altamente desejáveis. O objectivo principal do estudo é determinar a quantidade de opiáceo consumido e

as classificações da dor após a operação de mastectomia para pacientes que receberam a capsaicina.

Este estudo inclui 80 pacientes (20 pacientes são seleccionados aleatoriamente para receber placebo, 20 seleccionados aleatoriamente para receberem 300 µg de capsaicina, 20 seleccionados aleatoriamente para receberem 1.000 µg de capsaicina e 20 seleccionados aleatoriamente para receberem 2.000 µg de capsaicina. Os sujeitos elegíveis são pacientes que são submetidos a uma mastectomia e com idades de 20-70 anos. Leva-se a cabo a operação sob anestesia geral e monitorizam-se cuidadosamente numa unidade de cuidados para após a anestesia tal como é praticado pela instituição. Todos os pacientes recebem opiáceo padrão quando solicitem o tratamento da dor, uma vez transferidos para a unidade.

A dose do fármaco do estudo é administrada por infiltração de um volume de entre cerca de 5 mL e cerca de 10 mL, para dentro da cavidade da ferida, durante o fecho.

Avalia-se a dor utilizando a escala VAS de 100 mm - linha de base, a cada 60 minutos começando quando o paciente é colocado pela primeira vez numa flexão/extensão durante 24 horas e depois de 4 em 4 horas enquanto desperto até receber alta do hospital. Utilizam-se diários dos pacientes após a alta, durante um período de duas semanas.

O ponto final principal neste estudo é o período

até à primeira solicitação de analgesia, após a operação. A administração de opiáceo de socorro ocorre a cada 24 horas durante as primeiras 2 semanas, e os pacientes completam um questionário acerca de sintomas de aflição relacionado com opiáceos (SDS).

Lisboa, 20 de Outubro de 2008

REIVINDICAÇÕES

1. A utilização de capsaicina na preparação de um medicamento para um método de aliviar a dor num local de um ser humano ou de um animal que dele necessite, incluindo o método referido:

administração num local bem definido doloroso de um ser humano ou de um animal que dela necessite, de uma dose única injectável, implantável ou infiltrável de capsaicina, numa quantidade eficaz para desenervar o local bem definido que se referiu sem originar um efeito fora do local bem definido que se referiu, para atenuar a dor proveniente do local referido, sendo a dose eficaz referida de entre 1 µg e 5.000 µg de capsaicina que tenha uma pureza de pelo menos 95% em trans-capsaicina quando a dose referida for injectada ou implantada num local bem definido seleccionado de entre um local de uma cirurgia, uma ferida aberta, um espaço corporal, um local intra-articular, num local de intercostais, um local intra-sinovial, um local intra-arterial, um local intra-espinal, uma bolsa (*bursa*), um tendão, um ligamento, um osso, um músculo, um nervo, o local de uma lesão, e o local de um tumor, em tecido mole ou em osso ou seno a dose eficaz referida de entre 1 µg e 15.000 µg de capsaicina que tenha uma pureza de pelo menos 95% em trans-capsaicina, quando a referida dose é administrada por infiltração num local de cirurgia ou numa ferida aberta;

co-administração de uma quantidade eficaz de um agente adjuvante incluindo um anti-inflamatório não esteroide.

2. A utilização da reivindicação 1, em que o agente adjuvante esteja na mesma formulação que a capsaicina.

3. A utilização da reivindicação 1, em que o agente adjuvante esteja numa formulação diferente da que tem a capsaicina.

4. A utilização da reivindicação 1, em que o agente adjuvante seja administrado por uma via diferente da que é utilizada para a capsaicina.

5. T A utilização da reivindicação 1, em que o agente adjuvante seja administrado pela mesma via que a capsaicina.

6. A utilização da reivindicação 1, em que o agente adjuvante seja administrado por via oral, por um implante, por via parenteral, por via sublingual, por via rectal, por via tópica ou por intermédio de uma inalação.

7. A utilização da reivindicação 3, em que a administração da capsaicina e a co-administração do agente adjuvante produzam efeitos com durações que se sobreponham.

8. A utilização da reivindicação 1, em que o

agente anti-inflamatório não esteróide seja seleccionado de entre o conjunto constituído por aspirina, ibuprofene, diclofenac, naproxene, benoxaprofene, flurbiprofene, fenoprofene, flubufene, cetoprofene, indoprofene, piroprofene, carprofene, oxaprozina, pramoprofene, muoprofene, trioxaprofene, suprofene, aminoprofene, ácido tiaprofénico, fluprofene, ácido buclóxico, indometacina, sulindac, tolmetina, zomepirac, tiopinac, zidometacina, acemetacina, fentiazac, clidanac, oxpinac, ácido mefenâmico, ácido meclofenâmico, ácido flufenâmico, ácido niflúmico, ácido tolfenâmico, diflurisal, flufenisal, piroxicamo, sudoxicamo ou isoxicamo, sais destes compostos aceitáveis do ponto de vista farmacêutico, e misturas de todos estes; estando o agente anti-inflamatório não esteróide referido presente numa quantidade eficaz para diminuir a dor e/ou a inflamação no local de administração da capsaicina.

9. A utilização da reivindicação 1, em que o agente anti-inflamatório não esteróide seja seleccionado de entre o conjunto constituído por rofecoxib, celecoxib, DUP-697, flosulide, meloxicamo, 6-MNA, L745337, nabumetona, nimesulide, NS-398, SC-5766, T-614, L-768277, GR-253035, JTE-522, RS-57067-000, SC-58125, SC-078, PD-138387, NS-398, flosulide, D-1367, SC-5766, PD164387, etoricoxib, valdecoxib e parecoxib ou sais destes compostos aceitáveis do ponto de vista farmacêutico; estando o agente anti-inflamatório não esteróide referido presente numa quantidade eficaz para diminuir a dor e/ou a inflamação no local de administração da capsaicina.

10. A utilização da reivindicação 1, em que o agente adjuvante seja administrado por via oral.

11. A utilização da reivindicação 1, em que o agente adjuvante seja administrado por via parenteral.

12. A utilização da reivindicação 1, incluindo também administrar-se um anestésico local ao ser humano ou ao animal.

13. A utilização da reivindicação 1, em que a dose of capsaicina injectável ou implantável referida seja de entre cerca de 10 e 3.000 µg, preferivelmente entre 300 e 1.200 µg.

14. A utilização da reivindicação 1, em que dose de capsaicina infiltrável mencionada seja de entre 500 e 15.000 µg, preferivelmente entre 600 e 10.000 µg.

15. Uma composição farmacêutica injectável ou implantável para atenuar a dor num local de um ser humano ou de um animal que necessite desse alívio, incluindo: entre 1 µg e 5.000 µg de capsaicina com uma pureza de pelo menos 95% em trans-capsaicina, um veículo aceitável do ponto de vista farmacêutico para injeção ou para implantação; e pelo menos um agente adjuvante incluindo um agente anti-inflamatório não esteróide numa quantidade eficaz para diminuir qualquer efeito não desejado da capsaicina.

16. Uma composição farmacêutica infiltrável para atenuar a dor no local de um ser humano ou de um animal que necessite de um tal alívio, incluindo: entre 1 µg e 15.000 µg de capsaicina com uma pureza de pelo menos 95% em trans-capsaicina, um veículo aceitável do ponto de vista farmacêutico para infiltração; e pelo menos um agente adjuvante incluindo um agente anti-inflamatório não esteróide numa quantidade eficaz para diminuir qualquer efeito não desejado da capsaicina.

17. A composição das reivindicações 15 e 16, em que o agente anti-inflamatório não esteróide seja seleccionado de entre o conjunto constituído por aspirina, ibuprofene, diclofenac, naproxene, benoxaprofene, flurbiprofene, fenoprofene, flubufene, cetoprofene, indoprofene, piroprofene, carprofene, oxaprozina, pramoprofene, muprofene, trioxaprofene, suprofene, aminoprofene, ácido tiaprofénico, fluprofene, ácido buclóxico, indometacina, sulindac, tolmetina, zomepirac, tiopinac, zidometacina, acemetacina, fentiazac, clidanac, oxpinac, ácido mefenâmico, ácido meclofenâmico, ácido flufenâmico, ácido niflúmico, ácido tolfenâmico, diflurisal, flufenisal, piroxicamo, sudoxicamo ou isoxicamo, sais aceitáveis do ponto de vista farmacêutico destes compostos, e as suas misturas; estando o referido agente anti-inflamatório não esteróide numa quantidade eficaz para diminuir a dor e/ou a inflamação no local de administração da capsaicina.

18. A composição da reivindicações 15 e 16, que o agente anti-inflamatório não esteróide seja seleccionado

de entre o conjunto constituído por rofecoxib, celecoxib, DUP-697, flosulide, meloxicamo, 6MNA, L-745337, nabumetona, nimesulide, NS-398, SC-5766, T-614, L-768277, GR-253035, JTE-522, RS-57067-000, SC-58125, SC-078, PD-138387, NS-398, flosulide, D-1367, SC-5766, PD-1643 87, etoricoxib, valdecoxib e parecoxib ou dos seus sais aceitáveis do ponto de vista farmacêutico; estando o agente anti-inflamatório não esteróide referido presente numa quantidade eficaz para diminuir a dor e/ou a inflamação no local of administração da capsaicina.

19. A utilização da reivindicação 1, em que o local intra-articular referido seja seleccionado de entre o conjunto constituído pelo joelho, anca, cotovelo, zona esterno clavicular, zona temporomandibular, zona carpal, zona tarsal, punho, tornozelo, disco intervertebral, *ligamentum flavum*, e qualquer outra articulação.

20. A utilização da reivindicação 1, na qual o local cirúrgico referido seja um local associado a uma esternotomia mediana, à excisão de um joanete, a mastectomia, a colecistectomia, à cirurgia de hérnias, do Neuroma de Morton, da bursite, da tendonite, da artrite, das dores sacro-lombares, de esporões do calcâneo e outras patologias ortopédicas.

Lisboa, 20 de Outubro de 2008

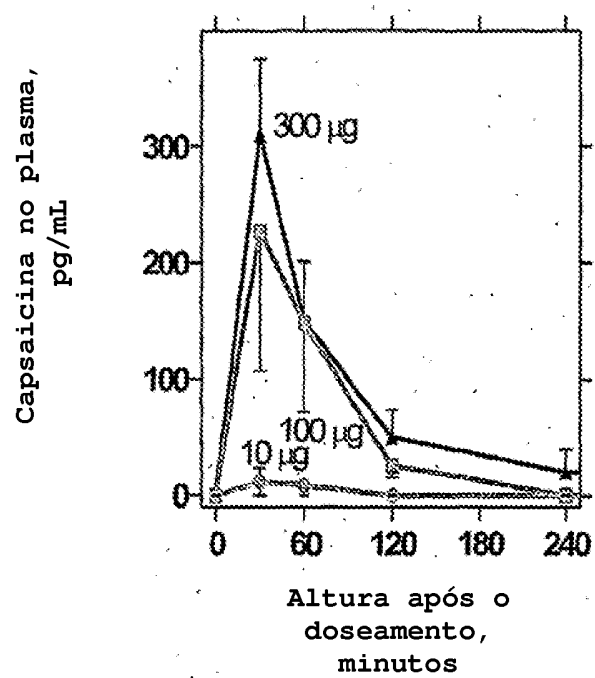
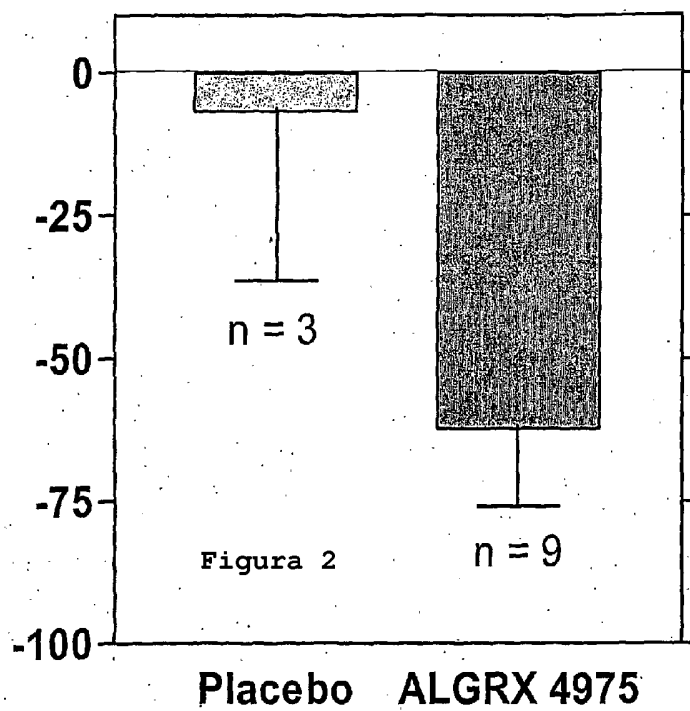
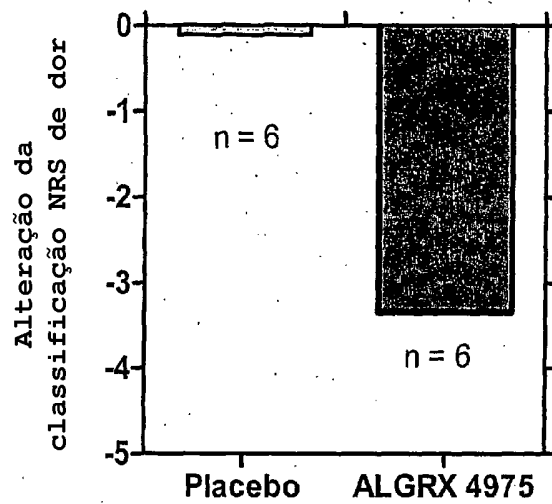


Figura 1

Classificação VAS,
percentagem de diminuição em
comparação com a linha de
base





Alteração da classificação NRS de dor três semanas após a administração, $P = 0,05$

Valor da classificação NRS final, placebo = 7,30, ALGRX 4975 = 3,97, $P = 0,03$

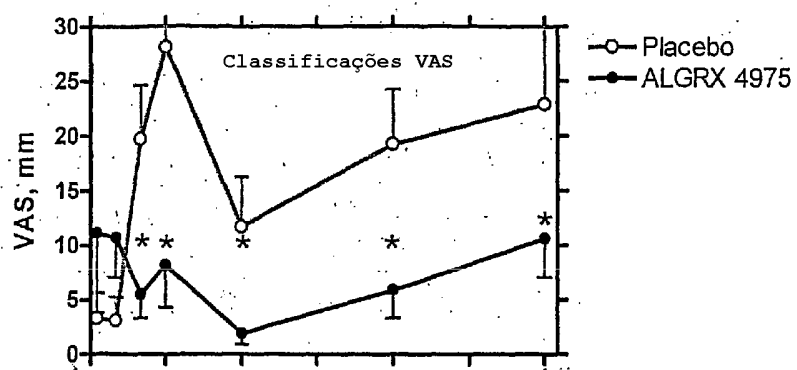


Figura 4

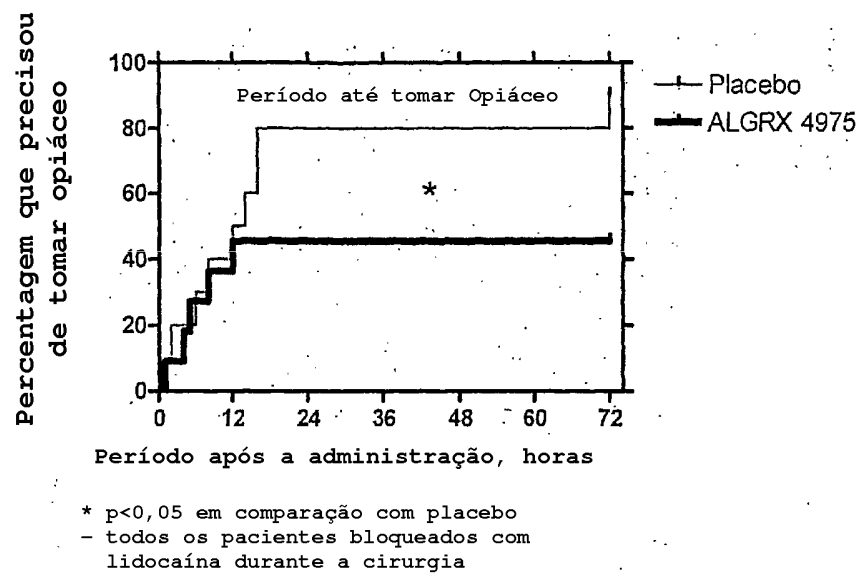


Figura 5

REFERÊNCIAS CITADAS NA DESCRIÇÃO

Esta lista de referências citadas pelo requerente é apenas para conveniência do leitor. A mesma não faz parte do documento da patente Europeia. Ainda que tenha sido tomado o devido cuidado ao compilar as referências, podem não estar excluídos erros ou omissões e o IEP declina quaisquer responsabilidades a esse respeito.

Documentos de patentes citadas na Descrição

- US 4997853 A, Bernstein
- US 5063060 A, Bernstein
- US 5178879 A, Adekunle
- US 5296225 A, Adekunle
- US 5865378 A, Davis
- US 6248788 B, Robbins
- US 6239180 B, Robbins
- US 4599342 A, LaHann
- US 4313958 A, LaHann
- US 5962532 A, Campbell
- US 46116403 P
- US 461164 P
- US 5188837 A, Domb
- US 4275059 A, Flora
- US 4264582 A, Flora
- US 4282214 A, Flora
- US 4216212 A, Flora
- US 4269828 A, Flora

Literatura que não é de patentes citada na Descrição

- MICHALSKA et al. Synthesis and Local Anesthetic Properties of N-substituted 3,4-Dimethoxyphenethylamine Derivatives. *Diss Pharm. Pharmacol.*, 1972, vol. 24, 17-25
- *Chem. Abs.*, vol. 77, 19271
- WATSON ; EVANS. *Pain*, 1962, vol. 51, 375-79
- TANDAN et al. *Diabetes Care*, 1992, vol. 15, 8-13
- *Arch Intern Med*, 1991, vol. 151, 2225-9
- WATSON et al. *Pain*, 1988, vol. 33, 333-40
- WATSON et al. *Clin. Ther.*, 1993, vol. 15, 510-26
- BERNSTEIN et al. *J. Am Acad Dermatol*, 1983, vol. 21, 265-70
- MORGANLANDER et al. *Annals of Neurology*, 1990, vol. 29, 199
- DEAL et al. *Clin Ther*, 1991, vol. 13, 383-95
- MCCARTHY ; MCCARTHY. *J. Rheumatol*, 1992, vol. 19, 854-7
- ALTMAN et al. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 1994, vol. 23, 25-33
- SCHNEIDER et al. *Anesthesiology*, 1991, vol. 74, 270-281
- MASTERS et al. *Soc. Neurosci. Abstr.*, 1992, vol. 18, 206
- HAYNES et al. *Anesthesiology*, 1965, vol. 63, 490-499
- ADAMS ; VICTOR. *Principles of Neurology*. McGraw-Hill Information Services Company, 1989, 1036
- WOLFE et al. *Arthritis Rheum*, 1990, vol. 33, 160-72
- GOLDENBERG. *Current Opinion in Rheumatology*, 1996, vol. 6, 113-123
- MOLDOFSKY et al. *Psychosom Med*, 1975, vol. 37, 341-51
- WOLFE et al. *J Rheum*, 1996, vol. 23, 3
- YUNUS et al. *Semin Arthritis Rheum*, 1981, vol. 11, 151-71
- RUSSELL. *Rheum Dis Clin NA*, 1989, vol. 15, 149-157
- RUSSELL et al. *J Rheumatol*, 1992, vol. 19, 104-9
- VAEROY. *Pain*, 1968, vol. 32, 21-6
- BONICA. *Matucci-Cerinic, Rheumatic Disease Clinics of North America*, 1993, vol. 19, 975-991
- LEA ; FEBIGER. *The Management of pain*. 1990, 95-121
- GOODMAN ; GILMAN'S. *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 1996, 617-57
- Analgesic, Antipyretic and Anti-Inflammatory Drugs. GLEN R. HANSON. *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*. 1995, vol. 18, 1198-1221
- H.R. HERSCHMAN. *Canc. Metas. Rev.*, 1994, vol. 13, 256
- E.A. MEADE et al. *J. Biol. Chem.*, 1993, vol. 268, 6610
- D. KLEINKNECHT. *Sem. Nephrol.*, 1995, vol. 15, 228
- M.J.S. LANGMAN et al. *Lancet*, 1994, vol. 343, 1075