



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

(21) **PI0615769-6 A2**

(22) Data de Depósito: 06/09/2006
(43) Data da Publicação: 24/05/2011
(RPI 2107)



(51) *Int.Cl.:*
A61K 31/135 2006.01
A61K 9/00 2006.01
A61P 15/12 2006.01
A61P 25/00 2006.01

(54) Título: **FORMULAÇÕES TÓPICAS CONTENDO O-DESMETIL VENLAFAXINA (ODV) OU SEUS SAIS**

(30) Prioridade Unionista: 07/09/2005 US 60/715,400

(73) Titular(es): WYETH

(72) Inventor(es): RAO TATAPUDY, SYED M. SHAH

(74) Procurador(es): Dannemann, Siemsen, Bigler & Ipanema Moreira

(86) Pedido Internacional: PCT US2006034712 de 06/09/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2007/030537 de 15/03/2007

(57) Resumo: FORMULAÇÕES TÓPICAS CONTENDO O-DESMETIL VENLAFAXINA (ODV) OU SEUS SAIS. A presente invenção fornece composições tópicas compreendendo O-desmetilvenlafaxina (ODV), um inibidor de recaptação seletiva de serotonina e norepinefrina, ou um seu sal farmacologicamente aceitável. Em certas modalidades, as formulações da invenção contêm um ou mais intensificadores de absorção percutânea/permucosal. Também são fornecidos métodos de preparação e uso dessas composições para o tratamento de várias doenças ou condições, tais como sintomas vasomotores e dor.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**FORMULAÇÕES TÓPICAS CONTENDO O-DESMETIL VENLAFAXINA (ODV) OU SEUS SAIS**".

Pedidos Relacionados

- 5 O presente pedido de patente reivindica a prioridade do Pedido de Patente Provisório Nº 60/715 400 depositado em 7 de setembro de 2005 e intitulado "Formulações Tópicas contendo O-Desmetil Venlafaxina (ODV) ou seus sais". O pedido de aplicação provisório é incorporado aqui com referência à sua totalidade.

10 Fundamentos da Invenção

- Venlafaxina (ou $\pm$) -1-[2-(dimetilamino)-1-(4-metoxifenil)etil]-ciclohexanol) pertence a uma classe relativamente nova de antidepressivos (US Pat. Nº 4 761 501; J. T. Pentz, *Drugs of the Future*, 1988, 13: 839-840). Seu sal de cloridrato está comercialmente disponível nos EUA sob a marca registrada Effexor® e está normalmente indicado para o tratamento da depressão e distúrbios de ansiedade.

- In vivo*, venlafaxina é extensivamente transformada por uma via metabólica saturável em dois metabólitos menores, N-desmetilvenlafaxina e N,O-didesmetilvenlafaxina, e um metabólito principal biologicamente ativo, O-desmetilvenlafaxina (K. J. Klamerus *et al.*, *Clin. Pharmacol.* 1992, 32: 716-724). Venlafaxina e O-desmetilvenlafaxina (ODV) estruturalmente não estão relacionadas a outros fármacos antidepressivos, incluindo antidepressivos tricíclicos (TCAs), inibidores de re-captção de serotonina seletivos (SSRIs), inibidores de monoamina oxidase (RIMAs). O mecanismo de ação antidepressiva de venlafaxina e ODV em seres humanos está associado à sua potenciação da atividade neurotransmissora no sistema nervoso central. A venlafaxina e ODV têm mostrado ser inibidores potentes da serotonina neuronal e da re-captção de norepinefrina, e inibidores fracos da recaptção de dopamina. Inibidores da recaptção seletiva de serotonina e norepinefrina, ou "SSNRIs", por exemplo, compostos que exercem seu efeito antidepressivo através do mesmo mecanismo como venlafaxina, têm em geral um início mais rápido da ação terapêutica e são usualmente mais eficazes

do que outros antidepressivos (J. S. Oliver *et al.*, CNS Drugs, 2001, 15: 941-954; M.E. Thase, J. Clin. Psychiatry, 64: 3-7; D. E. Stewart, J. Clin. Psychiatry, 2003, 64: 12-16). Além disso, já que Venlafaxina e ODV não exibem nenhuma afinidade significativa à receptores muscarínicos, H1-histaminérgicos ou α 1-aminérgicos, eles não estão associados com os vários efeitos anticolinérgicos, sedativos, e cardiovasculares observados em outros fármacos antidepressivos.

Comparado à venlafaxina, ODV possui diversas propriedades vantajosas. Além de ser mais solúvel do que venlafaxina, tem-se mencionado que ODV possui uma meia-vida de cerca de 10 horas, que é aproximadamente 2,5 vezes tão longa quanto aquela do composto parente (K. J. Klamerus *et al.*, J. Clin. Pharmacol., 1992, 32: 716-724). Estudos *in vivo* sugerem que ODV também é um inibidor mais potente de norepinefrina e da re-captção de serotonina do que venlafaxina (E. A. Muth *et al.*, Drug Development. Res., 1991, 23: 191-199). Essas vantagens são todas as mais importantes, dado que ODV, como venlafaxina, pode encontrar aplicações no tratamento de outras condições além da depressão principal.

Por exemplo, venlafaxina é conhecida por ser eficaz no tratamento de condições obsessivas-compulsivas, distúrbios por estresse pós-traumáticos, distúrbios de pânico, e outros distúrbios de ansiedade (T.T. Pleak e L. J. Gormly, Am. J. Psychiatry, 1995, 152: 1099; T. D. Geraciotti, J. Clin. Psychiatry, 1995, 56: 408-410; J. A. Yaryura-Tobias e F. A. Neziroglu, Arch. Gen. Psychiatry, 1996, 53: 653-654; D. Denys *et al.*, J. Clin. Psychopharmacol., 2003, 23: 568-575; R. H. Bradley *et al.*, Am. J. Ther., 2003, 10: 318-323; M. Katzman, Expert Rev. Neurother., 2004, 4: 371-381). Antidepressivos, tais como venlafaxina, que bloqueia a recaptção de ambos serotonina e norepinefrina, também têm sido utilizados para tratar de síndromes da dor incluindo, mas não limitado a, dor associada a uma maior depressão ou a um distúrbio de ansiedade (R. H. Bradley *et al.*, Am. J. Ther., 2003, 10: 318-323); dor neuropática periférica (J. E. Sumpton e D. E. Moulin, Ann. Pharmacother., 2001, 35: 557-559; T. Tasmuth *et al.*, Eur. J. Pain, 2002, 6: 17-24; S. Guldiken *et al.*, Diabetes Nutr. Metab., 2004, 17: 247-249);

dor crônica (K. Taylor e M. Rowbowtham, *West. J. Med.*, 1996, 165: 147-148; D. A. Songer e H. Schulte, *Am. J. Psychiatry*, 1996, 153: 737; P. T. Niran, *Dress. Anxiety*, 2000, 12: 90-94); dor relacionada a câncer (J. P. Durand e F. Goldwasser, *Anticancer Drugs*, 2002, 13: 777-780; J. P. Durand *et al.*, *Anticancer Drugs*, 2003, 14: 423-425; S. S. Reuben *et al.*, *J. Pain Symptom Manag.*, 2004, 27: 133-139), e fibromyalgia (M.M. Dwight *et al.*, *Psychosomatics*, 1998, 39: 14-17; K. Sayar *et al.*, *Ann. Pharmacother.*, 2003, 37: 1561-1565). Venlafaxina também é considerada como uma alternativa não-hormonal promissora para o alívio de sintomas vasomotores (VMS) incluindo ondas de calor (hot flashes) (C. L. Loprinzi *et al.*, *J. Clin. Oncol.*, 1998, 16: 2377-2381; S. K. Quella *et al.*, *J. Urol.*, 1999, 162L 98-102; D. H. Barlow, *Lancet*, 2000, 356: 2025-2026; C. L. Loprinzi *et al.*, *Lancet*, 2000 356: 2059-2063; D. Barton *et al.*, *Oncol. Nurs. Forum*, 2002, 29:33-40; A. N. Wymenga e D. T. Sleijfer, *Acta Oncol*, 2002, 41: 269-275; C. E. Schober e N. T. Ansani, *Ann. Pharmacother.*, 2003, 37: 1703-1707), e succinato de ODV está normalmente nos ensaios clínicos da fase III para VMS.

Entretanto, a administração oral de venlafaxina está associada com efeitos colaterais adversos, incluindo hipertensão sustentada, dor de cabeça, astenia, suor, sonolência, boca seca, tonteira, insônia, nervosismo, ansiedade, visão turva ou enevoada, disfunção sexual (Physician's Desk Reference, 1999, 53^a edição, páginas. 3293-3302; J. Sinclair *et al.*, *Rev. Contemp. Pharmacother.*, 1998, 9: 333-344), e mais comumente efeitos colaterais gastrointestinais tais como náusea e vômito (R. Entsuah e R. Chitra, *Psychopharmacol. Bull.*, 1997, 33: 671-676). Esses efeitos adversos podem limitar significativamente o nível da dose, frequência e duração do tratamento, e podem até mesmo impedir que o potencial de tais fármacos seja totalmente realizado.

Existe claramente uma necessidade de novas estratégias para a administração de inibidores da recaptura seletiva de serotonina e norepinefrina, tais como ODV. Particularmente desejáveis são sistemas de fornecimento que permitam a administração de quantidades terapêuticamente eficazes de SSNRIs, enquanto se evita ou reduz a incidência, gravidade ou

duração dos efeitos colaterais indesejados geralmente associados com a administração oral.

Sumário da Invenção

5 A presente invenção é dirigida a sistemas e métodos para a administração simples, conveniente e não - invasiva de ODV ou seus sais para o tratamento de várias doenças ou condições. Mais especificamente, a presente invenção fornece composições tópicas ODV que oferecem a vantagem de evitar a biotransformação em primeira passagem e o metabolismo do trato gastrointestinal e hepático. Em particular, as composições da invenção
10 permitem o rápido fornecimento de altas concentrações do fármaco, que resultam em menos efeitos colaterais adversos ou interações fármaco-fármaco do que com a administração oral. As composições ODV tópicas da invenção são particularmente úteis para a prevenção, tratamento ou administração de sintomas vasomotores e dor.

15 Em um aspecto, a presente invenção fornece uma composição tópica compreendendo uma quantidade terapeuticamente eficaz de ODV, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, e pelo menos um veículo ou excipiente fisiologicamente aceitáveis. A composição tópica pode ser formulada como um ungüento, um creme, uma loção, uma pasta, um gel, um spray, um
20 aerosol, ou um óleo. Em certas modalidades, a composição tópica é formulada como um creme ou um gel.

Em certas modalidades o veículo ou excipiente pelo menos fisiologicamente aceitável é selecionado do grupo que consiste de trometano etanol, polietileno glicol, glicerina, propileno glicol, acrilatos, Carbopol, água
25 purificada, álcool benzílico, álcool cetílico, ácido cítrico, monoglicerídeos, diglicerídeos, triglicerídeos, álcool oléico, cetoestearilsulfato de sódio, hidróxido de sódio, álcool estearílico, petrolato branco, óleo mineral, carbonato de propileno, cera branca, parafina, e quaisquer de suas combinações.

Em algumas modalidades, a composição tópica ainda compre-
30 ende pelo menos um aumentador de absorção, tal como pentadecalactona, 1,3-dioxalanas, 1,3-dioxanas, ou quaisquer combinações delas.

Em algumas modalidades, a composição tópica ainda compre-

ende uma quantidade terapeuticamente eficaz de pelo menos um agente farmacologicamente ativo. O agente farmacologicamente ativo pode ser selecionado do grupo que consiste de analgésicos, anestésicos, relaxantes musculares, agentes reguladores neurotransmissores, agentes nocicépticos, 5 medicações pré-menstruais, agentes antimenopausa, agentes anti-envelhecimento, agentes antiansiolíticos, agentes de distúrbio de humor, antidepressivos, agentes antibipolares, agentes antiesquizofrênicos, tranquilizantes, agentes soporíficos, agentes antieméticos, produtos rebaixadores da temperatura da pele, agentes anticâncer, alcalóides, agentes antimetastáticos, 10 agentes controladores da pressão sanguínea, hormônios, esteróides, agentes antiinflamatórios, agentes antiisquêmicos, agentes antiarrítmicos, vitaminas, minerais, agentes antiangiogênicos, agentes para a cura de feridas, citocinas, fatores do crescimento, agentes antihistamínicos, agentes antibacterianos, agentes antivirais, antibióticos, 15 agentes inibidores de apetite, agentes dermatológicos tais como agentes para a renovação da pele, protetor solar, e emolientes, agentes alteradores da libido, laxantes, agente antidiarréios, agentes antipruríticos, agentes antipiréticos, agentes imunoestimulantes, agentes apropriados para o tratamento das doenças e condições apropriadas ou acompanhadas de dor e/ou inflamação, 20 e quaisquer combinações deles.

A quantidade terapeuticamente eficaz de ODV, ou um seu sal farmacologicamente aceitável, presente em uma composição tópica da presente invenção está de preferência entre 5 mg e cerca de 500 mg, ou entre cerca de 25 mg e cerca de 250 mg, ou entre cerca de 50 mg e cerca de 200 25 mg, onde a quantidade é calculada baseada na quantidade de ODV de base livre. Por exemplo, em certas modalidades, a quantidade terapeuticamente eficaz de ODV, ou um seu sal farmacologicamente aceitável, é de cerca de 100 mg.

Em outro aspecto, a presente invenção fornece um método de 30 tratamento dos sintomas vasomotores em um indivíduo, o método compreendendo a administração ao indivíduo de uma quantidade terapeuticamente eficaz de uma composição tópica descrita nele.

Em certas modalidades, o indivíduo que sofre de sintomas vasomotores experimenta ondas de calor, e a administração da composição tópica ao indivíduo compreende a aplicação de uma quantidade terapêuticamente eficaz da composição a uma ou mais áreas de superfície de pele do corpo do indivíduo que sofre ondas de calor.

O método da invenção pode ser usado para tratar um paciente do sexo feminino experimentando sintomas vasomotores associados com menopausa natural, menopausa quimicamente induzida ou menopausa cirurgicamente induzida. Alternativamente ou adicionalmente, o método da invenção pode ser usado para tratar um paciente do sexo feminino que está recebendo ou recebeu tratamento para câncer de mama, tal como, por exemplo, um tratamento compreendendo a administração de tamoxifen. O método da invenção também pode ser empregado para tratar um paciente do sexo masculino que está naturalmente, quimicamente ou cirurgicamente na andropausa. Alternativamente ou adicionalmente, o método pode ser empregado para tratar um paciente do sexo masculino que está sendo ou foi tratado contra câncer de próstata.

Ainda em um outro aspecto, a presente invenção fornece um método de tratamento da dor, método este compreendendo a administração ao indivíduo de uma quantidade terapêuticamente eficaz de uma composição tópica da invenção. Em certas modalidades, a administração da composição tópica ao indivíduo compreende a aplicação de uma quantidade terapêuticamente eficaz da composição a uma ou mais áreas da dor que o corpo de um indivíduo experimenta. A dor pode ser nociceptiva ou dor neuropática.

Esse e outros objetos, vantagens e características da presente invenção se tornarão claros para aqueles com conhecimento comum na técnica e que tenham lido a seguinte descrição detalhada das modalidades preferidas.

Definições

Ao longo do pedido de patente são empregados diversos termos que são definidos nos parágrafos seguintes.

Os termos "*individual*", "*indivíduo*" e "*paciente*" são empre-

gados aqui intercambiavelmente. Eles se referem a um vertebrado maior, de preferência um humano ou outro mamífero (p. ex, ratazanas, ratos, ou roedores, coelhos, cães, gado, porcos, ovelhas, cavalos, ou primatas).

Os termos "**formulação tópica**" e "**composição tópica**" são usados aqui intercambiavelmente. Eles referem-se a uma composição formulada tal que o(s) ingrediente(s) ativo(s) da composição possa(m) ser colocado(s) para uma aplicação direta à superfície de uma pele, e a partir da qual uma quantidade eficaz do(s) ingrediente(s) ativo(s) é desprendida. Exemplos de formulações tópicas incluem, mas não estão limitados a, unguentos, cremes, géis, loções, sprays, pastas e semelhantes. Em certas modalidades da presente invenção, as composições são formuladas como cremes ou géis.

Os termos "**pele**" e "**superfície da pele**" são usados aqui intercambiavelmente. Eles abrangem a superfície da pele de um indivíduo compreendendo a epiderme bem como as superfícies das mucosas às quais uma composição da presente invenção pode ser aplicada. Exemplos de superfícies de mucosas incluem a mucosa das superfícies respiratórias, orais, vaginais, introital, labial, e retal.

O termo "**transdérmico**" refere-se à via de administração que facilita a transferência do(s) ingrediente(s) ativo(s) de uma composição através da superfície da pele ou da mucosa e para o fluxo sanguíneo.

Os termos "**augmentador de penetração**", "**augmentador de permeação**" e "**augmentador de absorção**" são usados aqui intercambiavelmente. Eles se referem a compostos ou substâncias que aumentam a permeabilidade da pele ou mucosa a um agente farmacologicamente ativo de modo a aumentar a taxa na qual o agente permeia através da pele ou mucosa e entra no fluxo sanguíneo. Aumentadores de absorção e seu uso nas formulações tópicas são bem conhecidos na arte.

Uma "**composição farmacêutica**" é definida aqui como compreendendo pelo menos um veículo ou excipiente fisiologicamente aceitável e uma quantidade eficaz de ODV ou seu sal farmaceuticamente aceitável.

O termo "**ODV**" refere-se a O-desmetilvenlafaxina (ou 1-[2-

(dimetil-amino)-1-(4-fenil)etil]-ciclohexanol), o metabólito principal de venlafaxina.

Conforme usado aqui, o termo "**sal de ODV farmacologicamente aceitável**" refere-se a qualquer sal de ODV derivado de ácidos orgânicos ou inorgânicos, tais como, por exemplo, ácido acético, láctico, cítrico, cinâmico, succínico, fumárico, maléico, malônico, mandélico, málico, acético, propiônico, clorídrico, bromídrico, fosfórico, nítrico, sulfúrico, glicólico, pirúvico, metanossulfônico, etanossulfônico, toluenossulfônico, salicílico, benzoico, e semelhantes, isto é, não-tóxicos ao hospedeiro nas concentrações nas quais é administrado. De preferência, um sal farmacologicamente aceitável de ODV tem atividade biológica similar ou superior à de ODV e/ou venlafaxina. Alternativamente ou adicionalmente, um sal farmacologicamente aceitável de ODV exibe propriedades desejáveis para administração tópica (por exemplo, penetração percutânea/permucosal aperfeiçoada). O termo "sal de ODV farmacologicamente aceitável" também abrange hidratos de sal de ODV farmacologicamente aceitáveis (por exemplo, sais de ODV associados a moléculas de água).

Conforme usado aqui, o termo "**veículo ou excipiente fisiologicamente aceitável**" refere-se a um meio veículo ou um excipiente que não interfere com a efetividade da atividade biológica do(s) ingrediente(s) ativo(s) da composição e que não é excessivamente tóxico ao hospedeiro nas concentrações nas quais ele é administrado. No contexto da presente invenção, um veículo ou excipiente fisiologicamente aceitável é de preferência apropriado para formulação tópica. O termo inclui, mas não está limitado a, solventes, meios de dispersão, agentes isotônicos, aumentadores de absorção percutâneos/permucosais, e semelhantes. O uso de tais meios e agentes para a formulação de substâncias farmacologicamente ativas é bem conhecido na técnica (ver, por exemplo, "*Remington's Pharmaceutical Sciences*", E. W. Martin, 18ª edição, 1990, Mack Publishing Co.: Easton, PA, que é anexado aqui como referência na sua totalidade).

O termo "tratamento" é usado aqui para caracterizar um método que visa (1) o adiamento ou prevenção do início de uma condição médica,

doença ou distúrbio; (2) diminuição ou interrupção da progressão, agravamento, ou deterioração dos sintomas da condição; (3) efetuar melhoramentos dos sintomas da condição: e/ou (4) cura da condição. O tratamento pode ser administrado antes do início da condição para uma ação profilática ou preventiva, ou ele pode ser administrado depois da iniciação da condição, para uma ação terapêutica.

Conforme usado aqui, o termo "**quantidade terapeuticamente eficaz**" refere-se a uma quantidade suficiente para conseguir (em princípio, para um indivíduo com características comparáveis, tais como espécie, tipo do corpo, tamanho, extensão da doença ou distúrbio, grau ou tipo dos sintomas, história da responsabilidade, e/ou saúde total) uma resposta biológica ou médica pretendida ou benefício terapêutico em um tecido, sistema ou indivíduo. Por exemplo, uma resposta desejável pode incluir um ou mais: atraso ou impedimento do início de uma condição médica, doença ou distúrbio, diminuindo a velocidade ou parando a progressão, agravamento, ou deterioração dos sintomas da condição, trazendo melhoramentos dos sintomas da condição, e cura da condição. Como será apreciado por aqueles com conhecimento na arte, uma quantidade terapeuticamente eficaz de ODV, ou um seu sal farmaceuticamente pode ser diferente dependendo da resposta desejada. Por exemplo, uma quantidade de ODV eficaz para tratar a dor pode ser diferente de uma quantidade de ODV eficaz para tratar sintomas vasomotores. Similarmente, uma quantidade de ODV eficaz para tratar os sintomas vasomotores pode ser diferente de uma quantidade de ODV eficaz para tratar sintomas vasomotores, e tanto podem ser diferentes de quantidades para evitar ou tratar a dor. Também será apreciado que uma quantidade de ODV eficaz para tratar uma condição local (por exemplo, dor) pode ser diferente de uma quantidade de ODV eficaz para tratar uma condição onde a distribuição sistêmica de fármaco é desejada (por exemplo, sintomas vasomotores).

Além disso, quando uma combinação da presente invenção compreende ODV e outros agentes terapêuticos, a quantidade de qualquer agente individual requisitado na combinação pode ser diferente da quantida-

de requisitada daquele agente para obter somente seu efeito terapêutico. Em alguns casos, sinergias entre agentes terapêuticos usados em uma combinação podem reduzir quantidades requisitadas; em outros casos, interações inibidoras podem aumentar as quantidades requisitadas. Portanto, em geral, quantidades terapeuticamente eficazes de uma combinação de agentes podem utilizar diferentes quantidades absolutas dos agentes que constituem quantidades terapeuticamente eficazes dos agentes individuais.

Conforme usado aqui, o termo "**co-administrador**" refere-se à administração de múltiplas substâncias biologicamente ativas em um indivíduo, tanto simultaneamente como sequencialmente. O termo também refere-se à administração simultânea ou sequencial de uma única substância biologicamente ativa em um indivíduo usando diferentes vias de administração (por exemplo, oralmente e topicamente).

O termo "*cerca*" é usado aqui para significar dentro de 10%, de preferência dentro de 5%, e mais preferentemente dentro de 1% de um dado valor ou faixa. Alternativamente, o termo "*cerca*" significa dentro de um padrão aceitável de erro da média, quando considerado por uma pessoa com conhecimento comum na técnica.

O termo "**onda de calor**" até aqui foi compreendido na técnica como significando e referindo-se a um distúrbio episódico na temperatura do corpo, consistindo tipicamente de um súbito rubor da pele, usualmente acompanhado por perspiração.

Os termos "**sintomas vasomotores**", "**sintomas de instabilidade vasomotora**" e "**distúrbios vasomotores**" são empregados aqui intercambiavelmente e incluem, mas não estão limitados a, ondas de calor, insônia, distúrbios do sono, distúrbios de humor, irritabilidade, perspiração excessiva, suores noturnos, fadiga e semelhantes, causados por disfunção termorreguladora.

Conforme usado aqui, o termo "**dor**" refere-se a qualquer tipo de dor nociceptiva ou dor neuropática, seja centralizada ou localizada.

Descrição Detalhada de Certos Modalidades Preferidos

Conforme mencionado acima, a presente invenção fornece

composições tópicas compreendendo ODV, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, que pode ser útil para a prevenção, tratamento ou gerenciamento dos sintomas vasomotores e/ou dor.

I - ODV e Sais Farmaceuticamente Aceitáveis

5 Em certos modalidades, as composições tópicas da presente invenção compreendem ODV como ingrediente ativo. A base livre de ODV é um sólido incolor; sua preparação e características físico-químicas foram descritas nos pedidos de Patentes internacionais WO 00/32555 e WO 00/59851 (cada qual é anexado aqui como referência na sua totalidade).

10 ODV contém um átomo de carbono assimétrico. Concordantemente, nas composições tópicas da presente invenção, ODV pode estar presente como a mistura racêmica, como uma mistura não-equimolar das formas enantioméricas (+) e (-) de ODV, como o enantiômero estereoquimicamente puro (+) ou como o enantiômero estereoisomericamente puro (-). O
15 termo "**estereoisomericamente puro**", conforme usado aqui, refere-se a compostos que são compostos por uma proporção maior do isômero desejado do que a mistura racêmica. Um composto *estereoisomericamente puro* é de preferência preparado a partir de pelo menos 90% do isômero desejado, mais preferentemente pelo menos 95% do isômero desejado, até mais
20 preferentemente mais do que 97% do isômero desejado.

 Em certas composições tópicas da presente invenção, o ingrediente ativo é um sal de ODV farmaceuticamente aceitável. Sais preferidos para uso na preparação de composições tópicas de acordo com a presente invenção são sais ácidos de adição de ODV farmaceuticamente aceitáveis.
25 Esses sais podem ser preparados por métodos convencionais que são bastante conhecidos na técnica, por exemplo, por reação de base livre de ODV com uma quantidade equivalente de qualquer ácido que leva à formação de um sal não-tóxico. Ácidos apropriados incluem ácidos orgânicos e inorgânicos, tais como, por exemplo, ácidos acético, láctico, cítrico, cinâmico, succínico,
30 fumárico, malérico, malônico, mandélico, málico, oxálico, propiônico, clorídrico, bromídrico, fosfórico, nítrico, sulfúrico, glicólico, pirúvico, metanossulfônico, etanossulfônico, toluenossulfônico, salicílico, benzóico e semelhan-

tes.

Sais de ODV na preparação de composições tópicas da presente invenção podem ser cristalinos ou se apresentar sob a forma polimórfica ou amorfa. Hidratos bem como formas anidro dos sais também estão abrangidos pela presente invenção.

Diversos sais de ODV têm sido preparados, incluindo o fumarato Pat. U.S. Nº 4 535 186) e succinatos (Pat. U.S. Nº 6 673 838), que têm características físico-químicas (por exemplo, solubilidade, estabilidade, e hidroscopia) e características biológicas diferentes da base livre de ODV. Por exemplo, ODV succinato tem exibido solubilidade, permeabilidade e biodisponibilidade aperfeiçoadas, e verificou-se que sua administração oral resulta em uma menor incidência de náusea, vômito, diarreia, dor abdominal, dor de cabeça, mal-estar vasovagal, e/ou trismo do que na administração de venlafaxina, ODV ou outros sais de ODV.

II. Formulação de Composições Tópicas de ODV

Composições tópicas de ODV de acordo com a presente invenção podem estar na forma de preparações de dosagem líquida ou semi-sólida. Por exemplo, composições de ODV da invenção podem ser formuladas como soluções, dispersões, suspensões, emulsões, misturas, loções, linimentos, geléias, ungüentos, cremes, pastas, géis, hidrogéis, aerossóis, sprays, emplastros, bandagens, revestimentos laminados, espumas, filmes, esponjas, molhos, encharcamento, esparadrapos bioadsorvíveis, e bastões. Em certos modos de realização da presente invenção, composições de ODV são formuladas como cremes ou géis.

As composições tópicas da invenção podem ser preparadas de acordo com a prática farmacêutica geral (ver, por exemplo, "*Remington's Pharmaceutical Sciences*", E. W. Martin, 18ª Ed. 1990, Mack Publishing Co.: Easton, PA e "*Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*", 1988, J., Swarbrick, e J. C. Boylan (Eds.), Marcel Dekker, Inc: Nova Iorque, sendo que cada qual é anexado aqui como referência em sua totalidade.

Composições tópicas de ODV da presente invenção de preferência compreendem uma quantidade terapeuticamente eficaz de ODV, ou

um seu sal farmaceuticamente aceitável, e pelo menos um veículo, veículo ou excipiente fisiologicamente aceitável. Veículos, veículos e/ou excipientes apropriados para anexação em composições tópicas da presente invenção podem ser rotineiramente selecionados para um uso particular por aqueles familiarizados com a técnica. Tais veículos, veículos e excipientes incluem, mas não estão limitados a, solventes, agentes tamponadores, diluentes inertes ou preenchedores, agentes de suspensão, dispersantes ou agentes umectantes, preservantes, estabilizantes, agentes quelantes, agentes emulsificantes, agentes antiespumamento, agentes formadores de gel, pomadas, aumentadores de penetração, umectantes, emolientes, e agentes protetores da pele.

Exemplos de solventes são água ou água purificada, álcoois (por exemplo, etanol, álcool benzílico), vegetais, óleos marinhos e minerais, polietilenoglicóis, propileno glicóis, glicerol, e polialquilsiloxanas líquidas. Diluentes inertes ou preenchedores podem ser sacarose, sorbitol, açúcar, manitol, celulose microcristalina, amidos, carbonato de cálcio, cloreto de sódio, lactose, fosfato de cálcio, sulfato de cálcio, ou fosfato de sódio. Exemplos de agentes tamponadores incluem ácido cítrico, ácido acético, ácido láctico, ácido hidrogenofosfórico, dietilamina, hidróxido de sódio e ácido hidrogenofosfórico, dietilamina, hidróxido de sódio, trometano (por exemplo, cloridrato de tris(hidróximetil)aminometano). Agentes de suspensão apropriados são, por exemplo, gomas que ocorrem naturalmente (por exemplo goma acácia, arábica, xantana, e tragacanto), celuloses (por exemplo, carboximetilcelulose, hidroxietil celulose, hidróxipropil celulose, e hidroxipropilmetil celulose), alginatos e quitosanas. Exemplos de agentes dispersantes ou umectantes são fosfatídeos que ocorrem naturalmente (por exemplo, lecitina ou lecitina de soja), produtos da condensação de óxido de etileno com ácidos graxos ou com álcoois alifáticos de cadeia longa (por exemplo, estearato de polióxietileno, sorbitol monooleato de polioxietileno, e sorbitano monooleato de polioxietileno).

Conservantes podem ser adicionados a uma composição tópica da invenção para evitar contaminação microbiana que pode afetar a estabili-

dade da formulação e/ou causar infecção no paciente. Exemplos apropriados de conservantes incluem parabenos (tais como, metilparabeno, etilparabeno, propilparabeno, *p*-hidróxibenzoato parabeno, butilparabeno, isobutilparabeno e isopropilparabeno), sorbato de potássio, ácido sórbico, ácido benzoico, benzoato de metila, fenóxietanol, bronopol, bronidox, MDM hidantoína, butilcarbamato de iodo propinila, cloreto de benzalcônio, cetrimida, e álcool benzílico. Exemplos de agentes de quelação incluem sódio EDTA e ácido cítrico.

Exemplos de agentes emulsificantes são gomas que ocorrem naturalmente, fosfatídeos que ocorrem naturalmente (*por exemplo*, lecitina de sódio, derivados de monooleato de sorbitano), ésteres de sorbitano, monoglicerídeos, álcoois graxos (*por exemplo*, álcool cetílico, álcool oleílico), e ésteres de ácido graxo (*por exemplo*, triglicerídeos de ácidos graxos, cetoes-tearil sulfato de sódio). Agentes antiespumantes usualmente facilitam a preparação de composições farmacêuticas, eles dissipam espuma desestabilizando a interface ar-líquido e permitem que o líquido drene para fora de bolsos de ar. Exemplos de agentes antiespumamento incluem simeticona, dimeticona, etanol, e éter.

Exemplos de bases de gel ou agentes intensificadores da viscosidade são parafina líquida, polietileno, óleos graxos, sílica coloidal ou alumínio, glicerol, propileno glicol, carbonato de propileno, polímeros carbóxivinílicos, silicatos de magnésio-alumínio, polímeros hidrófilos (tais como, *por exemplo*, amido ou derivados de celulose), hidrocolóides intumescíveis, carrageninas, hialuronatos, alginatos, e acrilatos. Bases de ungüento apropriadas para uso nas composições da presente invenção podem ser hidrófobas ou hidrófilas, e incluem parafina, lanolina, polialquilsiloxanas líquidas, cetanol, palmitato de cetila, óleos vegetais, ésteres de sorbitano de ácidos graxos, polietileno glicóis, e produtos de condensação entre ésteres de sorbitano de ácidos graxos, óxido de etileno (*por exemplo*, monooleato de sorbitano polióxietileno), polissorbitatos, petrolato branco e cera branca.

Exemplos de umectantes são etanol, glicerina isopropanol, propileno glicol, sorbitol, ácido láctico, e uréia. Emolientes apropriados incluem

colesterol e glicerol. Exemplos de protetores de pele incluem vitamina E, alantoína, glicerina, óxido de zinco, vitaminas, e agentes protetores solares.

Alternativamente ou adicionalmente, composições tópicas de ODV da presente invenção podem compreender ainda outros tipos de excipientes, incluindo agentes espessantes, polímeros bioadesivos e agentes intensificadores da permeação.

Agentes espessantes são geralmente usados para aumentar a viscosidade e aperfeiçoar as propriedades bioadesivas das composições farmacêuticas ou cosméticas. Exemplos de agentes espessantes incluem, mas não estão limitados a, celuloses, polietileno glicol, óxido de polietileno, gomas que ocorrem naturalmente, gelatina, caraia, pectina, ácido algínico, povidona e polímeros de Carbopol®. Particularmente interessantes são os agentes espessantes com propriedades tixotrópicas (isto é, agentes cuja viscosidade é reduzida por sacudidas ou agitação). A presença de um tal agente em uma composição permite que a viscosidade da composição seja reduzida no momento da administração para facilitar sua aplicação à pele, e aumentada após a aplicação, de modo que a composição permanece no local da administração.

Polímeros bioadesivos são úteis para hidratar a pele e aumentar sua permeabilidade. Polímeros bioadesivos também podem funcionar como agentes espessantes. Exemplos de polímeros bioadesivos incluem, mas não estão limitados a, pectina, ácido algínico, quitosana, polisorbatos, poli(etilenoglicol), oligossacarídeos e polisacarídeos, ésteres de celulose, e éteres de celulose, e polímeros de celulose modificados.

Agentes intensificadores da permeação são veículos contendo agentes específicos que afetam o fornecimento de componentes ativos através da pele. Agentes intensificadores da permeação são geralmente divididos em duas classes: solventes e compostos tenso-ativos (moléculas anfifílicas). Exemplos de agente intensificadores da permeação de solvente incluem álcoois (por exemplo, álcool etílico, álcool isopropílico), dimetil formamida, dimetil acetamida, sulfóxido de dimetila, 1-dodecilazociloheptan-2-ona, N-decil-metilsulfóxido, ácido láctico, N,N-dietyl-m-toluamida, N-metil pirrolido-

na, nonano, ácido oléico, petrolato, polietileno glicol, propileno glicol, ácido salicílico, uréia, terpenos, e tricloroetanol. Agentes intensificadores da permeação tenso ativos podem ser não-iônicos, anfóteros, catiônicos, ou iônicos bipolares. Agentes tensoativos não-iônicos incluem copolímeros em bloco de poli(oxietileno)-poli(oxipropileno), comercialmente conhecidos como poloxâmeros; óleos de mamona hidrogenados etoxilados; polisorbatos, tais como Tween 20 ou Tween 80. Agentes tensoativos anfóteros incluem derivados de imidazola quaternizados, agentes tensoativos catiônicos incluem cloreto de cetipiridínio, e agentes tenso ativos iônicos bipolares incluem as betaínas e sulfo-betaínas. Outros exemplos de aumentadores de permeação apropriados incluem pentadecalactona, 2-pirrolidina, 1-dodecalazacicloheptano-2-ona, tioglicolato de cálcio, hexanol, derivados de 1,3-dioxanas (*isto é*, 1,3-dioxaciclohexanos) e 1,3-dioxalanas (*isto é*, 1,3-dioxaciclopentanos), ácido 1-N-dodecil-2-pirrolidona-5-carboxílico, ácido 2-pentil-2-oxo-pirrolidinoacético, ácido 2-dodecil-2-oxo-1-pirrolidinoacético, e ácido 1-azacicloheptano-2-ona-2-dodecilacético entre outros.

Em certas modalidades da presente invenção, composições tópicas de ODV são formuladas para fornecer um desprendimento controlada de um ou mais componentes da composição. Qualquer veículo farmacêuticamente aceitável ou formulação apropriada para administração local pode ser empregado. Exemplos de formulação de baixo desprendimento incluem pelotas revestidas, formulações de polímero (tal como vesículas ou lipossomas), micropartículas (por exemplo, microesferas ou microcápsulas).

Uma ampla variedade de materiais biodegradáveis podem ser empregados para fornecer desprendimento controlado de um ou mais componentes das composições da invenção. O material de desprendimento controlado deveria ser biocompatível e ser degradado, dissolvido ou absorvido *in situ* de uma maneira segura e farmacêuticamente aceitável, de modo que o material é removido do local da administração por processos de tecido natural e em uma quantidade de tempo apropriada (*por exemplo*, menos do que um ano, de preferência menos do que seis meses, e mais preferentemente menos do que um mês). O veículo de desprendimento controlado de-

veria não causar qualquer reação de tecido local indesejada ou sistêmica induzida ou toxidez local.

Polímeros biodegradáveis de desprendimento controlado apropriados para uso na formulação de composições tópicas da invenção podem compreender polilactídeos, poliglicolídeos, poli(lactídeos-co-glicolídeos), polianidridos, poliortoésteres, policaprolactonas, polissacarídeos, polifosfazenos, polímeros proteináceos e seus derivados solúveis (tais como gelatina de polipeptídeos sintéticos biodegradáveis, colágeno alquilado, e elastina alquilada), derivados solúveis de polissacarídeos, polipeptídeos, poliésteres e poliortoésteres.

O perfil de desprendimento farmacocinético dessas formulações pode ser de primeira ordem, zero ordem, bifásico ou multifásico, para fornecer o efeito terapêutico desejado (por exemplo, alívio da dor) pelo período de tempo desejado. Um perfil de desprendimento desejado pode ser obtido usando uma mistura de polímeros contendo diferentes taxas de desprendimento e/ou diferentes cargas percentuais de ODV, ou um seu sal farmacologicamente aceitável. Métodos para a fabricação de péletes revestidas, lipossomas, microesferas, e microcápsulas são bem conhecidos na técnica.

III - Agentes Biologicamente Ativos ou Terapêuticos Adicionais

Como já mencionado acima, composições tópicas de ODV da presente invenção podem ser usadas para tratar sintomas vasomotores e/ou dor. Em certas modalidades, ODV é combinado com um ou mais agentes adicionais farmacologicamente ativos. Mais especificamente, composições tópicas são fornecidas aqui que compreendem ODV, ou um seu sal farmacologicamente aceitável, pelo menos um veículo fisiologicamente aceitável ou excipiente, e uma quantidade terapêuticamente eficaz de pelo menos um agente farmacologicamente ativo. Quando aplicado à superfície da pele ou mucosa a ser tratada, a composição tópica age como um sistema de fornecimento para o(s) agente(s) adicional(is) que ela contém.

Em certas modalidades da invenção, o agente farmacologicamente ativo adicional tem atividade de alívio contra dor. Alternativamente ou adicionalmente, o agente farmacologicamente ativo pode aliviar um ou mais

efeitos colaterais associados com um agente para o alívio da dor contido na composição, ou pode aliviar um ou mais outros sintomas ou condições associadas com a dor ou de outro modo concernente ao indivíduo que sofre de dor ou é susceptível a dor. Em outras modalidades da invenção, o agente adicional farmacologicamente ativo é selecionado por sua capacidade de
5 diretamente ou indiretamente evitar, aliviar, ou reduzir os sintomas vasomotores.

Uma composição tópica de ODV da presente invenção pode compreender um agente adicional farmacologicamente ativo único, ou, alternativamente, ele pode compreender mais do que um agente ativo adicional.
10 Um agente farmacologicamente ativo pode exibir uma única propriedade desejável ou mais do que uma propriedade desejável. Como será apreciado por uma pessoa com conhecimento comum na técnica, uma grande variedade de composições tópicas de ODV pode ser produzida de acordo com a presente invenção. O projeto de tais composições principalmente dependerá
15 de seu(s) propósitos pretendidos, bem como do(s) efeito(s) terapêutico(s) desejado(s) da composição (*por exemplo*, atividade antiinflamatória ou anestésica).

Agentes ativos farmacologicamente apropriados para a incorporação em composições tópicas de ODV da presente invenção incluem, mas
20 não estão limitadas a, analgésicos, anestésicos, relaxantes musculares, agentes reguladores neurotransmissores, agentes nociceptivos, medicações pré-menstruais, agentes anti-menopausa, agentes antienvelhecimento, agentes antiansiolíticos, agentes para distúrbio de humor, antidepressivos,
25 agentes anti-bipolares, agentes antiesquizofrênicos, tranquilizantes, agentes soporíficos, agentes antienxaqueca, produtos para redução da temperatura da pele, agentes anticâncer, alcalóides, agentes antimetastáticos, agentes para o controle da pressão sanguínea, hormônios, esteróides, agentes anti-inflamatórios, agentes antiisquêmicos, agentes antiarrítmicos, vitaminas, mi-
30 nerais, agentes antiangiogênicos, agentes para tratamento de feridas, citocinas, fatores de crescimento, agentes anti-histamínicos, agentes antibacterianos, agentes antivirais, antibióticos, redutores de apetite, agentes

dermatológicos, tais como agentes renovadores da pele, protetores solares e emolientes, agentes de alteração da libido, laxativos, agentes antidiarréicos, agentes antipruríticos, agentes antipiréticos, agentes imunoestimuladores, e outros agentes apropriados para o tratamento profilático de doenças e condições associadas ou acompanhadas de dor e/ou inflamação. Exemplos específicos de agentes farmacologicamente ativos apropriados são fornecidos e discutidos abaixo.

Agentes para o alívio da dor

Nestas modalidades onde uma composição tópica de ODV da invenção deve ser usada para a prevenção, tratamento ou administração da dor, a composição pode ainda compreender uma quantidade terapeuticamente eficaz de pelo menos um agente para o alívio da dor.

Existem dois tipos de dor: dor nociceptiva e dor neuropática. Dor nociceptiva tem sido definida como uma resposta fisiológica apropriada para um estímulo de dor. Ela é causada por estimulação nociva de terminações nervosas periféricas (*isto é*, nociceptores), que então transmitem impulsos por vias neurais intactas para os neurônios espinhais e depois para o cérebro. Dor nociceptiva pode ocorrer como um resultado de inflamação, machucado, doença ou espasmo muscular. Dor neuropática tem sido definida como uma resposta inapropriada causada por uma lesão primária ou disfunção no sistema nervoso central. Ela é geralmente causada por dano às estruturas neurais, principalmente a nociceptores, que se tornam extremamente sensíveis e podem gerar impulsos na ausência de estímulo. Dano nociceptor pode ser devido a, por exemplo, trauma, infecção, distúrbio metabólico ou câncer. Dor neuropática é um fator principal no desenvolvimento da dor crônica, e pode estar associado com estados patológicos onde há uma redução do limiar da dor (*isto é*, alodinia), uma resposta aumentada aos estímulos nocivos (hiperalgesia), ou uma duração de resposta aumentada (dor persistente).

A presente invenção fornece composições tópicas de ODV, conforme descrito aqui, que ainda compreendem uma quantidade terapeuticamente eficaz de pelo menos um agente analgésico. Analgésicos apropriados

para incorporação em composições de ODV tópicas incluem, mas não estão limitadas a, substâncias, moléculas, agentes ou fármacos que, quando aplicados topicamente, têm um efeito analgésico temporário, anestésico, entorpecedor, paralisante, relaxante, e/ou calmante.

- 5 Analgésicos apropriados para uso na presente invenção incluem fármacos não-esteroidais, antiinflamatórios (NSAIDs). NSAIDs têm atividade analgésica, antipirética e antiinflamatória. Eles agem periféricamente para fornecer seu efeito analgésico interferindo com a síntese de prostaglandina, através da inibição da ciclooxigenase (COX). Há muitos tipos diferentes de
- 10 NSAIDs, incluindo aspirina e outros salicilatos. Exemplos incluem, mas não estão limitados a, ibuprofen, naproxen, sulindac, diclofenac, piroxicam, cetoprofen, diflunisal, nabumetona, etodolac, oxaprozina e indometacina. Aspirina age como um agente antiinflamatório quando administrado em altas doses, de modo contrário ela é apenas um analgésico como acetaminofeno.
- 15 Acetaminofeno tem efeitos analgésicos e antipiréticos similares àqueles de NSAIDs, mas não fornece um efeito antiinflamatório. Muitos NSAIDs mais potentes foram desenvolvidos nos produtos tópicos para aplicações locais em áreas doloridas do corpo.

- Analgésicos apropriados para uso na presente invenção também
- 20 incluem opióides. Conforme usado aqui, o termo "**opióide**" refere-se a quaisquer agonistas ou antagonistas de receptores opióides, como os receptores μ -, κ -, e δ -opióides e diferentes subtipos. Alguns opióides exibem uma alta afinidade a um dos receptores de opióides, enquanto outros interagem com mais do que um receptor.

- 25 Analgésicos opióides são classificados como agonistas plenos, agonistas parciais, ou agonistas-antagonistas mistos, dependendo dos receptores específicos aos quais eles estão ligados e sua atividade intrínseca naquele receptor. Agonistas plenos comumente usados incluem morfina, hidromorfona, codeína, oxycodona, hidrocodona, metadona, levarfanol e fentanila.
- 30 Esses opióides são classificados como agonistas plenos porque eles não têm um efeito teto para sua eficácia analgésica e não revertem ou antagonizam os efeitos de outros opióides dentro desta classe, se aplicados si-

multaneamente. Bupernorfina é um agonista parcial; ele tem uma eficácia intrínseca relativamente baixa nos receptores opióides em comparação a agonistas opióides plenos e mostra um efeito teto a analgesia. Agonistas-antagonistas mistos em uso clínico incluem pentazocina, tartarato de butorfanol, dezoxina e cloridrato de nalbufina. Ao contrário de agonistas plenos, esses fármacos têm um efeito analgésico teto e bloqueiam a analgesia opióide em um tipo de receptor opióide (μ) ou são neutros neste receptor enquanto ativam simultaneamente um receptor opióide diferente (κ).

Opióides que podem ser usados na prática da presente invenção incluem todos os agonistas e antagonistas com atividade semelhante a morfina; peptídeos opióides endógenos e sintéticos que ocorrem naturalmente; e opiáceos (*isto é*, fármacos que são derivados de ópio, tais como morfina, codeína e uma ampla variedade de congêneres opióides semi-sintéticos derivados desses compostos e de tebaína, outro componente do ópio).

Exemplos de opióides apropriados incluem, mas não estão limitados a, alfentanila, alilprodina, alfaprodina, amifenazola, anileridina, benzenoacetamina, benzoilhidrazona, benzilmorfina, benzitramida, norbinaltorfimina, bremazocina, buprenorfina, butorfanol, clonitazeno, codeína, ciclazocina, desomorfina, dextromoramida, dezocina, diampromida, dihidrocodeína, dihidrocodeína enol acetato, dihidromorfina, dimenoxadol, dimefep-tanol, dimetil-tiambuteno, butirato de dioxafetila, dipipanona, diprenorfina, eptazocina, etoheptazina, etilcetociclazocina, etilmetiltiambuteno, etonitaze-no, etorfina, fentanila, hidrocodona, hidromorfona, hidroxipetidina, isometa-dona, cetobemidona, levallorfan, levorfanol, lofentanila, loperamida, meperi-dina, meptazinol, metazocaína, metadona, metopon, morfina, morficeptina, mirofina, nalbufina, palmefeno, naalorfina, naltrindol, naloxona, naltrexona, narceína, nicomorfina, norlevorfanol, normetadona, normorfina, norpipanona, ópio, oxicodona, oximorfona, papaveretum, papaverina, pentazocina, fena-doxona, fenazocina, fenoperidina, piminodina, piperidina, pirtramida, prohep-tazina, promedol, propiram, propoxifeno, remifentanila, espiradolina, sufen-tanila, tilidina, trifludom e derivados ativos, pró-fármacos, análogos, sais far-maceuticamente aceitáveis, ou suas misturas.

Exemplos de peptídeos opióides apropriados incluem, mas não estão limitados a, [Leu⁵]encefalina, [Met⁵]encefalina, Dynorphin A, Dynorphin B, α -neoendorfina, β -neoendorfina, β_h -endorfina, deltorfina II, morficeptina e derivados ativos, análogos, sais farmaceuticamente aceitáveis ou suas misturas.

Visto que é conhecido que sinergia ocorre entre opióides de diferentes classes (J. U. Adams *et al.*, J. Pharmacol. Exp. Ther. 1993, 266: 1261-1267; L. He e N. M. Lee, J. Pharmacol. Exp. Ther., 1998, 285: 1181-1186; G. C. Rossi *et al.*, Brain Res., 1994, 665: 85-93), em certas modalidades as composições tópicas da presente invenção compreendem ODV ou um sal dele, conforme descrito acima e uma quantidade terapeuticamente eficaz de dois ou mais opióides analgésicos.

Opióides também são conhecidos por trabalharem em combinação com outras classes de fármacos (ver, por exemplo, U.S. Pat N^{os} 5 840.731 e 5.869.498; e WO 97/10815). Fármacos adjuvantes podem ser usados para aumentar a eficácia analgésica de opióides, tratar sintomas concorrentes que exacerbam a dor, ou fornecer analgesia independente para tipos específicos de dor. Agentes que podem ser usados como fármacos adjuvantes incluem, mas não estão limitados a, anestésicos locais, antidepressivos, anticonvulsivos, e corticoesteróides.

Anestésicos, tais como xilocaína, lidocaína ou benzocaína (ou outros fármacos tais como aqueles descritos abaixo) podem ser adicionados às composições tópicas de ODV da invenção para fornecer um alívio imediato, mas de curto prazo, da dor até que ODV e/ou outro agente analgésico presente nas composições tornem-se totalmente eficazes.

Anestésicos que são apropriados para uso na prática da presente invenção incluem bloqueadores de canal de sódio. Bloqueadores de canal de sódio evitam a geração e condução de impulsos nervosos, diminuindo ou evitando o grande aumento transiente na permeabilidade de membranas excitáveis a íons de sódio, Na⁺. Exemplos de bloqueadores de canal de sódio incluem, mas não estão limitados a, ambucaína, amolanona, amilcaína, benoxinato, benzocaína, beoticaína, bifenamina, bupivacaína, butacaína,

butamben, butanilcaína, butetamina, butoxicaína, carticaína, cloroprocaína, cocaetileno, cocaína, ciclometilcaína, dibucaína, dimetisoquina, dimetocaína, diperodona, diclonina, ecogonidina, ecogonina, etidocaína, euprocina, fenalcomina, formacaína, hexilcaína, hidróxiteteracaína, p-aminobenzoato de isobutila, leucinocaína, levoadrol, lidocaína, mepivacaína, meprilcaína, metabutoxicaína, cloreto de metila, mirtecaína, naepaína, octacaína, ortocaína, oxetazaína, parentoxicaína, fenacaína, fenol, piperocaína, piridocaína, polidocanol, pramoxina, prilocaína, procaína, propanocaína, proparacaína, propipocaína, propóxicaína, pseudococaína, pirrocaína, ropivacaína, álcool salicílico, tetracaína, tolicaína, trimecaína, zolamina, e derivados ativos, pró-fármacos, análogos, sais farmaceuticamente aceitáveis ou suas misturas.

Para aperfeiçoar a eficácia e tolerância de uma composição tópica de ODV da invenção, anestésicos locais com diferente farmacodinâmica e farmacocinética podem ser combinados na composição concordantemente, em certas modalidades a composição compreende ODV, ou um seu sal, conforme descrito acima, e uma quantidade terapeuticamente eficaz de dois ou mais agentes anestésicos. Por exemplo, uma combinação preferida de agentes anestésicos é uma mistura eutética de lidocaína e prilocaína. Outra combinação preferida é uma mistura de lidocaína e tetracaína.

Em outras modalidades da presente invenção, a composição de ODV tópica ainda compreende uma quantidade terapeuticamente eficaz de um agente que pode prolongar o efeito anestésico local e/ou aumentar a eficácia do(s) agente(s) anestésico(s) local(is) contidos na composição.

Foi mencionado (ver, por exemplo, U.S. Pat. N^{os} 5 922 340 e 6 046 187) que a co-administração de um glucocorticoesteróide pode prolongar, ou por outro lado aumentar, o efeito de anestésicos locais. Glucocorticoesteróides que podem ser usados nas composições da invenção incluem dexametazona, cortisona, hidrocortisona, prednisona, prednisolona, beclometasona, betametasona, flunisolida, fluocinolona, acetônida, fluocinonida, triamcinolona e semelhantes.

Agentes vasoconstritores que agem localmente também são conhecidos por fornecerem um aumento eficaz de anestesia local, especial-

mente quando administrados através do desprendimento controlado. Agentes vasoconstritores incluem, mas não estão limitados a, catecol aminas (*por exemplo*, epinefrina, norepinefrina e dopamina); metaraminol, fenilefrina, sumatriptan e análogos, agonistas adrenérgicos α -1 e α -2, tais como,
 5 *por exemplo*, clonidina, guanfacina, guanabenz, e dopa (*isto é*, dihidróxifenilalanina), metildopa, efedrina, anfetamina, metanfetamina, metilfenidato, etilnorepinefrina ritalina, pemolina, e outros agentes simpatomiméticos.

Outros fármacos adjuvantes que podem ser usados na presente invenção incluem antagonistas receptores de D-aspartato de N-metila ("NMDA") (tais como cetaminas), que são conhecidos por terem propriedades anestésicas locais. Além de cetaminas, antagonistas de receptor de NMDA
 10 incluem dextro-metorfan, dextrorfan, piroloquinolina quinona, ácido cis-4-(fosfonometil)-2-piperidina carboxílico, MK801, e memantina.

Agentes Antiinflamatórios

15 Inflamação é uma consequência natural de danos em tecidos adultos e a tentativa inicial do corpo de tratar a si próprio. Enquanto a resposta inflamatória é essencial para curar, uma inflamação prolongada, grave, pode perpetuar a dor. A presente invenção fornece composições tópicas de ODV, conforme descrito aqui, que ainda compreende uma quantidade tera-
 20 peuticamente eficaz de pelo menos um agente antiinflamatório. Agentes antiinflamatórios apropriados para uso na presente invenção são substâncias, moléculas ou fármacos, que, quando aplicados topicamente, têm uma atividade anti-inflamatória (isto é, elas podem evitar ou reduzir a duração e/ou gravidade da inflamação; evitar ou reduzir os danos de células ou danos nos
 25 tecidos causados por inflamação; e/ou fornecer um alívio de pelo menos uma da manifestação da inflamação, tal como eritema, inchaço, isquemia do tecido, coceira, fervura e semelhantes).

Agentes antiinflamatórios apropriados para uso na presente invenção podem ser selecionados de uma ampla variedade de agentes esteroidais e não-esteroidais antiinflamatórios.
 30

Exemplos de NSAIDs podem ser encontrados acima. Exemplos de agentes antiinflamatórios esteroidais incluem, mas não estão limitados a

dipropionato de aclometasona, flunisolida, fluticasona, budesonida, triamcinolona, triamcinolína acetona, dipropionato de beclometasona, valerato de beclometasona, dipropionato de beclometasona, hidrocortisona, cortisona, dexametasona, furoato de mometasona, prednisona, aceponato de metil-prednisolona, e prednisolona. Esteróides são formas sintéticas de hormônios que ocorrem naturalmente pelas glândulas adrenais. Eles podem fornecer redução rápida e poderosa da dor e inflamação interrompendo a produção de prostaglandinas. A administração tópica de esteróides evita os efeitos colaterais que são geralmente associados com sua administração sistêmica, incluindo elevações de açúcar no sangue, hipertensão, osteoporose, e ganho de peso.

Alternativamente ou adicionalmente, agentes antiinflamatórios podem ser selecionados de uma ampla variedade de substâncias, moléculas, e fármacos exibindo atividade antioxidante. Antioxidantes são agentes que podem evitar ou reduzir danos oxidativos causados a tecidos por processos inflamatórios que envolvem a produção de espécies reativas a oxigênio (ROS). Antioxidantes apropriados para incorporação em composições tópicas de ODV da presente invenção são substâncias, moléculas, ou fármacos que podem evitar, inibir ou suprimir danos biológicos associados com espécies reativas a oxigênio. Esses incluem agentes que podem capturar ROS; agentes que podem limitar a produção de ROS por neutrófilos ativados ou macrófagos, por exemplo, inibindo a explosão respiratória; agentes que podem reduzir o número de neutrófilos ou macrófagos atraídos ao local da inflamação; e agentes que efetuam sua atividade antioxidante por quaisquer combinações desses mecanismos de ação.

Exemplos de antioxidantes apropriados incluem, mas não estão limitados a, vitamina A (retinal), vitamina B (3,4-didehidroretinol), vitamina C (ácido D-ascórbico, ácido L-ascórbico), α -caroteno, β -caroteno, γ -tocoferol, δ -tocoferol, tocoquinona, tocotrienol, hidróxianisol butilado, cisteína, e derivados ativos, análogos, precursores, pró-fármacos, sais ou misturas deles farmacologicamente aceitáveis.

Uma composição tópica de ODV anti-inflamatória da invenção

pode ainda compreender um agente antipruriginoso tópico, tal como mentol, e/ou um descongestionante, tal como óleo de eucaliptol.

Agentes Anti-Câncer

Como já mencionado acima, câncer está comumente associado a dor. Concordantemente, a presente invenção fornece composições tópicas de ODV compreendendo ainda uma quantidade terapeuticamente eficaz de pelo menos um agente anti-câncer quimioterápico. Essas composições da invenção podem, por exemplo, ser aplicadas a um local cirúrgico do qual um tumor foi extraído para aliviar a dor e evitar o re-crescimento de quaisquer células tumorais, depois do fechamento da ferida cirúrgica.

O fornecimento regional de agentes anti-câncer não é um conceito novo. Seguindo o reconhecimento nos anos 1950 de que fármacos de alquilação citotóxicos poderiam causar a retração de tumores em indivíduos com câncer de ovário avançado, esses agentes têm sido diretamente instilados na cavidade peritoneal em um esforço para tratar a malignidade (A. S. Weisberger *et al.*, JAMA, 1955, 159: 1701-1707). Desde que então, diferentes estratégias terapêuticas, têm sido avaliadas, incluindo a administração intratecal de metotrexato no tratamento e prevenção de leucemia meningeal (W. A. Bleyer, Natl. Cancer Inst. Monogr., 1977, 46: 171-178), tratamento intravesical de câncer de bexiga superficial (H. C. Jones *et al.*, Lancet, 1961, 2: 615-618), e a administração direta de fármacos nos vasos sangüíneos alimentando um câncer tumoral localizado (D. B. Calvo *et al.*, Cancer, 1980, 45: 1278-1283). Uma vantagem do fornecimento local de agentes antineoplásticos é a possibilidade de aumentar as concentrações de fármacos no local do tumor enquanto se limita a toxicidade sistêmica.

Agentes anticâncer quimioterápicos apropriados para incorporação em composições tópicas ODV da presente invenção são substâncias, moléculas, ou fármacos que, quando aplicados localmente, podem evitar ou reduzir a proliferação celular de câncer, destruir células cancerígenas, e/ou evitar ou reduzir a metástase.

Exemplos de agentes anticancerígenos quimioterápicos incluem, mas não são limitados a, alitretinoína, altretamina, bexaroteno, capecitabina,

carmustina com Polifeprosan 20 Implant (Gliadel Wafer), cisplatina, citarabina lipossomal (depoCyt), ciclofosfamida, daunorubicina lipossomal, docetaxel, doxorubicina lipossomal, epirubina, fosfato de etoposida, 5-fluoruracila, gencitabina, gentuzumab-ozobamicina, mesilato de imatinib (Gleevec), irinotecan, oxaliplatina, levamisol, navelbina, mitoguazona, mitomicina, mitoxantrona, paclitaxel, temozolamida, topotecan, triapina, trimetrexato, somatulina, valrubicina e vinblastina.

Outros Agentes Farmacologicamente Ativos

Como já mencionado acima, as composições tópicas de ODV da invenção podem ser usadas para a prevenção, tratamento ou administração de sintomas vasomotores.

Sintomas vasomotores (VMS), que incluem ondas de calor e suores noturnos, são os sintomas mais comumente associados à menopausa, ocorrendo em 60% a 80% de todas as mulheres seguindo a menopausa natural, ou quimicamente ou cirurgicamente induzida (H. L. Judd *et al.*, Obstet. Gynecol., 1981, 58: 267-275). Uma onda de calor é caracterizada por uma resposta à dissipação de calor que consiste no aparecimento de um suor repentino na face, pescoço e peito, bem como a retirada da vasodilatação periférica (R.R. Freedman, Am. J. Human Biol., 2001, 13: 453-464). Ondas de calor podem durar até 30 minutos e variar na sua frequência de diversas vezes em uma semana até múltiplas ocorrências por dia. Comumente enjôo, palpitações e diaforese acompanham tais episódios, que podem levar à interrupção do sono e interferir na qualidade de vida. Sintomas vasomotores são comumente ainda mais graves em mulheres tratadas contra câncer de mama, em particular, naqueles pacientes aos quais são administrados fármacos antiestrogênio (androgênio) tamoxifeno. Homens também experimentam ondas de calor após a retirada do hormônio esteroide (androgênio), em casos associado à idade, o androgênio declina bem como, em casos extremos, de privação de hormônio associado ao tratamento para câncer de próstata (H.H. Berendsen *et al.*, Eur. J. Pharmacol., 2001, 419: 47-54). Um terço desses pacientes com câncer de próstata experimentam sintomas persistentes e freqüentes, graves o suficiente para causar desconforto significativo e

inconveniência.

Nessas modalidades onde composições de ODV tópicas da presente invenção devem ser usadas para a prevenção, tratamento ou administração de sintomas vasomotores ou instabilidade vasomotora, a composição
5 ainda pode compreender uma quantidade terapeuticamente eficaz de pelo menos um agente farmacologicamente ativo selecionado por sua capacidade de evitar, reduzir ou aliviar um ou mais sintomas vasomotores. Alternativamente ou adicionalmente, um agente farmacologicamente ativo pode ser selecionado por sua capacidade de relevar um ou mais outros sintomas ou
10 condições associadas à VMS ou, de outro modo, que diz respeito ao indivíduo que sofre de VMS.

Os tratamentos mais comumente usados para ondas de calor são a terapia de substituição de hormônio (HRT; estrogênio e progesterona) e a terapia de substituição de estrogênio (ERT). Concordantemente, em certos modalidades, as composições tópicas de ODV da presente invenção
15 compreendem ainda uma quantidade terapeuticamente eficaz de pelo menos um hormônio conhecido como sendo útil na administração dos sintomas vasomotores. Hormônios apropriados incluem estrogênios, progestinas, e androgênios.

20 O termo "**estrogênio**", conforme usado aqui, refere-se a qualquer substância, natural ou sintética, que exerce uma ação biológica ou farmacológica primariamente ligando-o a receptores de estrogênio. Exemplos de estrogênios apropriados incluem, mas não estão limitados a, 17- β -estradiol, 17- α -estradiol, estriol, estrona, e fitoestrogênio. Essas substâncias
25 podem ser derivadas ou modificadas para formar, por exemplo, estrogênios conjugados, estrogênios esterificados, etinil estradiol, etc. Também são apropriados moduladores de receptores de estrogênio seletivos, tais como raloxifeno e semelhantes. Hormônios estrogênicos incorporados na composição tópica de ODV da invenção podem estar presentes como sais (*por exemplo*
30 *estrogênio sulfato de sódio*), isômeros ou pró-fármacos. Exemplos de fitoestrogênios (isto é, estrogênios derivados de plantas) incluem isoflavonas, tais como genisterína, diaszeína e equol.

O termo "**progestina**", conforme usado aqui, refere-se a qualquer substância, natural ou sintética, que exerce uma ação biológica ou farmacológica primariamente ligando a receptores de progestina. Exemplos de progestinas apropriadas para uso em composições tópicas de ODV da presente invenção incluem, mas não estão limitadas a, progesterona, medróxi-acetato de progesterona, noretindrona, e acetato de noretindrona, seus ésteres, derivados, pró-fármacos e isômeros.

O termo "androgênio", conforme usado aqui, refere-se a um esteróide, natural ou sintético, que exerce sua ação biológica ou farmacológica primariamente ligando a receptores de androgênio. Exemplos de androgênios apropriados para incorporação nas composições da invenção incluem, mas não estão limitadas a testosterona, metiltestosterona, androestenodiona, adrenosterona, desidroepiandroesterona, oximetolona, fluoximesterona, metandrostenolona, testolactona, pregnenolona, 17 α -metilnortestosterona, noretandrolona, dihidrotestosterona, danazol, androsterona, nandrolona, estanozolol, etilestrenol, oxandrolona, bolasterona, mesterolona, propionato de testosterona, cipionato, fenilacetato de testosterona, e enantato de testosterona, acetato de testosterona, buclato de testosterona, heptanoato de testosterona, decanoato de testosterona, caprato de testosterona, isocaprato de testosterona, bem como seus ésteres, derivados, pró-fármacos e isômeros.

Apesar dos tratamentos hormonais serem muito eficazes para aliviar VMS, eles não são apropriados para todos os pacientes. Em particular, a terapia hormonal usualmente não é recomendada para pacientes com ou em risco de cânceres hormonalmente sensíveis (*por exemplo*, câncer de mama ou de próstata). Além disso, pacientes com história de coágulos ou enxaquecas graves são avessos a se submeter a uma terapia hormonal, porque podem emergir outros efeitos colaterais mediados por estrogênio (*por exemplo*, câncer de útero, sangramento vaginal, e trombose venosa).

Concordantemente, em certas modalidades da presente invenção, composições tópicas de ODV usadas para o tratamento de sintomas vasomotores ainda compreendem um ou mais agentes não-hormonais farmacologicamen-

te ativos. Exemplos de agentes não-hormonais apropriados incluem, mas não estão limitados, a esteróides, agonistas α -adrenérgicos, e bloqueadores- β . Exemplos específicos incluem bellargal (*i. e.*, uma combinação de fenobarbital, ergotamina, e belladonna; T. B. Lebherz, *Obstet. Gynecol.*, 1969, 33: 795-799), clonidina (R. M. Goldberg *et al.*, *J. Clin. Onc.*, 1994, 12: 155-158; C. L. Loprinzina *et al.*, *J. Urol.*, 1994, 151: 634-636), mirtazapina (M. D. Waldinger *et al.*, *Maturitas*, 2000, 36: 165-168), trazadona (F. Pansini *et al.*, *Clin. Exp. Obstet. Gynecol.*, 1995, 22: 341-344), gabapentina (T. J. Guttuso, *Neurology*, 2000, 54: 2161-2163), veralipride (A. David, *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1988, 158:1107-1115; P. Vercellini *et al.*, *Gynecol. Obstet. Invest.*, 1992, 34: 102-104), metildopa (M. G. Hammond, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1984, 58: 1158-1160; O. Andersen, *Acta Obstet. Gynecol. Scand.*, 1986, 65: 405-409; B. I. Nesheim, *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 1981, 20: 413-416), bromocriptina (B. Scoccia *et al.*, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1988, 66: 868-871), e domperidona (L. Zichella *et al.*, *Maturitas*, 1986, 8: 229-237).

Outros compostos farmacologicamente ativos e substâncias apropriadas para incorporação em composições tópicas de ODV da presente invenção podem ser encontrados em "*Physicians' Desk Reference*", 55ª edição, 2001 Medical Economics Co., Inc.: Montvale, NJ, que é incorporado aqui como referência na sua totalidade. Para a maioria ou todos esses agentes, dosagens e regimes eficazes recomendados são conhecidos na técnica.

IV - Usos das Composições Tópicas de ODV

De acordo com a presente invenção, composições tópicas de ODV são úteis para o tratamento de uma variedade de doenças, distúrbios ou condições. Em particular, as composições da invenção podem ser usadas para a prevenção, tratamento ou administração de sintomas vasomotores (VMS) e/ou dor.

Em certas modalidades, uma composição tópica de ODV da invenção é empregada para tratar pacientes mulheres que experimentam instabilidade vasomotora associada tanto com menopausa natural, resultando do declínio da função ovariana relativa à idade, ou menopausa secundária, induzida artificialmente por uma ovariectomia, tratamento de câncer de ma-

ma, radiação por raio X, etc. Em outras modalidades, uma composição tópica de ODV da invenção é empregada para tratar pacientes masculinos que experimentam sintomas vasomotores associados tanto com o declínio de androgênio relativo à idade, ou privação de hormônio resultante de tratamento para câncer de próstata. Ainda em outras modalidades, uma composição
5 tópica de ODV da invenção é empregada para tratar qualquer indivíduo do sexo masculino ou feminino experimentando VMS não associado com menopausa ou declínio de androgênio.

Alternativamente ou adicionalmente, composições tópicas de
10 ODV da presente invenção podem ser usadas para tratar qualquer variedade de diferentes tipos de dor experimentadas por mamíferos, incluindo humanos. Por exemplo, as composições da invenção podem ser empregadas para tratar dor aguda (de curta duração) ou dor crônica (recorrente regularmente ou persistente), tanto centralizada quanto periférica.

15 Exemplos de dor aguda ou crônica que podem ser tratados de acordo com os métodos da presente invenção incluem dor inflamatória, dor musculoesquelética, dor óssea, dor lombossacral, dor no pescoço ou na parte superior das costas, dor visceral, dor somática, dor neuropática, dor de câncer, dor causada por machucado ou cirurgia, tal como dor de queimaduras,
20 ou dores de cabeça tais como enxaquecas, ou dores de cabeça por tensão, ou combinações dessas dores. Um especialista na técnica reconhecerá que esses diferentes tipos de dor podem se sobrepor uns aos outros. Por exemplo, uma dor causada por inflamação também pode ser de natureza visceral ou musculoesquelética.

25 Em certas modalidades, composições tópicas de ODV da presente invenção são usadas para tratar ou evitar dores relacionadas a ou induzidas por quaisquer uma das seguintes doenças, trauma ou condições: condições neuropáticas gerais, tais como neuropatia periférica, dor fantasma, reflexo-simpática, distrofia, causalgia, seringomelia, e dor na cicatriz;
30 neuralgias específicas em qualquer local do corpo, dor nas costas, neuropatia diabética, neuropatia alcoólica, neuropatia metabólica; neuropatia inflamatória; neuropatia induzida por quimioterapia, neuralgias herpéticas, ondo-

talgia traumática; odontalgia endodôntica; síndrome de abertura torácica; radiculopatias cervicais, torácicas ou lombares com compressão do nervo; câncer com invasão do nervo; lesões traumáticas com laceração; dor de mastectomia, toracotomia; lesão na medula espinhal; derrame; compressão
 5 do nervo cutâneo- abdominal; tumores de tecidos neurais; aracnoidite; dor do coto; fibromialgia; estiramentos regionais ou entorces; dor miofascial; artropatia psoriática; poliarterite nodosa; osteomielite; queimaduras envolvendo lesões do nervo; síndromes da dor relacionadas à AIDS; distúrbios do tecido conectivo, tais como lupus sistêmico eritematose, esclerose sistêmica,
 10 polimiosite, e dermatomiosite; e condições inflamatórias, tais como inflamação aguda (por exemplo, trauma, cirurgia e infecção) ou inflamação crônica (por exemplo, artrite e gota).

Como será apreciado por um especialista na técnica, as composições da presente invenção podem ser administradas sozinhas, ou alternativamente elas podem ser administradas serialmente ou em combinação
 15 com terapêuticos convencionais ou regimes terapêuticos usados no tratamento de sintomas vasomotores ou dor.

V- Dosagem, Administração e Embalagem

Uma composição da presente invenção pode ser aplicada a uma
 20 pele ou superfície da mucosa adjacente a uma área do corpo a ser tratada (por exemplo, uma área experimentando dor) para fornecimento local da composição de ODV e absorção mínima do(s) ingrediente(s) ativo(s) da composição no fluxo sangüíneo do indivíduo (*por exemplo* para evitar ou reduzir o efeito sistêmico). Alternativamente, a administração tópica de uma
 25 composição da presente invenção pode resultar na absorção de pelo menos um ingrediente ativo na composição de ODV no fluxo sangüíneo do paciente para distribuição sistêmica de fármaco.

Dosagem

Administração de uma composição de ODV tópica da presente
 30 invenção estará em uma dosagem tal que a quantidade de ODV (ou seu sal farmaceuticamente aceitável) fornecida é eficaz para o propósito pretendido (*por exemplo* prevenção, redução ou alívio da dor, ou sintomas de alívio va-

somotor). Como será verificado por um especialista na técnica, a dosagem dependerá da natureza da condição a ser tratada (sintomas vasomotores ou dor), a gravidade da condição, a idade, peso e condição geral de saúde do paciente, bem como da potência, biodisponibilidade, e vida útil *in vivo* dos componentes da composição tópica da invenção utilizada. Esses fatores são prontamente determináveis pelo clínico responsável no curso da terapia. Alternativamente ou adicionalmente, a dosagem a ser administrada pode ser determinada a partir de estudos usando modelos animais para o tipo particular da condição a ser tratada, e/ou dos dados dos animais ou seres humanos obtidos de agentes que, é do conhecimento, exibem atividades farmacológicas similares. A dose total requisitada para cada tratamento pode ser administrada por múltiplas doses ou uma dose única. Os ajustes da dose para se conseguir a eficácia máxima baseado nesses ou outros métodos, são bastante conhecidos na técnica e estão dentro das capacidades de clínicos treinados. À medida que estudos são conduzidos, emergirá maior informação acerca dos níveis de dosagem apropriados e da duração do tratamento dos sintomas vasomotores, dos diferentes tipos de dor, e outras condições que podem se beneficiar da administração das composições tópicas da invenção.

Em certas modalidades, a composição é formulada tal que uma dose unitária contem cerca de 5 mg até cerca de 500 mg de ODV, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, onde a quantidade da dose é calculada baseada na quantidade de base livre de ODV. Por exemplo, a dose unitária pode estar na faixa de cerca de 25 mg até cerca de 250 mg ou cerca de 50 mg até cerca de 200 mg, ou cerca de 100 mg de ODV ou seu sal, conforme calculado baseado na quantidade de base livre de ODV.

A quantidade de agentes farmacologicamente ativos adicionais (por exemplo, agentes analgésicos ou antiinflamatórios) presentes em uma composição de ODV tópica da presente invenção pode variar dependendo da dosagem recomendada ou permitida para o agente particular, bem como do tipo de condição tratada e da presença e natureza de outros ingredientes ativos na composição. Em geral, a quantidade de um ingrediente farmacolo-

gicamente ativo presente em uma composição da invenção ou uma dose unitária da composição da invenção é a dosagem comum requisitada para se obter o resultado desejado por administração local. Tais dosagens tanto são conhecidas ou prontamente determinadas pelos especialistas nas técnicas farmacêuticas e/ou médicas.

Administração

O modo de administração de uma composição de ODV da invenção dependerá principalmente da forma de preparação escolhida. Por exemplo, géis, loções, cremes, e ungüentos podem ser manualmente aplicados ou borrifados (tanto com uma bomba manualmente ativada ou com o auxílio de um agente propulsor farmacêuticamente aceitável apropriado) na área da superfície a ser tratada. Alternativamente, uma escova, seringa, espátula ou um recipiente especificamente projetado (tal como tubo com uma ponta estreita) pode ser usado para aplicar a composição da invenção (por exemplo, no caso do tratamento da dor resultando de uma ferida). A aplicação da composição pode ser executada por um profissional médico ou pelo paciente. Em certas modalidades, para o máximo de eficácia e absorção aumentada, a área à qual a composição deve ser administrada é primeiro limpa usando-se, por exemplo, um adstringente tal como um antisséptico comercial padrão ou álcool.

Em certas modalidades, a administração de uma composição de ODV tópica da presente invenção a uma área de superfície da mucosa é seguida de aplicação de um curativo ou bandagem para cobrir e proteger a área (por exemplo, no caso de uma ferida cirúrgica ou de outros tipos de ferida), ou para aumentar a penetração da composição. O termo "curativo", conforme usado aqui, refere-se a qualquer revestimento projetado para proteger a área da pele. O termo inclui revestimentos porosos e não-porosos, revestimentos tecidos e não-tecidos, revestimentos absorventes e revestimentos oclusivos. Em alguns modalidades, administração de uma composição tópica de ODV a uma ferida aberta é seguida pelo uso de suturas, grampos, fitas adesivas, ou tecidos adesivos para fechar a ferida e segurar o tecido durante o processo de cura. Alternativamente, uma composição de

ODV tópica pode ser aplicada após o fechamento de uma ferida.

- Ainda em outras modalidades, os componentes da composição que estão em recipientes separados são misturados antes da aplicação à superfície da pele. Ainda em outras modalidades, os componentes da composição que estão em recipientes separados são aplicados sucessivamente à pele ou superfície da mucosa a ser tratada.

Embalagem

- Em certas modalidades, as composições tópicas da presente invenção são embaladas como estojos. Um estojo de acordo com a presente invenção pode compreender um recipiente (por exemplo, um jarro, tubo, ou outro tipo de recipiente) compreendendo a composição e instruções para uso da composição para o tratamento de sintomas vasomotores e/ou dor. Alternativamente, o estojo pode compreender um recipiente contendo uma composição da presente invenção, e pelo menos um curativo, onde o curativo deve ser aplicado para cobrir a área seguindo a administração local da composição. Em certas modalidades, agentes farmacologicamente ativos podem ser anexados ao curativo ou revestidos no curativo. A incorporação de agentes farmacologicamente ativos em um curativo ou revestimento de um curativo com agentes farmacologicamente ativos pode ser executada por qualquer método apropriado (por exemplo, por imersão do curativo, ou borramento do curativo com uma solução ou dispersão do(s) agente(s), ou por aplicação do(s) agente(s) na forma de um pó ao curativo). Alternativamente, um estojo de acordo com a presente invenção pode compreender dois recipientes separados, o primeiro recipiente compreendendo a composição da invenção ou alguns componentes da composição da invenção misturados com um ou mais veículos ou excipientes fisiologicamente aceitáveis, e o segundo recipiente compreendendo outros componentes da composição e/ou um meio apropriado pretendido para ser adicionado ao primeiro recipiente antes do uso para se obter uma composição pronta-para-uso.

- Outras modalidades da invenção ficarão claras para aqueles com conhecimento na técnica, a partir de uma consideração do memorial descritivo da invenção ou da prática da invenção divulgada aqui. Pretende-

se que o memorial descritivo da invenção e os exemplos sejam considerados somente como exemplos, com o verdadeiro âmbito da invenção sendo indicado pelas seguintes reivindicações.

REIVINDICAÇÕES

1. Composição tópica compreendendo uma quantidade terapêuticamente eficaz de ODV, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, e pelo menos um veículo fisiologicamente aceitável ou excipiente.
- 5 2. Composição tópica de acordo com a invenção 1, na qual a composição é a formulação selecionada do grupo que consiste em ungüento, creme, loção, pasta, gel, spray, aerosol, e óleo.
3. Composição tópica de acordo com a reivindicação 1, na qual a composição é um creme ou um gel.
- 10 4. Composição tópica de quaisquer das reivindicações de 1 até 3, nas quais pelo menos um veículo fisiologicamente aceitável ou excipiente é selecionado do grupo que consiste em trometano etanol, polietileno glicol, glicerina, propileno glicol, acrilatos, carbopol, água purificada, álcool benzílico, álcool cetílico, ácido cítrico, monoglicerídeos, diglicerídeos, triglicerídeos, 15 álcool oleílico, cetoestearilsulfato de sódio, hidróxido de sódio, álcool estearílico, petrolato branco, óleo mineral, carbonato de propileno, cera branca, parafina, e quaisquer combinações deles.
5. Composição tópica de acordo com quaisquer das reivindicações de 1 até 4, compreendendo ainda pelo menos um aumentador de absorção.
- 20 6. Composição tópica de acordo com a reivindicação 5, na qual pelo menos um aumentador de absorção é selecionado do grupo que consiste de pentadecalactona, 1,3-dioxalanas, 1,3-dioxanas, e qualquer combinação deles.
- 25 7. Composição tópica de quaisquer das reivindicações de 1 até 6, compreendendo ainda uma quantidade terapêuticamente eficaz de pelo menos um agente farmacologicamente ativo.
8. Composição tópica de acordo com a reivindicação 7, onde pelo menos um agente farmacologicamente ativo é selecionado do grupo 30 que consiste de analgésicos, anestésicos, relaxantes musculares, agentes de regulação neurotransmissora, agentes nocicepticos, medicações pré-menstruais, agentes antimenopausa, agentes antiidade, agentes anti-

ansiolíticos, agentes para distúrbio de humor, antidepressivos, agentes anti-bipolares, agentes antiesquizofrênicos, tranquilizantes, agentes soporíficos, agentes antienxaqueca, produtos para redução da temperatura da pele, agentes anticancerígenos, alcalóides, agentes antiisquêmicos, agentes antiar-
5 rítmicos, vitaminas, minerais, agentes antiangiogênicos, agentes para a cura de feridas, citoquinas, fatores do crescimento, agentes anti-histamínicos, agente antibacterianos, agentes antivirais, antibióticos, agentes inibidores de apetite, agentes dermatológicos, tais como agentes para renovação da pele, loções solares e emolientes, agentes para alteração da libido, laxativos, a-
10 gentes antidiarréicos, agentes antipruriginosos, agentes antipiréticos, agentes imunoestimuladores, agentes apropriados para o tratamento de doenças profiláticas e condições associadas ou acompanhadas de dor e inflamação e quaisquer de suas combinações.

9. Composição tópica de quaisquer das reivindicações de 1 até
15 8, onde a quantidade terapeuticamente eficaz de ODV, ou um seu sal farmacologicamente aceitável, está entre cerca de 5 mg e cerca de 500 mg, entre cerca de 25 mg e cerca de 250 mg, ou entre cerca de 50 mg e cerca de 200 mg, onde a quantidade é calculada baseada na quantidade de base livre de ODV.

20 10. Composição tópica de quaisquer das reivindicações de 1 até 8, onde a quantidade terapeuticamente eficaz de ODV, ou um seu sal farmacologicamente aceitável, é de cerca de 100 mg, onde a quantidade é calculada baseada na quantidade de base livre de ODV.

25 11. Método de tratamento dos sintomas vasomotores em um indivíduo, o método compreendendo a administração ao indivíduo de uma composição como definida em quaisquer das reivindicações de 1 até 7.

12. Método de acordo com a reivindicação 11, onde os sintomas vasomotores incluem ondas de calor.

30 13. Método de acordo com a reivindicação 12, onde a administração da composição ao indivíduo compreende a aplicação da composição a uma ou mais áreas de superfície da pele do corpo do indivíduo que experimenta ondas de calor.

14. Método de acordo com a reivindicação 12, onde o indivíduo é humano.

15. Método de acordo com a reivindicação 14, onde o indivíduo é um paciente do sexo feminino, e os sintomas vasomotores estão associados com menopausa natural, menopausa quimicamente induzida, ou menopausa cirurgicamente induzida.

16. Método de acordo com a reivindicação 14, onde o indivíduo é um paciente do sexo feminino que está recebendo ou recebeu um tratamento de câncer de mama.

17. Método de acordo com a reivindicação 16, caracterizado pelo fato do tratamento do câncer de mama compreender a administração de tamoxifeno.

18. Método de acordo com a reivindicação 14, onde o indivíduo é um paciente do sexo masculino que é naturalmente, quimicamente ou cirurgicamente andropausal.

19. Método de acordo com a reivindicação 18, onde o paciente do sexo masculino é ou tem sido tratado contra câncer de próstata.

20. Método para o tratamento da dor em um indivíduo, o método compreendendo a administração ao indivíduo de uma quantidade terapêuticamente eficaz da composição como definida em quaisquer das reivindicações de 1 até 10.

21. Método de acordo com a reivindicação 20, no qual a administração da composição ao indivíduo compreende a aplicação de uma quantidade terapêuticamente eficaz da composição a uma ou mais áreas do corpo do indivíduo que experimenta dor.

22. Método de acordo com a reivindicação 21, onde a dor experimentada pelo indivíduo é dor nociceptiva.

23. Método de acordo com a reivindicação 21, onde a dor experimentada pelo indivíduo é uma dor neuropática.

24. Método de acordo com quaisquer das reivindicações de 21 até 23, onde o indivíduo é ser humano.

25. Uso de ODV, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, e

de pelo menos um veículo ou excipiente fisiologicamente aceitável na preparação de uma composição tópica para tratamento de sintomas vasomotores ou dor em um indivíduo.

RESUMO

Patente de Invenção: **"FORMULAÇÕES TÓPICAS CONTENDO O-DESMETIL VENLAFAXINA (ODV) OU SEUS SAIS"**.

A presente invenção fornece composições tópicas compreendendo O-desmetilvenlafaxina (ODV), um inibidor de recaptação seletiva de serotonina e norepinefrina, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável. Em certas modalidades, as formulações da invenção contêm um ou mais intensificadores de absorção percutânea/permucosal. Também são fornecidos métodos de preparação e uso dessas composições para o tratamento de várias doenças ou condições, tais como sintomas vasomotores e dor.