

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

(22) Data de pedido: 2008.02.15	(73) Titular(es): RB PHARMACEUTICALS LIMITED 103-105 BATH ROAD, SLOUGH BERKSHIRE, SL1 3UH GB
(30) Prioridade(s): 2007.03.01 GB 0703966	
(43) Data de publicação do pedido: 2009.12.02	
(45) Data e BPI da concessão: 2014.04.09 131/2014	(72) Inventor(es): CHRISTOPHER BOURNE CHAPLEO GB NEIL HYDE GB
	(74) Mandatário: MANUEL ANTÓNIO DURÃES DA CONCEIÇÃO ROCHA AV LIBERDADE, Nº. 69 - 3º D 1250-148 LISBOA PT

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

(57) Resumo:

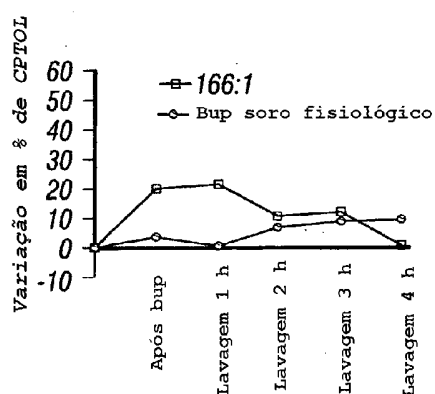
UMA COMPOSIÇÃO ANALGÉSICA, NUMA FORMA DE DOSAGEM UNITÁRIA PARENTÉRICA OU NUMA FORMA DE DOSAGEM UNITÁRIA ADEQUADA PARA ADMINISTRAÇÃO ATRAVÉS DA DERME OU DA MUCOSA, COMPREENDE BUPRENORFINA E UMA QUANTIDADE DE NALTREXONA TAL QUE A RAZÃO EM PESO DE BUPRENORFINA PARA NALTREXONA PROVIDENCIADA OU QUE ATINGE O PLASMA DE UM PACIENTE ESTÁ NO INTERVALO DE 100:1 ATÉ 5000:1. A AÇÃO ANALGÉSICA DA BUPRENORFINA É POTENCIADA PELA BAIXA DOSE DE NALTREXONA. SÃO TAMBÉM PROVIDENCIADOS UM MÉTODO DE TRATAMENTO DA DOR E A UTILIZAÇÃO DE BUPRENORFINA E NALTREXONA PARA O FABRICO DE UM MEDICAMENTO.

RESUMO

"COMPOSIÇÕES MEDICINAIS MELHORADAS QUE COMPREENDEM BUPRENORFINA E A NALTREXONA"

Uma composição analgésica, numa forma de dosagem unitária parentérica ou numa forma de dosagem unitária adequada para administração através da derme ou da mucosa, compreende buprenorfina e uma quantidade de naltrexona tal que a razão em peso de buprenorfina para naltrexona providenciada ou que atinge o plasma de um paciente está no intervalo de 100:1 até 5000:1. A ação analgésica da buprenorfina é potenciada pela baixa dose de naltrexona. São também providenciados um método de tratamento da dor e a utilização de buprenorfina e naltrexona para o fabrico de um medicamento.

FIG. 3



DESCRIÇÃO

"COMPOSIÇÕES MEDICINAIS MELHORADAS QUE COMPREENDEM BUPRENORFINA E A NALTREXONA"

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

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

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

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

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

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

Outra abordagem é a coadministração de um agonista de opióide e doses baixas de um antagonista de opióides. Um tal antagonista, é a naltrexona (Designação Comum Internacional para 1-N-ciclopropilmetil-14-hidroxinordihidromorfinona), que é um antagonista opiáceo puro. A naltrexona é também conhecida para administração

oral (50 mg/dia) como um fármaco de manutenção para dependentes de opiáceos para bloquear os efeitos de opiáceos autoadministrados e contribuir para a extinção da ânsia de consumir droga.

Em GB 2167663A é revelada uma composição analgésica na forma parentérica ou sublingual que compreende uma dose ativa de buprenorfina e uma quantidade de naltrexona suficiente para provar aversivas a um adicto de narcóticos por administração parentérica mas insuficiente para comprometer a ação analgésica da buprenorfina. A forma de dosagem parentérica poderá conter buprenorfina e naltrexona numa razão em peso de 12:1 até 3:1 e a forma sublingual poderá conter buprenorfina e naltrexona numa razão de 4:1 até 1:1. O teste em GB-A-2167663A foi em ratos.

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

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

De acordo com um primeiro aspeto da presente invenção é providenciada uma composição analgésica, na forma de dosagem unitária parentérica ou numa forma de dosagem unitária apropriada para administração através da mucosa ou derme, a composição compreendendo buprenorfina e uma quantidade de naltrexona numa razão de 120:1 até 1000:1 tal que a razão em peso de buprenorfina para naltrexona providenciada para ou que atinge o plasma de um paciente está no intervalo de 100:1 até 5000:1 em que a quantidade de buprenorfina na forma de dosagem unitária é desde 10 µg até 1 mg.

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

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

O termo parentérico, pretende abranger a administração das composições por qualquer outra via que não através do trato alimentar. O termo mucosa ou mucósico pretende abranger qualquer membrana mucosa e inclui mucosa oral, mucosa

rectal, mucosa vaginal e mucosa nasal. O termo dérmico denota pele não mucosa.

A administração poderá demorar alguns minutos. Preferencialmente realiza-se durante um período de pelo menos um minuto, preferencialmente de pelo menos dois minutos, preferencialmente de pelo menos três minutos. Preferencialmente ocorre durante um período de até 10 minutos, preferencialmente até sete minutos, preferencialmente até cinco minutos. A forma de dosagem unitária para administração transdérmica ou transmucosa poderá, por exemplo, ser um comprimido, película, pulverizador, adesivo, composição para se esfregar ou pastilha. A administração, que será descrita adicionalmente no segundo aspeto, poderá compreender o fornecimento de um medicamento que compreende buprenorfina e naltrexona, preferencialmente numa tal forma.

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

Preferencialmente, a razão definida de buprenorfina para naltrexona é alcançada em 60 minutos após a administração,

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

As composições preferidas compreendem buprenorfina e naltrexona tal que a razão em peso de buprenorfina para naltrexona providenciada entregue a, ou atingindo o plasma do paciente seja pelo menos, X:1 (X até 1) em que X é 120, preferencialmente 140, preferencialmente 160.

As composições preferidas compreendem buprenorfina e naltrexona tal que a razão em peso de buprenorfina para naltrexona entregue a, ou atingindo o plasma do paciente não seja maior do que Y:1 (Y até 1), em que Y é 1000, preferencialmente 500, preferencialmente 180.

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

Num ser humano, como indicado em EP 1242087B, dosagens de cerca de 40 µg de buprenorfina por quilograma de peso corporal são adequadamente necessárias para se obter alívio

da dor satisfatório na ausência de potenciação. Assim, para pesos corporais típicos de 50 até 80 kg, a dosagem de buprenorfina deveria ser de 2 mg até 3,2 mg de buprenorfina por dia. Isto deveria ser convenientemente administrado como quatro doses unitárias.

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

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

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

Adequadamente, as composições da presente invenção compreendem pelo menos 10 µg de buprenorfina por dose unitária, preferencialmente pelo menos 15 µg, preferencialmente pelo menos 20 µg, preferencialmente pelo menos 30 µg, e mais preferencialmente pelo menos 40 µg. Estes valores refletem o benefício da invenção em atingir analgesia em dosagens baixas.

Adequadamente, as composições da presente invenção poderão conter qualquer quantidade de buprenorfina, até o extremo superior da prática clínica convencional. Adequadamente, elas contêm até 1 mg, preferencialmente até 600 µg, preferencialmente até 400 µg, preferencialmente até 200 µg, preferencialmente até 160 µg, preferencialmente até 100 µg.

Adequadamente, de acordo com a presente invenção, a um paciente são administrados pelo menos 0,25 µg de buprenorfina por kg (de peso corporal) por 24 horas. Preferencialmente, a quantidade é pelo menos de 0,5 µg, preferencialmente pelo menos 1 µg, preferencialmente pelo menos 1,5 µg e mais preferivelmente pelo menos 2 µg.

Adequadamente, de acordo com a presente invenção, a um paciente são administrados até 640 µg de buprenorfina por kg por 24 horas. Preferencialmente, a quantidade é até 320 µg, preferencialmente até 160 µg, preferencialmente até 80 µg, preferencialmente até 40 µg, preferencialmente até 20 µg, preferencialmente até 16 µg, e preferencialmente até 12

μg . Mais preferencialmente, a quantidade não é superior a 8 μg .

Adequadamente através da utilização de composições da presente invenção, a quantidade de buprenorfina administrada a um paciente com o propósito de conseguir alívio da dor é pelo menos 40 μg por 24 horas, preferencialmente pelo menos 60 μg , preferencialmente pelo menos 80 μg , preferencialmente pelo menos 120 μg , e mais preferencialmente pelo menos 160 μg .

Adequadamente através da utilização de composições da presente invenção, a quantidade de buprenorfina administrada a um paciente com o propósito de conseguir alívio da dor é até 1 mg, preferencialmente até 800 μg , preferencialmente até 600 μg , preferencialmente até 400 μg , preferencialmente até 200 μg , preferencialmente até 160 μg , preferencialmente até 100 μg .

Apropriadamente, uma composição que contém naltrexona compreende de 0,01 até 4 μg de naltrexona por dose unitária, preferencialmente 0,05 até 1,2 μg , mais preferencialmente de 0,1 até 0,6 μg .

Apropriadamente, a quantidade de naltrexona administrada a um paciente está entre 0,001 e 0,2 μg por kg de peso corporal por 24 horas. Preferencialmente, a quantidade é pelo menos 0,002 μg , e preferencialmente pelo menos 0,004 μg , por kg de peso corporal por 24 horas.

Preferencialmente, a quantidade não é superior a 0,1 µg, preferencialmente não superior a 0,05 µg, preferencialmente não superior a 0,03 µg, preferencialmente não superior a 0,015 µg, e mais preferivelmente não superior a 0,007 µg, por kg de peso corporal por 24 horas.

Apropriadamente, a quantidade de naltrexona administrada a um paciente está no intervalo de 0,1 µg até 12 µg por 24 horas, preferencialmente 0,2 até 5 µg, preferencialmente 0,35 até 2,4 µg, e mais preferivelmente 0,5 até 1,5 µg.

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

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

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

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

As composições na forma de formas de dosagem sublinguais contêm apropriadamente excipientes solúveis selecionados a partir de materiais, tais como lactose, manitol, dextrose, sacarose ou suas misturas. Contêm também apropriadamente agentes de granulação e desintegração selecionados a partir de materiais tais como amido, agentes aglomerantes tais como povidona ou hidroxipropilmetilcelulose e agentes lubrificantes ligação, tais como estearato de magnésio.

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

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

De acordo com um terceiro aspeto da presente invenção é providenciado o uso de buprenorfina e naltrexona numa razão de 120:1 até 1000:1 no fabrico de um medicamento para o tratamento da dor, em que a buprenorfina e a naltrexona são utilizadas numa quantidade tal que o medicamento é fornecido a um paciente a, ou atinge o plasma de um paciente, numa razão em peso no intervalo de 100:1 até 5000:1, buprenorfina: naltrexona em que a quantidade de buprenorfina na forma de dosagem unitária é de 10 µg até 1 mg.

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

A utilização de buprenorfina e de naltrexona no fabrico de um medicamento de acordo com o terceiro aspeto poderá compreender qualquer característica como descrito em relação ao primeiro ou ao segundo aspeto. Adequadamente, a utilização de buprenorfina e de naltrexona no fabrico de um medicamento compreende o fabrico de um medicamento que compreende uma composição de acordo com o primeiro aspeto.

No entanto, a utilização de buprenorfina e de naltrexona no fabrico de um medicamento que possui duas unidades de dosagem, contendo buprenorfina e naltrexona respetivamente, não está excluída.

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

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

A Figura 2 compreende gráficos que mostram a tolerância à dor para a buprenorfina e combinações com naltrexona;

A Figura 3 compreende gráficos comparativos; e

A Figura 4 é um gráfico comparativo.

Métodos

Teste nociceptivo

Foi utilizado o teste de exposição ao frio (CP) para avaliar antinocicepção de buprenorfina e combinações de buprenorfina e naltrexona. As formas do composto foram buprenorfina como sal de HCl e naltrexona como sal de HCl. O teste CP utilizou dois recipientes cilíndricos de plástico, um dos quais foi cheio com água morna e o outro com uma combinação de água e gelo picado para atingir uma consistência "lamacenta". O sujeito submergiu o antebraço

não dominante e a mão na água morna durante exatamente 2 minutos. A 1 minuto e 45 segundos foi inflada uma braçadeira de pressão arterial no braço imerso até uma pressão de 20 mm Hg abaixo da pressão sanguínea diastólica. A braçadeira de pressão arterial minimizou o papel do fluxo de sangue para determinar a reação ao frio. Exatamente aos 2 minutos, o antebraço foi transferido do banho de água quente para o banho de água fria. Os olhos do sujeito foram tapados durante todo o procedimento para minimizar a distração e sugestões durante o tempo. Após a imersão do membro no banho de água fria, aos sujeitos foi solicitado indicar quando experimentaram pela primeira vez dor (limiar de dor, CPTHR), seguidamente, solicitado deixar o seu braço submerso até não poderem tolerar a dor. (tolerância à dor, CPTOL). O limiar de dor e os tempos de tolerância foram registrados em segundos desde a imersão em água fria. Foi imposto um corte não revelado de 180 segundos, tempo após o qual a tolerância à dor já não pôde ser avaliada com precisão, devido à dormência. A tolerância à dor (CPTOL) é o parâmetro de resposta à dor relatado nas investigações presentes.

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

relacionadas com o tempo de tolerância à dor médio ou quaisquer resultados anteriores.

Rastreo

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

Procedimento de Teste

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

Em cada dia de teste, os sujeitos receberam uma infusão salina intravenosa não mascarada de 30 minutos, seguida de

uma ou mais infusões de fármacos de 30 minutos (ou placebo). O propósito da infusão salina inicial foi duplo: estabelecer se quaisquer mudanças na dor ou parâmetros fisiológicos ocorrem como resposta ao próprio processo de infusão, e assegurar que não havia qualquer obstrução ao acesso venoso através do cateter e que a bomba de infusão estava a operar corretamente.

As infusões foram administradas utilizando uma Bomba de Seringa. Os fármacos e o soro fisiológico foram preparados em seringas de Plastipak BD de 30 mL. As infusões foram realizadas com um caudal de 20 mL por hora durante 30 minutos. Cada seringa foi anexada a um conjunto de extensão de volume mínimo (tubo de 150 centímetros, *luer lock* fêmea, *luer lock* macho, 0,5 mL/ 30 cm). O *luer lock* macho foi anexado a uma cânula com alavanca de bloqueio. O conjunto de extensão foi preparado com o fármaco/soro fisiológico, e inserido no local de injeção. Em estudos de razão de buprenorfina : antagonista, BUP e antagonista, foram administrados simultaneamente. Para a infusão simultânea de dois fármacos (via uma cânula), um conjunto de extensão do cateter de tipo Y com dois locais de injeção foi ligado ao cateter, e as cânulas de bloqueio da alavanca (ligados através da extensão de volume mínimo definido para cada seringa) foram inseridos em cada um dos locais de injeção.

As sessões de teste foram realizadas em numerosas ocasiões ao longo de cada dia de teste. Cada sessão de testes consistiu nas seguintes medidas na ordem listada: registro

de náuseas e sedação, colheita de amostra de sangue, registo dos parâmetros fisiológicos (pulso, saturação de oxigénio e pressão arterial), conclusão do teste nociceptivo (conforme detalhado acima), e registo da respiração (respirações por minuto contadas durante um minuto completo durante a componente água quente do CP).

As sessões de teste foram conduzidas com intervalos estabelecidos ao longo de cada dia de teste. Estes foram como se segue: 1. Antes do início das infusões; 2. Vinte minutos após o início da infusão de soro fisiológico de 30 minutos; 3. Vinte minutos após o início da infusão de fármaco de 30 minutos; e cada hora, após a cessação da (última) a infusão de fármaco. Isto é referido como o período de lavagem. O objetivo de conduzir a sessão de testes 20 minutos após o início de cada infusão de 30 minutos foi para dar tempo para o teste ser concluído antes de se iniciar a subsequente infusão.

Comparação de resultados

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

destes valores em cada sessão de testes de pós-fármaco para cada estado.

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

Isto providenciou um valor para variação percentual de CPTOL.

Exemplos

Exemplo 1

Quatro participantes Caucasianos saudáveis (2 machos, 2 fêmeas) com idade variando desde 21 até 33 anos (média \pm MEP, $26,0 \pm 5,3$ anos) foram incluídos no estudo. A média de peso corporal foi de 74 kg ($\pm 13,3$, intervalo 57-89 kg) e a média CPTOL na triagem foi de 30,7 segundos ($\pm 6,9$, intervalo de 25-39 segundos). Não houve diferenças significativas entre homens e mulheres em termos de idade ($p = 0,782$) ou CPTOL na triagem ($p = 0,792$).

Aos sujeitos foram administradas buprenorfina e naltrexona numa razão de 100:1 por infusão IV com buprenorfina administrada a uma dose de $0,5 \mu\text{g/kg}$ de peso corporal. A monitorização de eliminação foi realizada durante um período de 4 horas. Os resultados de CPTOL são apresentados na Figura 1. Não foram notados efeitos adversos que causem preocupação.

Exemplo 2 - comparativo

Como um exemplo comparativo aos mesmos sujeitos do Exemplo 1 foram administrados, num dia diferente, buprenorfina e soro fisiológico (conhecido posteriormente como "apenas BUP") por infusão IV. Foi novamente administrada buprenorfina a uma dose de 0,5 µg/kg de peso corporal e o controlo de eliminação realizado durante 4 horas. Os resultados de CPTOL são apresentados na Figura 1.

Exemplo 3

Aos mesmos sujeitos do Exemplo 1 foram administradas, num dia diferente, buprenorfina e naltrexona numa razão de 133:1 por infusão IV com buprenorfina administrada a uma dose de 0,5 µg/kg de peso corporal. A monitorização de eliminação foi realizada durante um período de 4 horas. Os resultados de CPTOL são apresentados na Figura 1. Não foram notados efeitos adversos que causem preocupação.

Exemplo 4

Aos mesmos sujeitos do Exemplo 1 foram administradas, num dia diferente, buprenorfina e naltrexona numa razão de 166:1 por infusão IV com buprenorfina administrada numa dose de 0,5 µg/kg de peso corporal. A monitorização de eliminação foi realizada durante um período de 4 horas. Os

resultados de CPTOL são apresentados na Figura 1. Não foram notados efeitos adversos que causem preocupação.

Exemplo 5

Aos mesmos sujeitos do Exemplo 1 foram administradas, num dia diferente, buprenorfina e naltrexona numa razão de 200:1 por infusão IV com buprenorfina administrada numa dose de 0,5 µg/kg de peso corporal. A monitorização de eliminação foi realizada durante um período de 4 horas. Os resultados de CPTOL são apresentados na Figura 1. Não foram notados efeitos adversos que causem preocupação.

Exemplo 6

Quatro voluntários Caucasianos saudáveis (2 homens, 2 mulheres) participaram no estudo. A idade média dos participantes foi de 23,3 (1,89, intervalo 18-27), e CPTOL na triagem variou de 27 até 37' segundos (32,3 ± 2,5 segundos). O peso corporal médio foi 76,0 kg (± 10,7, intervalo de 59-107 kg). Não houve diferença significativa entre os sujeitos masculinos e femininos, em termos de idade ($p = 0,312$), no entanto CPTOL na triagem foi maior entre as mulheres (36 e 37 segundos) em comparação com os homens (27 e 29 segundos) ($p = 0,037$).

Aos sujeitos foram administradas buprenorfina e naltrexona numa razão de 200:1 por infusão IV com buprenorfina administrada a uma dose de 0,5 µg/kg de peso corporal. A monitorização de eliminação foi realizada durante um

período de 4 horas. Os resultados de CPTOL são apresentados na Figura 2. Não foram notados efeitos adversos que causem preocupação.

Exemplo 7 - comparativo

Como um exemplo comparativo aos mesmos sujeitos do Exemplo 6 foram administrados, num dia diferente, buprenorfina e soro fisiológico (conhecido posteriormente como "apenas BUP") por infusão IV. Buprenorfina foi novamente administrada a uma dose de 0,5 µg/kg de peso corporal e o controle de eliminação realizado durante 4 horas. Os resultados CPTOL são apresentados na Figura 2.

Exemplo 8

Aos mesmos sujeitos do Exemplo 6 foram administradas, num dia diferente, buprenorfina e naltrexona numa razão de 500:1 por infusão IV com a buprenorfina administrada numa dose de 0,5 µg/kg de peso corporal. A monitorização da eliminação foi realizada durante um período de 4 horas. Os resultados de CPTOL são apresentados na Figura 2. Não foram notados efeitos adversos que causem preocupação.

Exemplo 9

Aos mesmos sujeitos do Exemplo 6 foram administradas, num dia diferente, buprenorfina e naltrexona numa razão de 1000:1 por infusão IV com buprenorfina administrada numa

dose de 0,5 µg/kg de peso corporal. A monitorização da eliminação foi realizada durante um período de 4 horas. Os resultados de CPTOL são apresentados na Figura 2. Não foram notados efeitos adversos que causem preocupação.

Exemplo 10

Aos mesmos indivíduos do Exemplo 6 foram administradas, num dia diferente, buprenorfina e naltrexona numa razão de 5000:1 por infusão IV com buprenorfina administrada numa dose de 0,5 µg/kg de peso corporal. A monitorização da eliminação foi realizada durante um período de 4 horas. Os resultados de CPTOL são apresentados na Figura 2. Não foram notados efeitos adversos que causem preocupação.

Comparação dos Exemplos 1-10

A alteração percentual para CPTOL a partir da linha de base foi calculada para os Exemplos 2, 4 e 5 e os resultados são apresentados na Figura 3. Poderá ser visto que houve um benefício das combinações de buprenorfina e naltrexona em comparação com a buprenorfina só.

A alteração percentual para CPTOL a partir da linha de base foi calculada para os Exemplos 7 e 9, e os resultados são apresentados na Figura 4. Poderá ser visto que houve um benefício significativo, em particular logo no início, da combinação de buprenorfina e naltrexona em comparação com buprenorfina só.

Exemplo 11 - Composição parentérica de Buprenorfina /
Naltrexona

Foi preparada uma formulação parentérica possuindo a seguinte composição:

	mg/mL
Buprenorfina como sal de HCl	0,1
Naltrexona como sal de HCl	0,0006
Dextrose anidra	50,0
Ácido clorídrico	até pH 4,0
Água para injeção	até 1,0 mL

por dissolução de dextrose, cloridrato de buprenorfina e cloridrato de naltrexona, nesta ordem com agitação, em cerca de 95% do volume do lote de água para injeção. A acidez da solução foi ajustada até pH 4,0 pela adição de ácido clorídrico 0,1 M, e a solução foi perfeita até ao volume com água para injeção. A solução foi filtrada através de um filtro de membrana e transferida para ampolas de vidro esterilizadas de 2 mL, contendo 2 mL de solução. As ampolas foram seladas e o produto esterilizado em autoclave.

REIVINDICAÇÕES

1. Uma composição analgésica, na forma de dosagem unitária parentérica ou numa forma de dosagem unitária apropriada para administração através da mucosa ou da derme, a composição compreendendo buprenorfina e uma quantidade de naltrexona numa razão de 120:1 até 1000:1 tal que a razão em peso de buprenorfina para naltrexona fornecida a ou que atinge o plasma de um paciente está no intervalo de 100:1 até 5000:1, em que a quantidade de buprenorfina na forma de dosagem unitária é desde 10 µg até 1 mg.
2. Utilização de buprenorfina e naltrexona no fabrico de um medicamento para o tratamento da dor, em que a buprenorfina e a naltrexona são usados numa quantidade tal que o medicamento é fornecido a um paciente a, ou atinge o plasma de um paciente, uma razão em peso no intervalo de: 100:1 até 5000:1, buprenorfina: naltrexona.
3. Uma utilização tal como reivindicado na reivindicação 2 em que a administração de buprenorfina está no intervalo de 0,25 até 640 µg por kg de peso corporal por 24 horas.

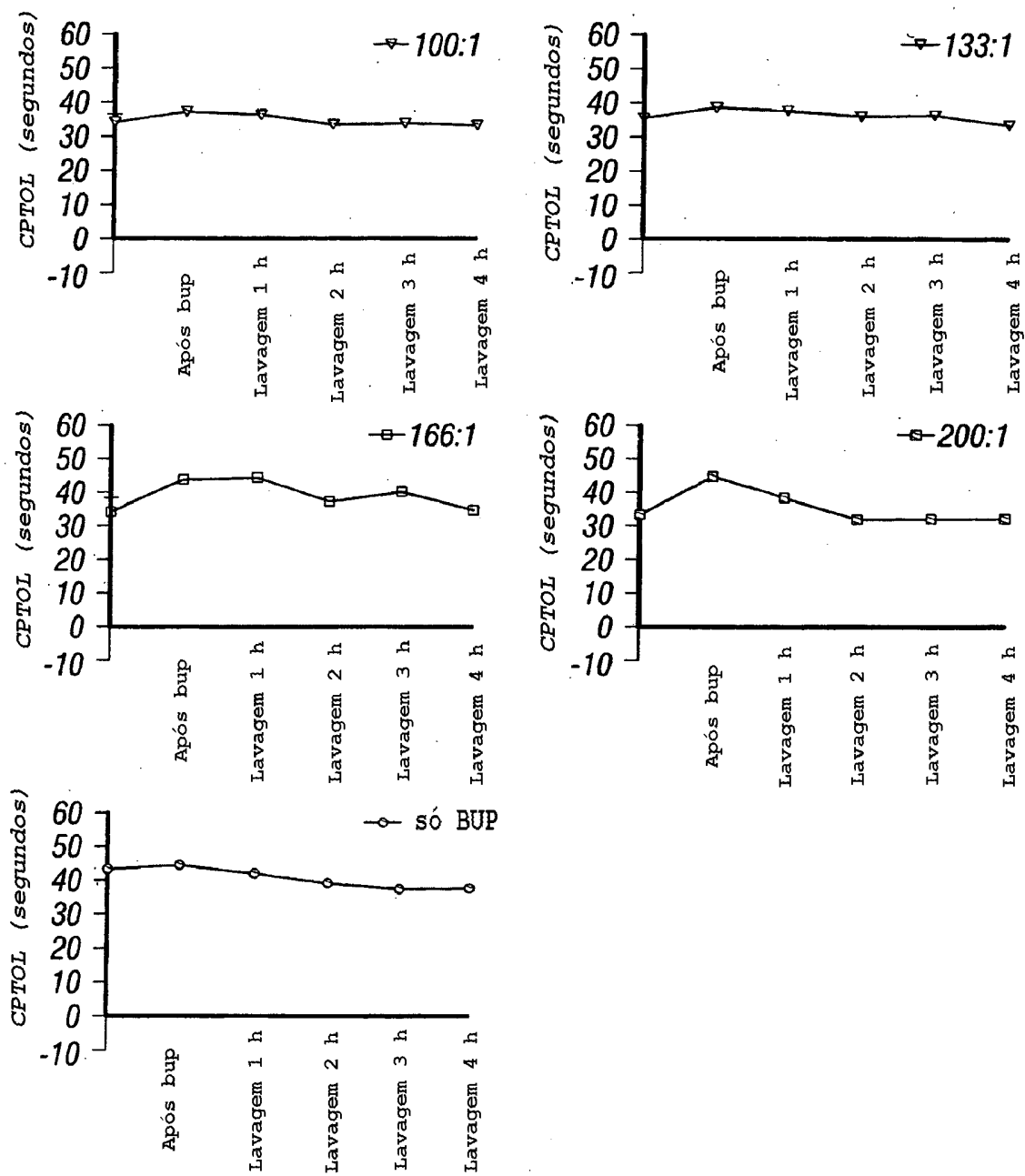


FIG. 1

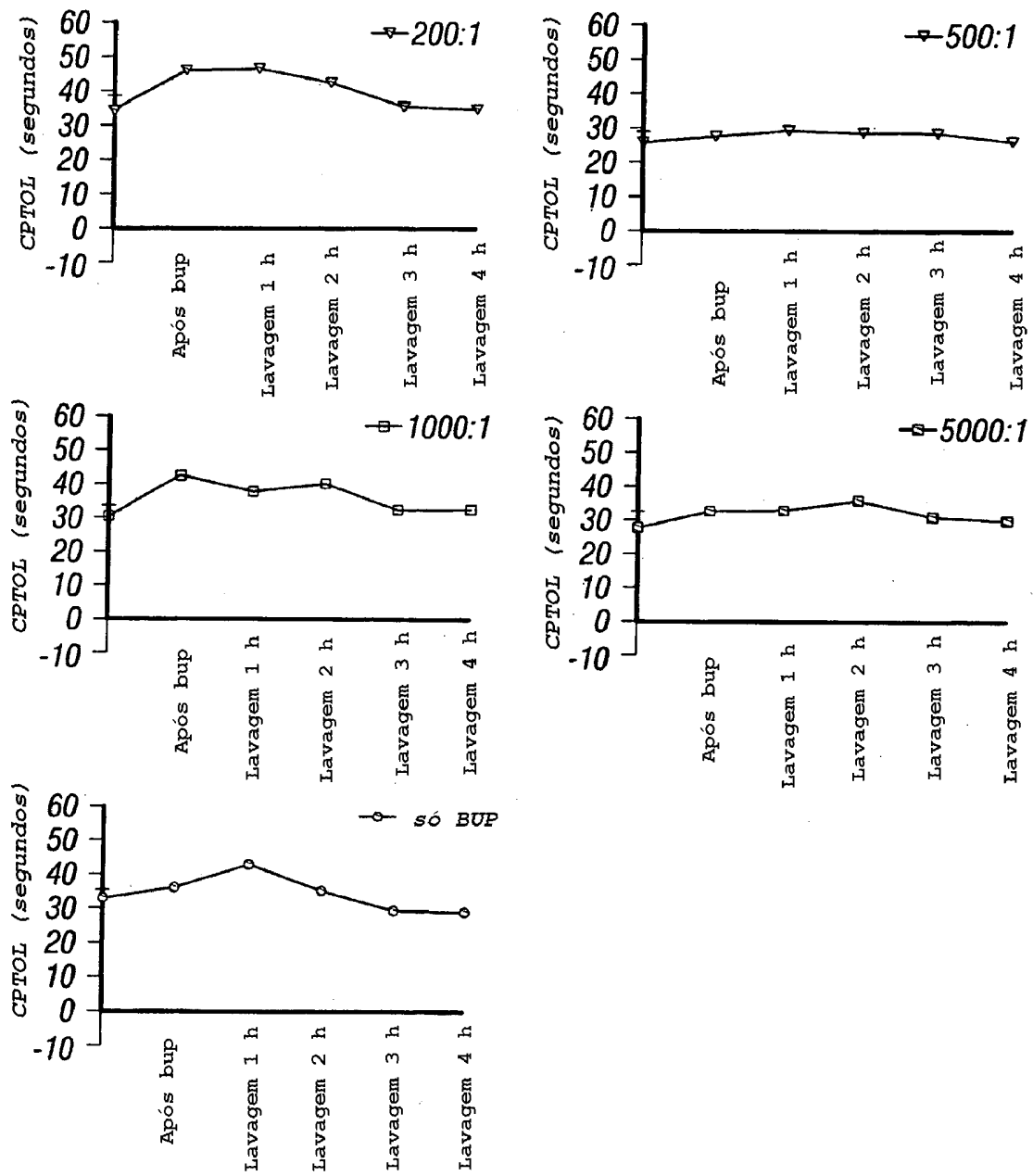


FIG. 2

FIG. 3

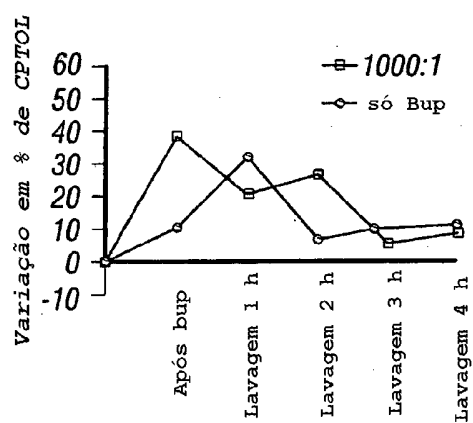
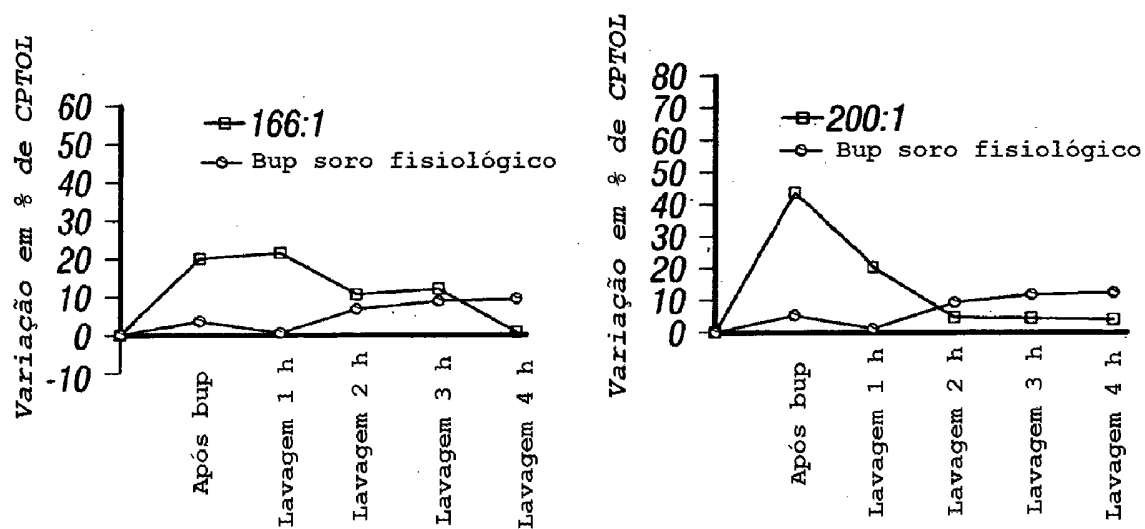


FIG. 4