



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) BR 112019027889-3 A2



* B R 1 1 2 0 1 9 0 2 7 8 8 9 A 2 *

(22) Data do Depósito: 29/06/2018

(43) Data da Publicação Nacional: 07/07/2020

(54) Título: MÉTODO DE TRATAMENTO E FORMAS DE DOSAGEM DO MESMO

(51) Int. Cl.: A61K 31/4748; A61K 31/485.

(30) Prioridade Unionista: 30/06/2017 US 62/527,337.

(71) Depositante(es): PURDUE PHARMA L.P..

(72) Inventor(es): ALESSANDRA CIPRIANO; SALVATORE COLUCCI; STEPHEN HARRIS; MICHELLE HUMMEL; DONALD KYLE; GARTH WHITESIDE.

(86) Pedido PCT: PCT US2018040460 de 29/06/2018

(87) Publicação PCT: WO 2019/006404 de 03/01/2019

(85) Data da Fase Nacional: 26/12/2019

(57) Resumo: A invenção refere-se a uma forma de dosagem oral que compreende (i) uma quantidade de oxicodona e (ii) uma quantidade de buprenorfina, em que a razão ponderal entre a quantidade de buprenorfina e a quantidade de oxicodona é maior que 1:40, calculada com a quantidade de buprenorfina na forma de dosagem expressa como a quantidade equimolar de base de buprenorfina ($M_w = 467,64$ g/mol) em mg, e a quantidade de oxicodona na forma de dosagem expressa como a quantidade equimolar de cloridrato oxicodona ($M_w = 351,82$ g/mol) em mg. A invenção também refere-se a combinações de um agonista e buprenorfina para uso para tratar dor, em que a combinação atinge uma redução de respostas farmacodinâmicas adversas (tal como depressão respiratória), em comparação com uma terapia com opioide independente correspondente. A invenção também inclui métodos de tratamento e formas de dosagem dos mesmos que compreendem tais combinações.

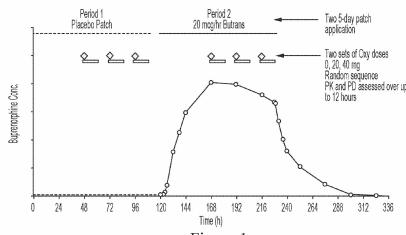


Figure 1

**Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "MÉTODO DE TRATAMENTO E FORMAS DE DOSAGEM DO MESMO".
CAMPO DA TÉCNICA DA INVENÇÃO**

[001] A presente invenção se refere a métodos para o tratamento de dor e formas de dosagem dos mesmos. A presente invenção se refere, em particular, a métodos para o tratamento de dor com certas combinações específicas de agonista opioide e buprenorfina, e formas de dosagem contendo tais combinações específicas das mesmas. Nas modalidades particulares, a combinação específica é uma combinação de oxicodona e buprenorfina, uma combinação de fentanila e buprenorfina, ou uma combinação de hidromorfona e buprenorfina. Em certas modalidades, as combinações usadas no presente documento oferecem características aprimoradas, incluindo, como uma redução de respostas farmacodinâmicas adversas (como depressão respiratória, disfunção intestinal, sedação e preferência por fármaco) associadas a tratamentos de agonista opioide independentes, como tratamentos com oxicodona, fentanila e hidromorfona. Em particular, as combinações da invenção reduzem a toxicidade potencial associada a certos agonistas opioide e reduz efeitos colaterais adversos (por exemplo, depressão respiratória), aprimorando, assim, os perfis de segurança geral de certos tratamentos com opioide. Acredita-se adicionalmente que os métodos de tratamento e formas de dosagem do mesmo da invenção oferecem alívio eficaz de dor com potencial de abuso reduzido em comparação com os tratamentos com opioide independentes.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

[002] As respostas farmacodinâmicas adversas induzidas por opioide em pacientes que recebem de certas terapias de opioide (por exemplo, fentanila, hidromorfona e oxicodona) para gerenciamento de dor pode ser incômodo, pois estes pacientes já estão tentando gerenciar

a dor, e os efeitos adversos podem aumentar seu sofrimento. Dentre as respostas farmacodinâmicas adversas induzidas por opioide, a depressão respiratória é uma resposta farmacodinâmica adversa particularmente perigosa, uma vez que pode levar à parada respiratória, que é potencialmente fatal. Infelizmente, foi observado que certos opioides, quando superdosados, podem causar depressão respiratória. Assim, a segurança é a principal preocupação nessas terapias com opioides.

[003] Portanto, há uma necessidade sentida por métodos aprimorados e formas de dosagem dos mesmos para tratamento de dor eficaz com o uso de medicação de opioide com respostas farmacodinâmicas adversas induzidas por opioide reduzidas (incluindo, como depressão respiratória, excessiva ou preferência por fármaco desnecessária e euforia) e com uma probabilidade reduzida de ser usada ilicitamente por não pacientes. Permanece uma necessidade na técnica por terapias e métodos com opioides com analgesia eficaz e com muitos perfis de segurança gerais muito aprimorados.

OBJETIVOS E SUMÁRIO DA INVENÇÃO

[004] Um objetivo de certas modalidades da presente invenção consiste em fornecer métodos aprimorados de tratamento de dor.

[005] Um objetivo de certas modalidades da presente invenção consiste em fornecer métodos de tratamento de dor com respostas farmacodinâmicas adversas reduzidas (com menos potencial para causar dependência e abuso de fármaco e segurança aprimorada).

[006] Um objetivo de certas modalidades da presente invenção consiste em fornecer métodos de tratamento de dor com riscos reduzidos à saúde pública associados à toxicidade, depressão respiratória, dependência e abuso de fármaco.

[007] Um objetivo de certas modalidades da presente invenção

consiste em fornecer formas de dosagem para tratamento de dor eficaz com perfis de segurança gerais aprimorados.

[008] Um objetivo de certas modalidades da presente invenção consiste em fornecer formas de dosagem para tratar a dor com menos potencial de causar depressão respiratória, dependência e abuso de fármaco e com um perfil de segurança aprimorado.

[009] Um objetivo de certas modalidades da presente invenção consiste em fornecer métodos de tratamento de dor com riscos reduzidos à saúde pública associados à toxicidade, depressão respiratória, dependência e abuso de fármaco.

[010] Esses objetivos devem ser entendidos também como se referindo produtos limitados ao uso e usos em um método de tratamento conforme apresentado no presente documento.

[011] Os objetivos acima podem ser alcançados por certas modalidades da invenção, que são direcionados a um método de tratamento de dor, compreendendo administrar a um paciente em necessidade do mesmo uma combinação específica de um agonista opioide (por exemplo, hidromorfona, oxicodona e fentanila) e buprenorfina.

[012] Em uma certa modalidade, a combinação específica de um agonista opioide e buprenorfina é uma combinação de hidromorfona e buprenorfina, em que a combinação de hidromorfona e buprenorfina reduz depressão respiratória induzida por hidromorfona em cerca de 20% ou mais, em comparação a uma terapia independente com hidromorfona correspondente. Em uma modalidade, a combinação de hidromorfona e buprenorfina reduz depressão respiratória induzida por hidromorfona em cerca de 1/3 ou mais.

[013] Em uma outra modalidade, o método para tratar a dor compreende administrar a um paciente em necessidade do mesmo

(i) uma quantidade eficaz de hidromorfona durante um

período de administração 1 em uma taxa média de entrada (em mg/h) de hidromorfona durante o referido período de administração 1, em que a referida taxa média de entrada de hidromorfona é expressada como quantidade equimolar de base livre de hidromorfona administrada durante o referido período de administração 1 dividido pela duração do referido período de administração 1, e

(ii) uma outra quantidade eficaz de buprenorfina durante um período de administração 2 em uma taxa média de entrada (em mg/h) de buprenorfina durante o referido período de administração 2, em que a referida taxa média de entrada de buprenorfina é expressada como a quantidade equimolar de base livre de buprenorfina administrada durante o referido período de administração 2 dividido pela duração do referido período de administração 2,

em que o período de administração 1 e o período de administração 2 se sobrepõem em pelo menos 75%, e em que a razão da referida taxa média de entrada de buprenorfina para a referida taxa média de entrada de hidromorfona é cerca de 1:8000 a cerca de 1:100.

[014] Em uma outra modalidade, a combinação específica da invenção é uma combinação de fentanila e buprenorfina, em que a combinação de fentanila e buprenorfina reduz depressão respiratória induzida por fentanila em cerca de 30% ou mais, em comparação a uma terapia independente com fentanila correspondente.

[015] Em uma modalidade, a invenção é direcionada a um método de tratamento de dor, compreendendo administrar a um paciente em necessidade do mesmo

(i) uma quantidade eficaz de fentanila durante um período de administração 1 em uma taxa média de entrada (em mg/h) de fentanila durante o referido período de administração 1, em que a referida taxa média de entrada de fentanila é expressada como a quantidade equimolar de base livre de fentanila administrada durante o

referido período de administração 1 dividido pela duração do referido período de administração 1, e

(ii) uma outra quantidade eficaz de buprenorfina durante um período de administração 2 em uma taxa média de entrada (em mg/h) de buprenorfina durante o referido período de administração 2, em que a referida taxa média de entrada de buprenorfina é expressada como a quantidade equimolar de base livre de buprenorfina administrada durante o referido período de administração 2 dividido pela duração do referido período de administração 2,

em que o período de administração 1 e o período de administração 2 se sobrepõem em pelo menos 75%, e em que a razão da referida taxa média de entrada de buprenorfina para a referida taxa média de entrada de hidromorfona é cerca de 1:80 a cerca de 1:0,5.

[016] Em certas modalidades, a invenção é direcionada a uma composição farmacêutica adequada para tratar a dor compreendendo hidromorfona e buprenorfina, em que

(i) uma quantidade eficaz de hidromorfona durante um período de administração em uma taxa média de entrada (em mg/h) de hidromorfona durante o referido período de administração 1, em que a referida taxa média de entrada de hidromorfona é expressada como quantidade equimolar de base livre de hidromorfona administrada durante o referido período de administração dividido pela duração do referido período de administração, e

(ii) uma outra quantidade eficaz de buprenorfina durante um período de administração em uma taxa média de entrada (em mg/h) de buprenorfina durante o referido período de administração, em que a referida taxa média de entrada de buprenorfina é expressada como a quantidade equimolar de base livre de buprenorfina administrada durante o referido período de administração dividido pela duração do referido período de administração,

em que a razão da referida taxa média de entrada de buprenorfina para a referida taxa média de entrada de hidromorfona é cerca de 1:8000 a cerca de 1:100.

[017] Em uma outra modalidade, a invenção é direcionada a uma composição farmacêutica adequada para tratar a dor compreendendo fentanila e buprenorfina, em que

(i) uma quantidade eficaz de fentanila durante um período de administração em uma taxa média de entrada (em mg/h) de fentanila durante o referido período de administração, em que a referida taxa média de entrada de fentanila é expressada como a quantidade equimolar de base livre de fentanila administrada durante o referido período de administração dividido pela duração do referido período de administração, e

(ii) uma outra quantidade eficaz de buprenorfina durante um período de administração em uma taxa média de entrada (em mg/h) de buprenorfina durante o referido período de administração, em que a referida taxa média de entrada de buprenorfina é expressada como a quantidade equimolar de base livre de buprenorfina administrada durante o referido período de administração dividido pela duração do referido período de administração,

em que a razão da referida taxa média de entrada de buprenorfina para a referida taxa média de entrada de fentanila é cerca de 1:80 a cerca de 1:0,5.

[018] Em certas modalidades, a invenção é direcionada a um método de tratamento de dor compreendendo administrar a um paciente em necessidade do mesmo

(i) uma quantidade eficaz de um opioide selecionado a partir do grupo que consiste em fentanila, oxicodona, oximorfona, hidrocodona, hidromorfona e morfina durante um período de administração 1 em uma taxa média de entrada (em mg/h) do opioide

durante o referido período de administração 1, em que a referida taxa média de entrada do opioide é expressada como a quantidade equimolar de forma de base livre do mesmo administrada durante o referido período de administração 1 dividido pela duração do referido período de administração 1, e

(ii) uma outra quantidade eficaz de buprenorfina durante um período de administração 2 em uma taxa média de entrada (em mg/h) de buprenorfina durante o referido período de administração 2, em que a referida taxa média de entrada de buprenorfina é expressada como a quantidade equimolar de base livre de buprenorfina administrada durante o referido período de administração 2 dividido pela duração do referido período de administração 2,

em que o período de administração 1 e o período de administração 2 se sobrepõem em pelo menos 75%.

[019] Em uma modalidade, a buprenorfina é administrada através de uma administração subdérmica. Em uma outra modalidade, a buprenorfina é administrada através de uma administração transdérmica

[020] Os objetivos acima e outros podem ser alcançados adicionalmente pela invenção, que, em certas modalidades, é direcionada a formas orais de dosagem compreendendo:

- (i) uma quantidade de oxicodona, e
- (ii) uma quantidade de buprenorfina,

em que uma razão em peso da quantidade de buprenorfina para a quantidade de oxicodona é maior que 1:40 calculada com a quantidade de buprenorfina na forma de dosagem expressada como a quantidade equimolar de base de buprenorfina ($Mw = 467,64\text{ g/mol}$) em mg, e a quantidade de oxicodona na forma de dosagem expressada como a quantidade equimolar de cloridrato de oxicodona ($Mw = 351,82\text{ g/mol}$) em mg.

[021] Os objetivos acima e outros podem ser alcançados adicionalmente pela invenção, que, em certas modalidades, é direcionada a um método de tratamento de dor compreendendo administrar a um paciente em necessidade do mesmo uma forma oral de dosagem compreendendo:

- (i) uma quantidade de oxicodona e
- (ii) uma quantidade de buprenorfina,

em que uma razão em peso da quantidade de buprenorfina para a quantidade de oxicodona é maior que 1:40 calculada com a quantidade de buprenorfina na forma de dosagem expressada como a quantidade equimolar de base de buprenorfina ($M_w = 467,64 \text{ g/mol}$) em mg, e a quantidade de oxicodona na forma de dosagem expressada como a quantidade equimolar de cloridrato de oxicodona ($M_w = 351,82 \text{ g/mol}$) em mg.

[022] Os objetivos acima e outros podem ser alcançados adicionalmente pela invenção, que, em certas modalidades, é direcionada a uma forma oral de dosagem compreendendo:

- (i) uma quantidade de oxicodona na forma de liberação imediata, e
- (ii) uma quantidade de buprenorfina na forma de liberação imediata,

em que a razão em peso da quantidade de buprenorfina para a quantidade de oxicodona é igual ou maior que cerca de 1:100 calculada com a quantidade de buprenorfina na forma de dosagem expressada como a quantidade equimolar de base de buprenorfina ($M_w = 467,64 \text{ g/mol}$) em mg, e a quantidade de oxicodona na forma de dosagem expressada como a quantidade equimolar de cloridrato de oxicodona ($M_w = 351,82 \text{ g/mol}$) em mg.

[023] Os objetivos acima e outros podem ser alcançados adicionalmente pela invenção, que, em certas modalidades, é

direcionada a um método de tratamento de dor compreendendo administrar a um paciente em necessidade do mesmo uma forma oral de dosagem compreendendo:

(i) uma quantidade de oxicodona na forma de liberação imediata, e

(ii) uma quantidade de buprenorfina na forma de liberação imediata,

em que a razão em peso da quantidade de buprenorfina para a quantidade de oxicodona é igual ou maior que cerca de 1:100 calculada com a quantidade de buprenorfina na forma de dosagem expressada como a quantidade equimolar de base de buprenorfina ($M_w = 467,64$ g/mol) em mg, e a quantidade de oxicodona na forma de dosagem expressada como a quantidade equimolar de cloridrato de oxicodona ($M_w = 351,82$ g/mol) em mg.

[024] Os objetivos acima e outros podem ser alcançados pela presente invenção que, em certas modalidades, é direcionada a uma forma de dosagem compreendendo:

(i) uma quantidade de oxicodona, e

(ii) uma quantidade de buprenorfina,

em que, após a administração de dose única, a forma de dosagem fornece em um grupo de indivíduos uma razão da $C_{máx}$ média de buprenorfina para a $C_{máx}$ média de oxicodona de pelo menos cerca de 1:280.

[025] Os objetivos acima e outros podem ser alcançados pela presente invenção que, em certas modalidades, é direcionada a um método de tratamento de dor compreendendo uma administração simultânea a um paciente em necessidade do mesmo de:

(i) uma quantidade de oxicodona, e

(ii) uma quantidade de buprenorfina,

em que a referida administração simultânea fornece em um

grupo de indivíduos uma razão da C_{máx} média de buprenorfina para a C_{máx} média de oxicodona de pelo menos cerca de 1:280 após a administração de dose única.

[026] Os objetivos acima e outros podem ser alcançados pela presente invenção que, em certas modalidades, é direcionada a

um conjunto de pelo menos duas formas orais de dosagem compreendendo oxicodona em intensidades diferentes de dosagem, em que cada uma das formas de dosagem compreende

(i) uma quantidade de oxicodona que é equimolar a

a. cerca de 10 mg de cloridrato de oxicodona (Mw = 351,82

g/mol),

b. cerca de 15 mg de cloridrato de oxicodona (Mw = 351,82

g/mol),

c. cerca de 20 mg de cloridrato de oxicodona (Mw = 351,82

g/mol),

d. cerca de 30 mg de cloridrato de oxicodona (Mw = 351,82

g/mol), ou

e. cerca de 40 mg de cloridrato de oxicodona (Mw = 351,82

g/mol); e

(ii) uma quantidade de buprenorfina,

em que a razão em peso da quantidade de buprenorfina para a quantidade de oxicodona

- é maior que 1:40 calculada com a quantidade de buprenorfina na forma de dosagem expressada como quantidade equimolar de base de buprenorfina

(Mw = 467,64 g/mol) em mg, e a quantidade de oxicodona

na forma de dosagem expressada como a quantidade equimolar de

cloridrato de oxicodona

(Mw = 351,82 g/mol) em mg, e

- tem o mesmo valor para cada forma de dosagem do conjunto.

[027] Os objetivos acima e outros podem ser alcançados adicionalmente pela invenção, que, em certas modalidades, é direcionada a um método de tratamento de dor compreendendo administrar a um paciente em necessidade do mesmo uma forma oral de dosagem compreendendo:

- (i) uma quantidade de oxicodona, e
- (ii) uma quantidade de buprenorfina,

em que o $E_{máx}$ médio de "VAS de sensação extrema de bem-estar" é reduzido em pelo menos 15%, quando medido em um estudo de comparação, e/ou

em que o $E_{máx}$ médio de "VAS de sensação de euforia no momento" é reduzido em pelo menos 15%, quando medido em um estudo de comparação, e/ou

em que o $E_{máx}$ médio de "VAS de sensação de euforia global" é reduzido em pelo menos 15%, quando medido em um estudo de comparação, e/ou

em que o $E_{máx}$ médio de "VAS de tomada de fármaco novamente" é reduzido em pelo menos 15%, quando medido em um estudo de comparação, e/ou

em que a "VAS de pontuação de dor fria" medida em um teste pressórico ao frio em 1, 2, 3 e 4 horas após a administração, não aumenta mais de 10% quando em comparação a um método comparativo de tratamento quando medido em um estudo de comparação.

[028] Os objetivos acima e outros podem ser alcançados pela presente invenção que, em certas modalidades, é direcionada a um método de tratamento de dor compreendendo uma administração simultânea a um paciente em necessidade do mesmo de

(i) uma quantidade de oxicodona, e
(ii) uma quantidade de buprenorfina,
em que o $E_{máx}$ médio de "VAS de sensação extrema de bem-estar" é reduzido em pelo menos 15%, quando medido em um estudo de comparação, e/ou

em que o $E_{máx}$ médio de "VAS de sensação de euforia no momento" é reduzido em pelo menos 15%, quando medido em um estudo de comparação, e/ou

em que o $E_{máx}$ médio de "VAS de sensação de euforia global" é reduzido em pelo menos 15%, quando medido em um estudo de comparação, e/ou

em que o $E_{máx}$ médio de "VAS de tomada de fármaco novamente" é reduzido em pelo menos 15%, quando medido em um estudo de comparação, e/ou

em que a "VAS de pontuação de dor fria" medida em um teste pressórico ao frio em 1, 2, 3 e 4 horas após a administração, não aumenta mais de 10% quando em comparação a um método comparativo de tratamento quando medido em um estudo de comparação.

[029] De acordo com certas modalidades da invenção, a combinação farmacêutica é para o uso em um método de tratamento de dor. De acordo com certas modalidades, a invenção é direcionada ao uso da combinação farmacêutica acima na fabricação de um medicamento para o tratamento de dor.

DEFINIÇÕES

[030] Na descrição da presente invenção, os termos seguintes devem ser usados conforme indicado abaixo.

[031] Conforme usado no presente documento, as formas singulares "um", "uma" e "o/a" incluem referências plurais, salvo se, de outro modo, o contexto indicar claramente.

[032] Conforme usado no presente documento, o termo "terapeuticamente eficaz" se refere à quantidade de fármaco ou à taxa de administração de fármaco necessária para produzir um resultado terapêutico desejado.

[033] O termo "dor" significa dor moderada a grave, dor aguda e crônica de origem maligna ou não maligna, em particular, dor grave a mais grave, aguda e crônica de origem maligna ou maligna, incluindo, mas não se limita à dor nociceptiva, dor neuropática e dor visceral. Exemplos incluem, mas não se limitam a dor grave resultante de doenças, como câncer, reumatismo e artrite. Exemplos adicionais são dor pós-operatória, cefaleias em salvas, dor dentária, dor cirúrgica, dor resultante de queimaduras graves, dor de queimaduras de terceiro grau, dor nas costas, dor lombar, neuralgia do herpes, dor de membro fantasma, dor central, dor de lesão óssea e dor durante o trabalho*** e o parto.

[034] O termo "paciente" significa um indivíduo, particularmente, um ser humano, que apresentou uma manifestação clínica de um sintoma particular ou sintomas particulares que sugerem a necessidade de tratamento, que é tratado preventiva ou profilaticamente para uma afecção, ou que foi diagnosticado com uma afecção a ser tratada. O termo "indivíduo" é inclusivo da definição do termo "paciente" e não exclui indivíduos que são totalmente normais em todos os aspectos ou em relação a uma afecção particular.

[035] "Sais farmaceuticamente aceitáveis" incluem, mas não se limitam a sais de ácido inorgânico, como cloridrato, bromidrato, sulfato, fosfato e similares; sais de ácido orgânico, como miristato, formato, acetato, trifluoroacetato, maleato, tartrato e similares; sulfonatos, como metanossulfonato, benzenossulfonato, p-toluenossulfonato e similares; sais de aminoácido, como arginato, asparaginato, glutamato e similares; sais metálicos, como sal de potássio, sal de potássio, sal de césio e

similares; metais alcalinos terrosos, como sal de cálcio, sal de magnésio e similares; e sais de amina orgânica, como sal de trietalinamina, sal de piridina, sal de picolina, sal de etanolamina, sal de trietanolamina, sal de disciclo-hexilamina, sal de N,N'-dibenziletil-enediamina e similares. Sais preferenciais são os sais de cloridrato.

[036] O termo "buprenorfina" significa base de buprenorfina e todos os sais farmaceuticamente aceitáveis da mesma. Os sais adequados incluem, como cloridrato de buprenorfina. A base de buprenorfina e sais farmaceuticamente aceitáveis da mesma podem estar presentes na forma livre de solvente (como, a forma anidra), como solvatos (como, os hidratos), como complexos, e em misturas dos mesmos.

[037] O termo "fentanila" significa base de fentanila e todos os sais farmaceuticamente aceitáveis da mesma. Os sais adequados incluem, como citrato de fentanila e cloridrato de fentanila. A base de fentanila e sais farmaceuticamente aceitáveis da mesma podem estar presentes na forma livre de solvente (como a forma anidra), como solvatos (como, os hidratos), como complexos, e em misturas dos mesmos.

[038] O termo "hidromorfona" significa base de hidromorfona e todos os sais farmaceuticamente aceitáveis da mesma. Os sais adequados incluem, como hidromorfona cloridrato. A base de hidromorfona e sais farmaceuticamente aceitáveis da mesma podem estar presentes na forma livre de solvente (como a forma anidra), como solvatos (como, os hidratos), como complexos, e em misturas dos mesmos.

[039] O termo "oxicodona" significa base de oxicodona e todos os sais farmaceuticamente aceitáveis da mesma. Os sais adequados incluem, como cloridrato de oxicodona e tereftalato de oxicodona. A base de hidromorfona e sais farmaceuticamente aceitáveis da mesma podem estar presentes na forma livre de solvente (como a forma anidra),

como solvatos (como, os hidratos), como complexos, e em misturas dos mesmos.

[040] Sempre que o peso molecular de Mw = 467,64 g/mol é adicionado à menção de base de buprenorfina, se referem à base livre de solventes ou agentes complexantes. Sempre que o peso molecular de Mw = 504,10 g/mol é adicionado à menção de cloridrato de buprenorfina, se refere ao cloridrato de buprenorfina livre de solventes ou agentes complexantes. Sempre que o peso molecular de Mw = 351,82 g/mol é adicionado à menção de cloridrato de oxicodona, se refere ao cloridrato de oxicodona livre de solventes ou agentes complexantes. Quando o termo "base livre de" é usado, se refere à base na forma livre de solvente.

[041] A Publicação Internacional PCT WO 2005/097801 A1, a Patente Nº US 7.129.248 B2 e a Publicação de Pedido de Patente US 2006/0173029 A1, as quais são incorporadas a título de referência pelo presente documento, descrevem um processo para preparar cloridrato de oxicodona tendo um nível de 14-hidroxicodeinona inferior a cerca de 25 ppm, de preferência inferior a cerca de 15 ppm, inferior a cerca de 10 ppm ou inferior a cerca de 5 ppm, com mais preferência, inferior a cerca de 2 ppm, inferior a 1 ppm, inferior a cerca de 0,5 ppm ou inferior a cerca de 0,25 ppm.

[042] O termo "ppm", conforme usado no presente documento, significa "partes por milhão". Em relação à 14-hidroxicodeinona, "ppm" significa partes por milhão de 14-hidroxicodeinona em um produto de amostra particular. O nível de 14-hidroxicodeinona pode ser determinado por qualquer método conhecido na técnica, de preferência, por análise de HPLC com o uso de detecção UV.

[043] Em certas modalidades da presente invenção, em que a concentração média de plasma é cloridrato de oxicodona, o cloridrato de oxicodona é usado tendo um nível de 14-hidroxicodeinona inferior a

cerca de 25 ppm, de preferência, inferior a cerca de 15 ppm, inferior a cerca de 10 ppm ou inferior a cerca de 5 ppm, com mais preferência, inferior a cerca de 2 ppm, inferior a cerca de 1 ppm, inferior a cerca de 0,5 ppm ou inferior a cerca de 0,25 ppm.

[044] O termo " $C_{máx}$ " denota a concentração máxima de plasma obtida durante um intervalo de dosagem e/ou um período de administração.

[045] O termo " C_{av} " denota a concentração média de plasma obtida durante um intervalo de dosagem e/ou durante um período de administração. É calculado como a área total sob o plasma versus curva de tempo dividido pela duração apropriada de tempo.

[046] O termo " $T_{máx}$ " denota o tempo para a concentração máxima de plasma ($C_{máx}$).

[047] O termo " $E_{máx}$ " denota o efeito máximo durante o período de teste.

[048] Valores farmacocinéticos e farmacodinâmicos médios são médias aritméticas.

[049] O termo "biodisponibilidade oral" é definido para os propósitos da presente invenção como a fração (%) para a qual o fármaco (por exemplo, buprenorfina) é absorvido a partir de forma de dosagem unitária em comparação à dose de administração intravenosa normalizada.

[050] O termo "resposta farmacodinâmica adversa induzida por opioide" significa um efeito colateral não pretendido experimentado por um paciente que recebe terapia com opioide para um efeito terapêutico pretendido. Tipicamente, o efeito pretendido é analgesia e o opioide é um analgésico de opioide. Os efeitos colaterais não pretendidos associados à terapia com opioide incluem, como euforia, sensação extrema de bem-estar, disfunção intestinal, náusea, vômito, sonolência, tontura, depressão respiratória, cefaleia, boca seca, sedação, suores,

astenia, hipotensao, disforia, delirio, miose, prurido, urticaria, retencao urinaria, hiperalgesia, alodinia, dependencia fisica e tolerancia, em particular, depressao respiratoria, euforia, sensacao extrema de bem-estar e disfuncao intestinal.

[051] O termo "toxicidade" se refere ao potencial de uma overdose que leva a morte e pode ser chamado de "letalidade". Em certas modalidades da invencao, a toxicidade nao e considerada uma resposta farmacodinamica adversa, mas e um efeito da propria invencao.

[052] O termo "opioide" ou "anestesico de opioide" significa um ou mais compostos selecionados a partir de agonistas opioides, antagonistas e agonistas opioides misturados, agonistas opioide parciais. Analgesicos de opioide incluem, mas nao se limitam a, alfentanila, alilprodina, alfaprodina, anileridina, benzilmorfina, bezitramida, buprenorfina, butorfanol, clonitazeno, codeina, desomorfina, dextromoramida, dezocina, diamppromida, diamorfona, dihidrocodeina, di-hidromorfina, dimenoxadol, dimefeptanol, dimetiltiambuteno, butirato de dioxafetila, dipipanona, eptazocina, etoheptazina, etilmetiltiambuteno, etilmorfina, etonitazeno, etorfina, dihidroetorfina, fentanila e derivados, hidrocodona, hidromorfona, hidroxipetidina, isometadona, cetobemidona, levorfanol, levofenacilmorfano, lofentanila, meperidina, meptazinol, metazocina, metadona, metopon, morfina, mirofina, narceina, nicomorfina, norlevorfanol, normetadona, nalorfina, nalbufeno, normorfina, norpipanona, olio, oxicodona, oximorfona, papaveretum, pentazocina, fenadoxona, fenomorfano, fenazocina, fenoperidina, piminodina, piritramida, profeptazina, promedol, properidina, propoxifeno, sufentanila, tilidina e tramadol. A invencao se refere em particular as respostas farmacodinamicas adversas e toxicidade associadas com o uso de certos agonistas opioides como oxicodona, fentanila e hidromorfona.

[053] O termo "administração simultânea" significa que uma dose de buprenorfina é administrada antes do fim do intervalo de dosagem de oxicodona, como, por exemplo, em um período que inicia 6 horas antes do início do intervalo de dosagem de oxicodona e que termina uma hora antes do fim do intervalo de dosagem de oxicodona, ou em um período que inicia 3 horas antes do início do intervalo de dosagem de oxicodona e que termina uma hora antes do fim do intervalo de dosagem de oxicodona. Uma dose de oxicodona com um intervalo de dosagem de 6 horas seria administrada simultaneamente com uma dose de buprenorfina administrada em 6 horas da administração de oxicodona. Em particular, uma dose de buprenorfina seria administrada simultaneamente com uma dose de oxicodona se administrada em 60 minutos, em 30 minutos, em 20 minutos, em 10 minutos, em 5 minutos ou em 1 minuto entre si. Preferencialmente, a buprenorfina é administrada não posterior à oxicodona, de preferência, exatamente no mesmo momento, como quando administrada na mesma forma de dosagem. As considerações acima se aplicam particularmente às modalidades em que tanto a oxicodona quanto a buprenorfina são administradas oralmente.

[054] O termo "período de administração" se refere ao período de tempo durante o qual um fármaco (como buprenorfina, fentanila, hidromorfona e oxicodona) é administrado. O período de administração de um sistema terapêutico transdérmico inicia com a aplicação do sistema terapêutico transdérmico e termina com a sua remoção. O período de administração de implante subdérmico inicia quando o implante subdérmico é implantado e termina com a remoção do implante subdérmico ou degradação completa do mesmo. O período de administração de uma administração intravenosa, como uma infusão, inicia quando a infusão é iniciado e termina quando a infusão termina. O período de administração pode ser o mesmo ou diferente do intervalo

de dosagem, que se refere a uma administração repetida e pode englobar períodos sem administração. Na maioria dos casos, o intervalo de dosagem e o período de administração são o mesmo, por exemplo, com sistemas transdérmicos e implantes subdérmicos.

[055] Adicionalmente, os períodos de administração de dois fármacos, chamados acima de "período de administração 1" e "período de administração 2", do não designam a ordem dos dois períodos de administração. Os períodos de administração de dois fármacos são considerados como sobrepostos em 100% quando os períodos de administração são idênticos (*isto é*, têm os pontos de partida e pontos finais idênticos), ou quando um dos períodos de administração é 100% no (*isto é*, está completamente dentro) outro período de administração. Os períodos de administração de dois fármacos (por exemplo, buprenorfina por um lado, e hidromorfona, fentanila ou oxicodona por outro lado) podem se sobrepor apenas em uma certa extensão; no entanto, tal sobreposição não é menos de 75%, não menos de 90% ou não menos de 95%. A porcentagem de sobreposição é calculada com base do período de administração do agonista opioide (por exemplo, hidromorfona, fentanila e oxicodona). Por exemplo, um período de administração de buprenorfina que inicia às 8:00 e termina às 10:00 do mesmo dia, e um período de administração de hidromorfona que inicia às 9:00 do mesmo dia e termina às 14:00 do mesmo dia seria considerado como sobreposição em 20%. Um período de administração de buprenorfina que inicia às 8:00 no dia 1 e termina às 8:00 no dia 2, e um período de administração de hidromorfona que inicia às 9:00 no dia 1 e termina às 10:00 no dia 1, seria considerado como sobreposição em 100%.

[056] Em certas modalidades em que a referida quantidade de oxicodona é administrada oralmente e a referida quantidade de buprenorfina é administrada transdermicamente, o intervalo de

dosagem de buprenorfina será consideravelmente mais longo que o intervalo de dosagem de oxicodona (por exemplo, vários dias versus várias vezes ao dia). Nas modalidades em que a referida quantidade de oxicodona é administrada oralmente e a referida quantidade de buprenorfina é administrada subdermicamente (*isto é*, através de um implante subdérmico), o intervalo de dosagem de buprenorfina será também consideravelmente mais longo que o intervalo de dosagem de oxicodona, (por exemplo, várias semanas ou meses versus várias vezes ao dia). Assim, nas modalidades em que a referida quantidade de oxicodona é administrada oralmente (por exemplo, em doses, cada uma tendo um intervalo de dosagem de várias horas) e a referida quantidade de buprenorfina é administrada transdérmica ou subdermicamente, o termo "administração simultânea" significa que as doses de oxicodona são administradas no intervalo de dosagem de buprenorfina. Uma dose de buprenorfina administrada subdermicamente com um intervalo de dosagem de seis meses seria administrada simultaneamente com doses administradas de oxicodona com os seis meses da administração de buprenorfina.

[057] O termo "subdérmico/subdermicamente" se refere à administração através de um implante subdérmico. Um implante subdérmico é uma forma de dosagem que é implantada subdermicamente (por exemplo, por inserção através de uma pequena incisão subdermicamente) e entrega o agente ativo em períodos de tempo estendidos de várias semanas ou meses, como 1 a 6 meses ou até mesmo mais longo.

[058] O termo "taxa média de entrada" é definido como a taxa de rate de suprimento de um fármaco (como fentanila, hidromorfona, oxicodona e buprenorfina) para o sistema sanguíneo. Tal taxa média de entrada se refere a taxas de rotas de administração em que o efeito de primeira passagem não desempenha um papel significativo e a taxa de

suprimento para o sistema sanguíneo pode ser determinada. Além de injeções/infusões transdérmicas, subdérmicas e qualquer tipo de injeções/infusões, este conceito pode se aplicar também à administração sublingual e bucal. No caso de um sistema terapêutico emplastro/transdérmico, a taxa média de entrada é definida como sendo idêntico à taxa média de liberação conforme indicado na inserção de pacote. O mesmo é verdadeiro para os implantes subdérmicos. A razão de taxas médias de entrada pode, então, ser calculada. Em casos em que a buprenorfina é um opioide (hidromorfona, fentanila ou oxicodona) são administradas pela mesma rota de administração, e a rota de administração é selecionada a partir de todos os tipos de injeções e infusões (como injeções/infusões subcutâneas, intravenosas ou intramusculares), os períodos de administração são idênticos, e a razão de taxas médias de entrada pode ser calculada pela quantidade de fármacos administrada. Esse é o caso, por exemplo, com injeções subcutâneas simultâneas.

[059] O termo formulação ou forma de "liberação imediata" significa que a forma de dosagem libera pelo menos cerca de 70% do agente ativo em 45 minutos conforme medido por dissolução *in vitro* em um Aparelho USP 2 (pá) a 50 rpm em 500 ml de HCl a 0,1 N a 37°C.

[060] O termo "em um grupo de indivíduos" no contexto de valores de $C_{máx}$ e/ou $T_{máx}$ significa que o valor de $C_{máx}$ e/ou $T_{máx}$ é medido no mesmo estudo clínico no mesmo grupo de indivíduos.

[061] O termo "estudo de comparação" no contexto de diferenças de medição na "sensação extrema de bem-estar" e/ou "preferência por fármaco" ("preferência geral por fármaco", "sensação de euforia no momento", e "tomada de fármaco novamente") e/ou "pontuação de dor fria" se refere a um estudo clínico em que a forma de dosagem da invenção e/ou o método de tratamento da invenção e um método comparativo de tratamento são administrados e/ou aplicados a um

grupo de indivíduos, de preferência, em um estudo cego duplo, randomizado controlado positivo e por placebo e cruzado, e os resultados comparados entre si. Preferencialmente, os indivíduos são usuários saudáveis masculinos e femininos de opioide recreativo, que são, de preferência, selecionados de acordo com os critérios de seleção conforme usado no Exemplo 1. A classificação de sensação extrema de bem-estar e de preferência por fármaco assim como pontuações de dor é medida com o uso de Escalas Análogas (VAS).

[062] O termo "método comparativo de tratamento" no contexto de diferenças de medição na "sensação extrema de bem-estar" e/ou "preferência por fármaco" ("preferência geral por fármaco", "sensação de euforia no momento", e "tomada de fármaco novamente") e/ou "pontuação de dor fria" se refere a um método de tratamento compreendendo a administração da mesma combinação total de agentes ativos como na forma de dosagem da invenção e/ou ao método de tratamento da invenção, exceto para buprenorfina, e que é bioequivalente em relação à administração de oxicodona.

[063] Nas modalidades em que a forma de dosagem da invenção é uma forma oral de dosagem compreendendo oxicodona e buprenorfina, e/ou o método de tratamento da invenção compreende a administração de uma forma oral de dosagem compreendendo oxicodona e buprenorfina, o termo "método comparativo de tratamento" no contexto de diferenças de medição "sensação extrema de bem-estar" e/ou "preferência por fármaco" ("preferência geral por fármaco", "sensação de euforia no momento" e "tomada de fármaco novamente") e/ou "pontuação de dor fria" se refere alternativamente a um método de tratamento compreendendo a administração de uma forma oral de dosagem compreendendo a mesma combinação total de agentes ativos como a forma de dosagem de acordo com a invenção, exceto para buprenorfina, e, em particular, uma quantidade equimolar de oxicodona,

e que fornece uma taxa de dissolução *in vitro* de oxicodona que é substancialmente o mesmo como a taxa de dissolução *in vitro* de oxicodona da forma de dosagem da invenção e/ou da forma de dosagem administrada no método de tratamento da invenção.

[064] O termo "uma taxa de dissolução *in vitro* de oxicodona que é substancialmente a mesma" no contexto de diferenças de medição na "sensação extrema de bem-estar" e/ou "preferência por fármaco" ("preferência geral por fármaco", "sensação de euforia no momento" e "tomada de fármaco novamente") e/ou "pontuação de dor fria" se refere a uma taxa de dissolução *in vitro*, que, quando medida em um Aparelho USP 1 (cesto) a 100 rpm em 900 ml de enzimas sem fluido gástrico simuladas (SGF) a 37°C, é caracterizada pela quantidade de porcentagem de oxicodona liberada em uma hora de dissolução, de preferência, em 1 e 2 horas de dissolução, com mais preferência, em 1, 2 e 3 horas de dissolução, que desvia não mais que cerca de 20% de pontos, de preferência, não mais que cerca de 10% de pontos, a partir da taxa de dissolução *in vitro* de oxicodona correspondente da forma de dosagem da presente invenção.

[065] O termo "bioequivalente/bioequivalência" é definido com os propósitos da presente invenção de se referir a uma forma de dosagem que fornece valores médios geométricos de $C_{máx}$, AUC_t e AUC_{inf} para um agente ativo, em que os 90% de intervalos de confiança estimados para a razão (teste/referência) estão contidos na faixa de 80,00% a 125,00%. Preferencialmente, os valores médios $C_{máx}$, AUC_t e AUC_{inf} estão contidos na faixa de 80,00% a 125,00% conforme determinado tanto no estado de alimentação quanto de jejum.

[066] Dentro do significado da presente invenção, o "teste pressórico ao frio (CPT)" no contexto de medição de "pontuação de dor fria" se refere a um teste com o uso de uma banheira de água de circulação que tem capacidade de suportar temperaturas de água entre

0-2°C e que acomoda uma mão de adulto submersa até o pulso. A temperatura é definida dentro da faixa de 0-2°C, idealmente 1°C. evita-se que uma excursão superior a 2°C devido a poder causar a dor experimentada pelo indivíduo. O teste é conduzido em que os indivíduos imergem rapidamente sua mão na banheira de água. Os indivíduos são instruídos a manter sua mão aberta, relaxada e imersa até que a dor se torne excruciente. A duração máxima inicial de imersão de mão em 2 minutos, mas pode ser estendida até um máximo de 5 minutos. Os indivíduos foram instruídos a remover sua mão da água e que não devem manter sua mão na água se acharem a dor intolerável. A duração de imersão de mão é medida a partir do momento de imersão completa até que o indivíduo remova sua mão da banheira de água. O tempo de início e a duração em segundos foram gravados nos documentos de fonte.

[067] A "razão em peso da quantidade de buprenorfina para a quantidade de oxicodona calculada com a quantidade de buprenorfina na forma de dosagem expressada como a quantidade equimolar de base de buprenorfina ($M_w = 467,64 \text{ g/mol}$) em mg, e a quantidade de oxicodona na forma de dosagem expressada como a quantidade equimolar de cloridrato de oxicodona ($M_w = 351,82 \text{ g/mol}$) em mg" é calculada conforme exemplificado nos seguintes para as quantidades usadas no Exemplo 1:

- Oxicodona com HCl ($M_w = 351,82 \text{ g/mol}$): 40 mg,
- Buprenorfina com HCl ($M_w = 504,10 \text{ g/mol}$): 5,39 mg
- Buprenorfina com HCl expressada como a quantidade equimolar de base de buprenorfina ($M_w = 467,64 \text{ g/mol}$): 5 mg;
- Razão em peso = 5 mg: 40 mg = 1:8;
- em que a razão em peso de 1:8 é igual a 0,125, e é, assim, por exemplo, maior que 1:40 que é igual a 0,025.

BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

[068] A Figura 1 é uma retratação gráfica do projeto de estudo do Exemplo 1.

[069] A Figura 2 retrata os resultados do Exemplo 1 (concentração plasmática média de oxicodona versus tempo após a administração oral única de oxicodona e a administração oral combinada de oxicodona e a administração transdérmica de buprenorfina).

[070] A Figura 3 retrata os resultados de Exemplos combinados 1 e 2 (concentração plasmática média de buprenorfina versus tempo após uma administração transdérmica, intravenosa e oral em que o resultado após a administração transdérmica é do Exemplo 1 e o resultado após a administração intravenosa e oral é do Exemplo 2).

[071] A Figura 4 retrata os resultados do Exemplo 1 (concentração plasmática média de oxicodona versus tempo após a administração oral única de oxicodona e a administração oral combinada de oxicodona e a administração transdérmica de buprenorfina).

[072] A Figura 5 retrata os resultados do Exemplo 1 incluindo o resultado tanto das iterações quanto de todos os 6 tratamentos (significa 'no momento' de preferência por fármaco, VAS).

[073] A Figura 6 retrata os resultados do Exemplo 1 incluindo o resultado tanto das iterações quanto de todos os 6 tratamentos (significa 'no momento' de preferência por fármaco, VAS, E_{máx}).

[074] A Figura 7 retrata os resultados do Exemplo 1 incluindo o resultado tanto das iterações quanto de todos os 6 tratamentos (significa sensação extrema de bem-estar, VAS).

[075] A Figura 8 retrata os resultados do Exemplo 1 incluindo o resultado tanto das iterações quanto de todos os 6 tratamentos (significa VAS de sensação extrema de bem-estar, E_{máx}).

[076] A Figura 9 retrata os resultados do Exemplo 1 incluindo o

resultado tanto das iterações quanto de todos os 6 tratamentos (VAS de sensação de euforia global, $E_{máx}$).

[077] A Figura 10 retrata os resultados do Exemplo 1 incluindo o resultado tanto das iterações quanto de todos os 6 tratamentos (VAS de tomada de fármaco novamente, $E_{máx}$).

[078] A Figura 11 retrata os resultados do Exemplo 1 (iteração 2) e todos os 6 tratamentos (pontuação média de dor fria pelo tempo de: 0 hora-antes da dosagem oral).

[079] A Figura 12 retrata os resultados do Exemplo 1 (iteração 2) e todos os 6 tratamentos (pontuação média de dor fria pelo tempo de: uma hora).

[080] A Figura 13 retrata os resultados do Exemplo 1 (iteração 2) e todos os 6 tratamentos (pontuação média de dor fria pelo tempo de: duas horas).

[081] A Figura 14 retrata os resultados do Exemplo 1 (iteração 2) e todos os 6 tratamentos (pontuação média de dor fria pelo tempo de: 3 horas).

[082] A Figura 15 retrata os resultados do Exemplo 1 (iteração 2) e todos os 6 tratamentos (pontuação média de dor fria pelo tempo de: 4 horas).

[083] A Figura 16 retrata os resultados dos Exemplos 1 e 2 combinados (concentração plasmática média de buprenorfina versus tempo após a administração transdérmica de buprenorfina do Exemplo 1 e após a administração oral de IR de buprenorfina do Exemplo 2 e concentração plasmática média de oxicodona versus tempo após a administração oral de IR de oxicodona do Exemplo 1).

[084] As Figuras 17 A) e B) retratam o efeito de buprenorfina isolada em parâmetros de gás sanguíneo: A) pCO_2 e B) sO_2 , em ratos, respectivamente.

[085] As Figuras 18 A) e B) retratam o efeito de oxicodona isolada

nos parâmetros de gás sanguíneo: A) pCO₂; e B) sO₂, em ratos, respectivamente.

[086] As Figuras 19 A) e B) retratam o efeito de hidromorfona isolada nos parâmetros de gás sanguíneo: A) pCO₂; e B) sO₂, em ratos, respectivamente.

[087] As Figuras 20 A) e B) retratam o efeito de fentanila isolada nos parâmetros de gás sanguíneo: A) pCO₂ e B) sO₂, em ratos, respectivamente.

[088] As Figuras 21 A)-D) retratam o efeito de buprenorfina em déficits induzidos por oxicodona nos parâmetros de gás sanguíneo arterial (ABG): A) sO₂%, B) pO₂, C) pCO₂ e D) pH de sangue arterial, em ratos.

[089] As Figuras 22 A)-B) retratam o efeito de buprenorfina em déficits induzidos por oxicodona nos parâmetros de gás sanguíneo arterial (ABG): A) pCO₂ e B) sO₂%, em ratos, em uma hora após a administração.

[090] A Figura 23 retrata os efeitos de analgesia de buprenorfina, oxicodona e combinações de buprenorfina e oxicodona (8 mg/kg) em ratos.

[091] As Figuras 24 A)-E) retratam o efeito de buprenorfina em déficits induzidos por fentanila nos parâmetros de gás sanguíneo arterial (ABG): A) sO₂%, B) pO₂, C) pCO₂, D) pH de sangue arterial e em E) situação Ácido-Base em ratos.

[092] As Figuras 25 A)-B) retratam o efeito de buprenorfina em déficits induzidos por fentanila nos parâmetros de gás sanguíneo arterial (ABG): A) pCO₂ e B) sO₂%, em ratos, em uma hora após a administração.

[093] A Figura 26 retrata os efeitos de analgesia de combinações de buprenorfina, fentanila e buprenorfina/fentanila (0,5 mg/kg) em ratos.

[094] As Figuras 27 A)-D) retratam o efeito de buprenorfina em

déficits induzidos por hidromorfonanos parâmetros de gás sanguíneo arterial (ABG): A) sO₂%, B) pO₂, C) pCO₂ e D) pH de sangue arterial, em ratos.

[095] As Figuras 28 A)-B) retratam o efeito de buprenorfina em déficits induzidos por hidromorfona nos parâmetros de gás sanguíneo arterial (ABG): A) pCO₂ e B) sO₂%, em ratos, em uma hora após a administração.

[096] A Figura 29 retrata os efeitos de analgesia de buprenorfina, hidromorfona e combinações de buprenorfina e hidromorfona (10 mg/kg) em ratos.

[097] As Figuras 30 A) e B) retratam o efeito de buprenorfina em letalidade induzida por oxicodona.

[098] As Figuras 31 A) e B) retratam o efeito de buprenorfina em letalidade induzida por fentanila.

[099] As Figuras 32 A) e B) retratam o efeito de buprenorfina na letalidade induzida por hidromorfona.

[0100] As Figuras 33 A) e B) apresentam vistas esquemáticas de três infusões de hidromorfona (HMP) com emplastro de placebo (A) e buprenorfina (Buprenorfina, emplastro Butrans® de 20 mcg/h) (B) na parte 2a do Estudo).

[0101] A Figura 34 retrata as inclinações médias de HCVR normalizadas para o placebo, após a administração de combinações de hidromorfona IV (HMP), buprenorfina (Buprenorfina, emplastro Butrans®) e HMP-Buprenorfina na parte 2a do Estudo).

[0102] A Figura 35 retrata concentrações de hidromorfona durante as medições de HCVR na parte 2a do Estudo).

[0103] A Figura 36 retrata concentrações de buprenorfina durante medições de HCVR na parte 2a do Estudo).

[0104] A Figura 37 apresenta a vista esquemática da parte 2b) do projeto de estudo.

[0105] A Figura 38 retrata concentrações de hidromorfona durante medições de HCVR na parte 2b do Estudo).

[0106] A Figura 39 retrata concentrações de buprenorfina durante medições de HCVR na parte 2b do Estudo).

[0107] A Figura 40 retrata as inclinações médias de HCVR normalizadas para o placebo, após a administração de HMP (3,0 mg, IV), BTDS (em doses de 2,5 mcg/h, 5 mcg/h e 10 mcg/h) e combinações de HMP e BTDS na parte 2b do Estudo).

[0108] A Figura 41 retrata efeitos analgésicos de HMP (3,0 mg, IV), BTDS (em doses de 2,5 mcg/h, 5 mcg/h e 10 mcg/h) e combinações de HMP e BTDS em comparação com o placebo, na parte 2b do Estudo).

DESCRÍÇÃO DETALHADA

[0109] Oxicodona, fentanila, hidromorfona e buprenorfina são todas usadas comumente de modo separado para suas propriedades analgésicas.

[0110] A fentanila é formulada, por exemplo, em um sistema terapêutico transdérmico para tratamento de dor.

[0111] A hidromorfona é formulada, por exemplo, em uma composição para infusão intravenosa para tratamento de dor.

[0112] A oxicodona é formulada, por exemplo, em formulações de IR orais para o tratamento de dor. Esta liberação rápida de oxicodona em formulações de IR é, em particular, adequado para promover euforia e preferência por fármaco. É conhecido que a oxicodona, em certas circunstâncias, promove abuso e causa dependência.

[0113] A buprenorfina é formulada, por exemplo, em um emplastro transdérmico (sistema terapêutico transdérmico) para tratamento de dor. A buprenorfina sublingual é usado também na terapia de substituição em que a mesma é administrada em vez do opioide que cria dependência, por exemplo, oxicodona. Um novo produto de depósito subcutaneamente administrado foi aprovado recentemente

pela USFDA sob o nome de Sublocade®. A injeção subcutânea é administrada uma vez por mês e fornece uma liberação estendida de buprenorfina. A terapia de substituição de opioide supre usuários de fármacos ilícitos por um fármaco de substituição, um medicamento prescrito, como metadona ou buprenorfina, que é administrado usualmente em um ambiente clínico supervisionado. A Buprenorfina é um agonista opioide parcial. Isso significa que, embora a buprenorfina seja um opioide que pode produzir efeitos típicos e efeitos colaterais de opioide, como euforia, seus efeitos máximos são menores que estes agonistas completos como oxicodona. Em doses baixas, a buprenorfina produz efeito suficiente de agonista para possibilitar que indivíduos dependentes de opioide descontinuem o uso indevido de opioides sem experimentar sintomas de abstinência. Os efeitos de agonista de buprenorfina aumentam linearmente com o aumento de doses do fármaco até que atinja um nível e não continue mais a aumentar com aumentos adicionais na dosagem. Isso é chamado de "efeito máximo" Assim, a buprenorfina carrega um risco menor de abuso, dependência e efeitos colaterais em comparação aos agonistas opioides completos, mas é limitado pelo efeito máximo. Na verdade, considera-se que a buprenorfina bloqueie realmente os efeitos de agonistas opioides completos e tenha capacidade de precipitar sintomas de abstinência se administrada para um indivíduo dependente de opioide enquanto um agonista completo está na corrente sanguínea. A buprenorfina é administrada usualmente transdérmica, bucal, sublingual e intravenosamente. O tratamento oral é considerado ineficaz devido ao metabolismo da primeira passagem.

[0114] Constatou-se agora que certas combinações de agonistas opioides (oxicodona, fentanila ou hidromorfona) com buprenorfina fornecem um efeito analgésico que é substancialmente o mesmo em comparação à mesma dose de oxicodona, fentanila ou hidromorfona

quando administrada isolada, mas que fornece uma redução geral na depressão respiratória, euforia e preferência por fármaco, e com perfis aprimorados de segurança. A referência é feita para os exemplos fornecidos abaixo, e as Figuras 5 a 10 e as Figuras adicionais.

[0115] Constatou-se também que certos tratamentos orais e formas orais de dosagem correspondentes que usam certas combinações de oxicodona e buprenorfina fornecem um efeito analgésico que é substancialmente o mesmo em comparação à mesma dose de oxicodona administrada isolada, mas que fornecem uma redução na euforia e preferência por fármaco. A referência é feita ao Exemplo 1 e às Figuras 11 a 15.

[0116] Constatou-se que a administração oral de buprenorfina leva a níveis sanguíneos no nível dos níveis sanguíneos transdérmicos. A referência é feita à Figura 3. Constatou-se também que uma administração de IR oral de buprenorfina e oxicodona leva a formatos similares de curva sanguínea em que as quantidades absolutas dos dois fármacos diferem em cerca de um fator de 100. A referência é feita à Figura 16.

MODOS DE ADMINISTRAÇÃO PARA FENTANILA, HIDROMORFONA E BUPRENORFINA E FORMAS DE DOSAGEM

[0117] Em certas modalidades, a invenção fornece uma combinação específica de hidromorfona e buprenorfina, em que a combinação de hidromorfona e buprenorfina reduz depressão respiratória induzida por hidromorfona em cerca de 20% ou mais em comparação a uma terapia isolada com hidromorfona. Em uma modalidade, a combinação de hidromorfona e buprenorfina reduz depressão respiratória induzida por hidromorfona em cerca de 1/3 ou mais.

[0118] Em certas modalidades, o método de tratamento de dor da invenção comprehende administrar a um paciente em necessidade do mesmo

(i) uma quantidade eficaz de hidromorfona durante um período de administração 1 a uma taxa média de entrada (em mg/h) de hidromorfona durante o referido período de administração 1 (em mg/h), em que a referida taxa média de entrada de hidromorfona é expressada como a quantidade equimolar de base livre de hidromorfona administrada durante o referido período de administração 1 dividido pela duração do referido período de administração 1, e

(ii) uma outra quantidade eficaz de buprenorfina durante um período de administração 2 a uma taxa média de entrada (em mg/h) de buprenorfina durante o referido período de administração 2,

em que a referida taxa média de entrada de buprenorfina é expressada como a quantidade equimolar de base livre de buprenorfina administrada durante o referido período de administração 2 dividido pela duração do referido período de administração 2,

em que o período de administração 1 e o período de administração 2 se sobrepõem em pelo menos 75%, e em que a razão da referida taxa média de entrada de buprenorfina para a referida taxa média de entrada de hidromorfona é de cerca de 1:8000 para cerca de 1:100, ou de cerca de 1:8000 para cerca de 1:200, ou de cerca de 1:8000 para cerca de 1:400, ou de cerca de 1:8000 para cerca de 1:600; ou de cerca de 1:8000 para cerca de 1:800, ou de cerca de 1:4000 para cerca de 1:800, ou cerca de 1:3000 para cerca de 1:1100.

[0119] Em certas modalidades, o método de tratamento de dor da invenção compreende administrar a um paciente em necessidade do mesmo

(i) uma quantidade eficaz de fentanila durante um período de administração 1 em uma taxa média de entrada (em mg/h) de fentanila durante o referido período de administração 1, em que a referida taxa média de entrada de fentanila é expressada como a quantidade equimolar de base livre de fentanila administrada durante o

referido período de administração 1 dividido pela duração do referido período de administração 1, e

(ii) uma outra quantidade eficaz de buprenorfina durante um período de administração 2 a uma taxa média de entrada (em mg/h) de buprenorfina durante o referido período de administração 2,

em que a referida taxa média de entrada de buprenorfina é expressada como a quantidade equimolar de base livre de buprenorfina administrada durante o referido período de administração 2 dividido pela duração do referido período de administração 2, em que o período de administração 1 e o período de administração 2 se sobreponem em pelo menos 75%, e em que a razão da referida taxa média de entrada de buprenorfina para a referida taxa média de entrada de fentanila de cerca de 1:80 para cerca de 1:0,5, ou de cerca de 1:80 para cerca de 1:1, ou de cerca de 1:80 para cerca de 1:2, ou de cerca de 1:80 para cerca de 1:4, ou de cerca de 1:80 para cerca de 1:6, ou de cerca de 1:80 para cerca de 1:8, ou de cerca de 1:40 para cerca de 1:8, ou de cerca de 1:30 para cerca de 1:11.

[0120] Em certas modalidades da invenção, a fentanila ou hidromorfona e buprenorfina são administradas pela mesma rota de administração. Em certas modalidades, a hidromorfona é administrada a uma taxa de cerca de 1 mg/h a 10 mg/h, ou a uma taxa de cerca de 2 mg/h a cerca de 8 mg/h, ou a uma taxa de cerca de 3 mg/h a cerca de 7 mg/h, ou a uma taxa de cerca de 3 mg/h a cerca de 5 mg/h, ou a uma taxa de cerca de 1 mg/h a cerca de 3,5 mg/h, ou a uma taxa de cerca de 3,5 mg/h a cerca de 10 mg/h. Em uma certa modalidade, a hidromorfona é administrada a uma taxa de cerca de cerca de 1 mg/h, de cerca de 3,5 mg/h, de cerca de 4 mg/h, de cerca de 4,5 mg/h ou de cerca de 10 mg/h. Em certas modalidades, a fentanila é administrada a uma taxa de cerca de 12,5 µg/h, 25 µg/h, 50 µg/h, 75 µg/h, 100 µg/h, 150 µg/h ou 200 µg/h.

[0121] Em uma outra modalidade da invenção, a fentanila ou hidromorfona e buprenorfina são administradas por rotas diferentes de administração. Em certas modalidades, a hidromorfona é administrada a uma taxa de cerca de 1 mg/h a 10 mg/h, ou a uma taxa de cerca de 2 mg/h a 8 mg/h, ou a uma taxa de cerca de 3 mg/h a 7 mg/h, ou uma taxa de cerca de 3 mg/h a 5 mg/h. Em uma certa modalidade, a hidromorfona é administrada a uma taxa de cerca de cerca de 1 mg/h, de cerca de 3,5 mg/h, de cerca de 4 mg/h, de cerca de 4,5 mg/h ou de cerca de 10 mg/h. Em certas modalidades, a fentanila é administrada a uma taxa de cerca de 12,5 µg/h, 25 µg/h, 50 µg/h, 75 µg/h, 100 µg/h, 150 µg/h ou 200 µg/h.

[0122] Em certas modalidades do método da invenção, as rotas de administração são selecionadas a partir do grupo que consiste em administração intravenosa, administração intramuscular, administração subcutânea, administração sublingual, administração bucal, administração subdérmica e administração transdérmica. Em uma certa modalidade, a fentanila é administrada transdermicamente. Em uma outra modalidade, a hidromorfona é administrada intravenosamente. Em certas modalidades da invenção, a fentanila e buprenorfina são administradas através de administração transdérmica; e em certas outras modalidades da invenção, a hidromorfona e buprenorfina são administradas através de administração.

[0123] Em certas modalidades da invenção, a fentanila ou hidromorfona e buprenorfina são administradas em uma forma de dosagem selecionada independentemente a partir de uma composição intravenosa, uma composição intramuscular, uma composição subcutânea, uma composição sublingual, uma composição bucal, um sistema implantável subdérmica ou um sistema terapêutico transdérmico. Uma forma de dosagem preferencial para fentanila é um sistema terapêutico transdérmica e para a hidromorfona é uma composição intravenosa. Em certas modalidades da invenção, a

fentanila e buprenorfina são administradas em um sistema terapêutico transdérmica compreendendo fentanila e buprenorfina. O período de administração é de 1 dia a 7 dias, como 1 dia, 3 dias, 3,5 dias e 7 dias. Em certas outras modalidades da invenção, a hidromorfona e a buprenorfina são administradas em uma composição intravenosa compreendendo buprenorfina e hidromorfona. O período de administração é de cerca de 5 minutos a 24 horas, ou de cerca de 15 minutos a 24 horas, ou de cerca de 15 minutos a 12 horas, ou de cerca de 30 minutos a 6 horas, ou de cerca de 30 minutos a 3 horas, ou de cerca 30 minutos a duas horas, em particular, de cerca de uma hora.

[0124] Em certas modalidades da invenção, apenas a buprenorfina é administrada por administração transdérmica e o período de administração 2 é de 1 dia a 7 dias, como 1 dia, 3 dias, 3,5 dias e 7 dias.

[0125] Em certas modalidades da invenção, a buprenorfina é administrada por administração subdérmica, e o período de administração é de cerca de 1 mês a 1 ano, ou de cerca de 1 mês a 4 meses, ou de cerca de 1 mês a 3 meses, como, é selecionado a partir de 1 mês, 2 meses, 3 meses, 4 meses, e 6 meses.

NÍVEIS SANGUÍNEOS

[0126] Em certas modalidades, o método da invenção que compreende administrar a hidromorfona e buprenorfina é caracterizado por, após uma administração de dose única, a buprenorfina e hidromorfona fornecem, cada uma, uma $C_{máx}$ média ou um C_{av} média e a razão da $C_{máx}$ ou a C_{av} média de buprenorfina para a $C_{máx}$ média ou a C_{av} média de hidromorfona é cerca de 0,001 a cerca de 0,006.

[0127] Em certas modalidades, o método da invenção que compreende administrar a fentanila e buprenorfina é caracterizado por, após uma administração de dose única, a fentanila e buprenorfina fornecem, cada uma, uma $C_{máx}$ média ou um C_{av} média e a razão da

$C_{máx}$ ou a C_{av} média de buprenorfina para a $C_{máx}$ média ou a C_{av} média de hidromorfona é cerca de 0,02 a cerca de 0,3. Em certa modalidade, a razão da $C_{máx}$ média ou C_{av} de buprenorfina para a $C_{máx}$ ou C_{av} média de fentanila é de cerca de 0,02 a cerca de 0,2.

[0128] Em certas modalidades, o método de tratamento da presente invenção que compreende uma administração simultânea a um paciente em necessidade do mesmo (i) uma quantidade de oxicodona, e (ii) uma quantidade de buprenorfina é caracterizada por, após uma administração simultânea de dose única de oxicodona e buprenorfina em um grupo de indivíduos, é obtida uma razão da $C_{máx}$ média de buprenorfina para a $C_{máx}$ média de oxicodona de pelo menos cerca de 1:280 é obtida, de preferência sob condições de jejum. Em certas modalidades, a razão da $C_{máx}$ média de buprenorfina para a $C_{máx}$ de oxicodona é pelo menos cerca de 1:250, ou pelo menos cerca de 1:230 ou pelo menos cerca de 1:200 ou pelo menos cerca de 1:180. Em certas modalidades, a razão da $C_{máx}$ média de buprenorfina para a $C_{máx}$ de oxicodona é cerca de 1:50 a cerca de 1:280, ou cerca de 1:50 a cerca de 1:250, ou cerca de 1:80 a cerca de 1:230, ou cerca de 1:100 a cerca de 1:200, ou cerca de 1:100 a cerca 1:180, de preferência sob condições de jejum.

[0129] De acordo com certas modalidades, a oxicodona é administrada na forma de cloridrato de oxicodona. Em outras tais modalidades, a oxicodona é administrada na forma de miristato de oxicodona. De acordo com certas modalidades, a buprenorfina é administrada na forma de cloridrato de buprenorfina. De acordo com certas modalidades, a referida quantidade de buprenorfina é administrada na forma de liberação imediata. De acordo com certas modalidades, a referida quantidade de oxicodona é administrada na forma de liberação imediata e a referida quantidade de buprenorfina é administrada na forma de liberação imediata.

[0130] Em certas modalidades, o método de tratamento é caracterizado por, após a administração simultânea de dose única de oxicodona e buprenorfina em um grupo de indivíduos, uma razão da T_{máx} média de buprenorfina para a T_{máx} média de oxicodona igual ou menor que cerca de 1,5:1, ou igual ou menor que cerca de 1,3:1, ou igual ou menor que cerca de 1,1:1, ou igual ou menor que cerca de 1:1, é obtida, de preferência, sob condições de jejum. Em certas modalidades, o método de tratamento é caracterizado por, após uma administração simultânea de dose única de oxicodona e buprenorfina em um grupo de indivíduos, a referida administração simultânea fornece no referido grupo de indivíduos uma T_{máx} média de buprenorfina que é anterior à T_{máx} média de oxicodona, de preferência, sob condições de jejum. Em certas modalidades, o método de tratamento é caracterizado por, após uma administração simultânea de dose única de oxicodona e buprenorfina em um grupo de indivíduos, a referida administração simultânea fornece no referido grupo de indivíduos a razão da T_{máx} média de buprenorfina para a T_{máx} média de oxicodona de cerca de 0,1:1 para cerca de 1,5:1, ou de cerca de 0,1:1 para cerca de 1,3:1, ou de cerca de 0,1:1 para cerca de 1,1:1, ou de cerca de 0,1:1 para cerca de 1:1 ou de cerca de 0,1:1 para cerca de 0,9:1, de preferência, sob condições de jejum. De acordo com certas modalidades, a oxicodona é administrada na forma de cloridrato de oxicodona. Em outras tais modalidades, a oxicodona é administrada na forma de miristato de oxicodona. De acordo com certas modalidades, a buprenorfina é administrada na forma de cloridrato de buprenorfina. De acordo com certas modalidades, a referida quantidade de buprenorfina é administrada na forma de liberação imediata. De acordo com certas modalidades, a referida quantidade de oxicodona é administrada na forma de liberação imediata e a referida quantidade de buprenorfina é administrada na forma de liberação imediata.

[0131] Em certas modalidades, o método de tratamento da presente invenção conforme descrito no presente documento que compreende uma administração simultânea a um paciente em necessidade do mesmo (i) uma quantidade de oxicodona, e (ii) uma quantidade de buprenorfina, é caracterizado pela administração simultânea ser administração oral. Em certas modalidades, a administração simultânea é a administração de uma forma oral de dosagem compreendendo tanto a referida quantidade de buprenorfina quanto a referida quantidade de oxicodona, conforme descrito no presente documento.

[0132] Em certas modalidades, o método de tratamento do presente invenção conforme descrito no presente documento que compreende uma administração simultânea a um paciente em necessidade do mesmo (i) uma quantidade de oxicodona, e (ii) uma quantidade de buprenorfina, é caracterizado pela referida quantidade de oxicodona ser administrada oralmente, isto é, por uma forma oral de dosagem compreendendo a referida quantidade de oxicodona, e a referida quantidade de buprenorfina é administrada transdermicamente, isto é, por uma forma transdérmica de dosagem compreendendo a referida quantidade de buprenorfina (como, por exemplo, uma emplastro transdérmico). Um exemplo de uma forma transdérmica de dosagem compreendendo buprenorfina é o emplastro Butrans® disponível nas intensidades de dose 5, 10 e 20 micrograma/hora que entrega buprenorfina para um período de dosagem de até sete dias.

[0133] Em certas modalidades em que a referida quantidade de oxicodona é administrada oralmente e a referida quantidade de buprenorfina é administrada transdermicamente, a forma oral de dosagem compreendendo a referida quantidade de oxicodona é uma forma líquida de dosagem, como, por exemplo, uma solução, uma suspensão ou uma emulsão. Em certas modalidades em que a referida quantidade de oxicodona é administrada oralmente e a referida

quantidade de buprenorfina é administrada transdermicamente, a forma oral de dosagem compreendendo a referida quantidade de oxicodona é uma forma sólida de dosagem, como, por exemplo, um comprimido ou uma cápsula. Em certas modalidades, a forma oral de dosagem compreende uma quantidade de oxicodona que é equimolar a cerca de 5 mg a cerca de 50 mg de cloridrato de oxicodona ($M_w = 351,82\text{ g/mol}$), de preferência, de cerca de 5 mg a cerca de 40 mg de cloridrato de oxicodona ($M_w = 351,82\text{ g/mol}$). Em certas modalidades, a forma oral de dosagem compreende a referida quantidade de oxicodona na forma de liberação imediata.

[0134] Em certas modalidades, o método de tratamento do presente invenção conforme descrito no presente documento que compreende uma administração simultânea a um paciente em necessidade do mesmo (i) uma quantidade de oxicodona, e (ii) uma quantidade de buprenorfina, é caracterizado pela referida quantidade de oxicodona ser administrada oralmente, isto é, por uma forma oral de dosagem compreendendo a referida quantidade de oxicodona, e a referida quantidade de buprenorfina é administrada transdermicamente, isto é, por uma forma oral de dosagem compreendendo a referida quantidade de buprenorfina (como um implante subdérmico compreendendo a referida quantidade de buprenorfina). Em certas modalidades, a razão da $C_{máx}$ média de buprenorfina para a $C_{máx}$ de oxicodona é definida como sendo a razão da concentração plasmática média de estado estacionário de buprenorfina para a $C_{máx}$ média de oxicodona.

[0135] Um exemplo de uma forma subdermica de dosagem para usar em um método de tratamento da presente invenção é um implante para administração subdérmica comercializado nos Estados

Unidos sob o nome comercial Probuphine®. De acordo com as informações prescritas (versão 02/2018), Probuphine® é indicado para o tratamento de manutenção de dependência de opioide. O implante de Probuphine® contém cloridrato de buprenorfina como o ingrediente farmacêutica ativa. É um produto de fármaco em estéril, único, esbranquiçado, macio, formato de haste flexível. Cada haste tem 26 mm em comprimento e 2,5 mm em diâmetro e contém 80 mg de cloridrato de buprenorfina (correspondente a 74,2 mg de base de buprenorfina) e acetato etíleno vinílico. Probuphine® é projetado para ser implantado por um profissional médico treinado e para fornecer entrega sustentada de buprenorfina por até seis meses. De acordo com as informações prescritas, para o tratamento de manutenção de dependência de opioide, cada dose consiste em quatro implantes de Probuphine®, que são inseridos subdermicamente no lado interior do braço superior por seis meses de tratamento e são removidos no fim do sexto mês. Em testes farmacocinéticos, o tempo médio para a concentração plasmático máxima de buprenorfina ocorreu 12 horas após a inserção de Probuphine®. Após o pico inicial de buprenorfina, as concentrações plasmáticas de buprenorfina diminuíram lentamente, e as concentrações plasmáticas de estado estacionário foram atingidas em aproximadamente na semana 4. As concentrações plasmáticas de buprenorfina foram aproximadamente 0,5 ng/ml a 1,0 ng/ml e foram mantidas por aproximadamente 20 semanas (a semana 4 à semana 24) em um período de tratamento de 24 semanas (consultar as informações prescritas de 02/2018, ou Smith *et al.*, Probuphine (Buprenorfina) Subdermal Implants for the Treatment Of Opioid-Dependent Patients, Pharmacy and Therapeutics Agosto de 2017; 42(8): 505-508. A fim de alcançar concentrações plasmáticas de buprenorfina adequadas para o método de tratamento da presente invenção, por exemplo, o número e/ou tamanho de implantes pode ser ajustado.

[0136] Em certas modalidades em que a referida quantidade de oxicodona é administrada oralmente e a referida quantidade de buprenorfina é administrada transdermicamente, a forma oral de dosagem compreendendo a referida quantidade de oxicodona é uma forma líquida de dosagem, como, por exemplo, uma solução, uma suspensão ou uma emulsão. Em certas modalidades em que a referida quantidade de oxicodona é administrada oralmente e a referida quantidade de buprenorfina é administrada transdermicamente, a forma oral de dosagem compreendendo a referida quantidade de oxicodona é uma forma sólida de dosagem, como, por exemplo, um comprimido ou uma cápsula. Em certas modalidades, a forma oral de dosagem compreende uma quantidade de oxicodona que é equimolar a cerca de 5 mg a cerca de 50 mg de cloridrato de oxicodona ($M_w = 351,82 \text{ g/mol}$), de preferência, de cerca de 5 mg a cerca de 40 mg de cloridrato de oxicodona ($M_w = 351,82 \text{ g/mol}$). Em certas modalidades, a forma oral de dosagem compreende a referida quantidade de oxicodona na forma de liberação imediata.

RAZÕES EM PESO E QUANTIDADES NAS FORMAS ORAIS DE DOSAGEM

[0137] Em certas modalidades, o método de tratamento é caracterizado pela administração a um paciente em necessidade do mesmo de uma forma oral de dosagem compreendendo:

- (i) uma quantidade de oxicodona, e
- (ii) uma quantidade de buprenorfina,

em que a razão em peso da quantidade de buprenorfina para a quantidade de oxicodona é maior que 1:40 calculada com a quantidade de buprenorfina na forma de dosagem expressada como a quantidade equimolar de base de buprenorfina ($M_w = 467,64 \text{ g/mol}$) em mg, e a quantidade de oxicodona na forma de dosagem expressada como a quantidade equimolar de cloridrato de oxicodona ($M_w = 351,82$

g/mol) em mg. Em certas modalidades, a referida razão em peso da quantidade de buprenorfina para a quantidade de oxicodona é de cerca de 1:3 a maior que 1:40, ou igual ou maior que cerca de 1:38, ou de cerca de 1:3 a cerca de 1:38, ou de cerca de 1:4 a maior que 1:40, ou de cerca de 1:4 a cerca de 1:38, ou de cerca de 1:5 a maior que 1:40, ou de cerca de 1:5 a cerca de 1:38, ou de cerca de 1:5 a cerca de 1:35, ou de cerca de 1:5 a cerca de 1:30, ou de cerca de 1:6 a maior que 1:40, ou de cerca de 1:6 a cerca de 1:38, ou de cerca de 1:6 a cerca de 1:35, ou de cerca de 1:6 a cerca de 1:30, ou de cerca de 1:6 a cerca de 1:28 ou de cerca de 1:6 a cerca de 1:20, ou de cerca de 1:8 a cerca de 1:30, ou de cerca de 1:8 a cerca de 1:28, ou de cerca de 1:8 a cerca de 1:20, ou de cerca de 1:8 a cerca de 1:15, ou de cerca de 1:10 a cerca de 1:20, ou de cerca de 1:10 a cerca de 1:15. De acordo com certas modalidades, a oxicodona está presente na forma de cloridrato de oxicodona. Em outras tais modalidades, a oxicodona está presente na forma de miristato de oxicodona. De acordo com certas modalidades, a buprenorfina está presente na forma de cloridrato de buprenorfina. De acordo com certas modalidades, a forma de dosagem compreende a referida quantidade de buprenorfina na forma de liberação imediata. De acordo com certas modalidades, a forma de dosagem compreende a referida quantidade de oxicodona na forma de liberação imediata e a referida quantidade de buprenorfina na forma de liberação imediata.

[0138] Em certas modalidades, o método de tratamento é caracterizado pela forma de dosagem compreender uma quantidade de oxicodona que é equimolar a cerca de 5 mg a cerca de 50 mg de cloridrato de oxicodona ($M_w = 351,82\text{ g/mol}$), ou que é equimolar a cerca de 5 mg a cerca de 40 mg de cloridrato de oxicodona ($M_w = 351,82\text{ g/mol}$), ou que é equimolar a cerca de 10 mg, a cerca de 15 mg, a cerca de 20 mg, a cerca de 30 mg ou a cerca 40 mg de cloridrato de oxicodona

(Mw = 351,82 g/mol). De acordo com certas modalidades, a oxicodona está presente na forma de cloridrato de oxicodona. Em outras tais modalidades, a oxicodona está presente na forma de miristato de oxicodona. De acordo com certas modalidades, a buprenorfina está presente na forma de cloridrato de buprenorfina. De acordo com certas modalidades, a forma de dosagem compreende a referida quantidade de buprenorfina na forma de liberação imediata. De acordo com certas modalidades, a forma de dosagem compreende a referida quantidade de oxicodona na forma de liberação imediata e a referida quantidade de buprenorfina na forma de liberação imediata.

[0139] Em certas modalidades, o método de tratamento é caracterizado pela forma de dosagem compreender uma quantidade de oxicodona que é equimolar a cerca de 40 mg de cloridrato de oxicodona (Mw = 351,82 g/mol), e uma quantidade e buprenorfina que é equimolar a cerca de 1 mg a cerca de 6 mg de base de buprenorfina (Mw = 467,64 g/mol), ou em que a forma de dosagem compreende uma quantidade de oxicodona que é equimolar a cerca de 40 mg de cloridrato de oxicodona (Mw = 351,82 g/mol), e uma quantidade de buprenorfina que é equimolar a cerca de 2 mg a cerca de 5 mg de base de buprenorfina (Mw = 467,64 g/mol). De acordo com certas modalidades, a oxicodona está presente na forma de cloridrato de oxicodona. Em outras tais modalidades, a oxicodona está presente na forma de miristato de oxicodona. De acordo com certas modalidades, a buprenorfina está presente na forma de cloridrato de buprenorfina. De acordo com certas modalidades, a forma de dosagem compreende a referida quantidade de buprenorfina na forma de liberação imediata. De acordo com certas modalidades, a forma de dosagem compreende a referida quantidade de oxicodona na forma de liberação imediata e a referida quantidade de buprenorfina na forma de liberação imediata.

[0140] Em certas modalidades, o método de tratamento é caracterizado pela administração a um paciente em necessidade do mesmo uma forma de dosagem de liberação imediata oral (IR) compreendendo:

(i) uma quantidade de oxicodona na forma de liberação imediata, e

(ii) uma quantidade de buprenorfina na forma de liberação imediata,

em que a razão em peso da quantidade de buprenorfina para a quantidade de oxicodona é igual ou maior que cerca de 1:100 calculada com a quantidade de buprenorfina na forma de dosagem expressada como a quantidade equimolar de base de buprenorfina ($M_w = 467,64$ g/mol) em mg, e a quantidade de oxicodona na forma de dosagem expressada como a quantidade equimolar de cloridrato de oxicodona ($M_w = 351,82$ g/mol) em mg. Em certas modalidades, a referida razão em peso da quantidade de buprenorfina para a quantidade de oxicodona é igual ou maior que cerca de 1:80, ou é igual ou maior que cerca de 1:60, ou é igual ou maior que cerca de 1:50, ou é igual ou maior que cerca de 1:40, ou é de cerca de 1:6 a cerca de 1:100, ou de cerca de 1:6 a cerca de 1:80, ou de cerca de 1:6 a cerca de 1:60, ou de cerca de 1:6 a cerca de 1:50, ou de cerca de 1:6 a cerca de 1:40, ou de cerca de 1:8 a cerca de 1:100, ou de cerca de 1:8 a cerca de 1:80, ou de cerca de 1:8 a cerca de 1:60 ou de cerca de 1:8 a cerca de 1:50, ou de cerca de 1:8 a cerca de 1:40, ou de cerca de 1:10 a cerca de 1:100, ou de cerca de 1:10 a cerca de 1:80, ou de cerca de 1:10 a cerca de 1:60 ou de cerca de 1:10 a cerca de 1:50; ou de cerca de 1:10 a cerca de 1:40, ou de cerca de 1:20 a cerca de 1:100, ou de cerca de 1:20 a cerca de 1:80, ou de cerca de 1:20 a cerca de 1:60, ou de cerca de 1:20 a cerca de 1:50, ou de cerca de 1:20 a cerca de 1:40, ou é de cerca de 1:20 a cerca de 1:30. De acordo com certas modalidades, a

oxicodona está presente na forma de cloridrato de oxicodona. Em outras tais modalidades, a oxicodona está presente na forma de miristato de oxicodona. De acordo com certas modalidades, a buprenorfina está presente na forma de cloridrato de buprenorfina.

[0141] Em certas modalidades, o método de tratamento é caracterizado pela forma de dosagem compreender uma quantidade de oxicodona que é equimolar a cerca de 5 mg a cerca de 50 mg de cloridrato de oxicodona ($M_w = 351,82\text{ g/mol}$), ou que é equimolar a cerca de 5 mg a cerca de 40 mg de cloridrato de oxicodona ($M_w = 351,82\text{ g/mol}$), ou que é equimolar a cerca de 10 mg, a cerca de 15 mg, a cerca de 20 mg, a cerca de 30 mg ou a cerca 40 mg de cloridrato de oxicodona ($M_w = 351,82\text{ g/mol}$). De acordo com certas modalidades, a oxicodona está presente na forma de cloridrato de oxicodona. Em outras tais modalidades, a oxicodona está presente na forma de miristato de oxicodona. De acordo com certas modalidades, a buprenorfina está presente na forma de cloridrato de buprenorfina.

[0142] Em certas modalidades, o método de tratamento é caracterizado pela forma de dosagem compreender uma quantidade de oxicodona que é equimolar a cerca de 40 mg de cloridrato de oxicodona ($M_w = 351,82\text{ g/mol}$), e uma quantidade de buprenorfina que é equimolar a cerca de 1 mg a cerca de 5 mg de base de buprenorfina ($M_w = 467,64\text{ g/mol}$), ou em que a forma de dosagem compreende uma quantidade de oxicodona que é equimolar a cerca de 40 mg de cloridrato de oxicodona ($M_w = 351,82\text{ g/mol}$), e uma quantidade de buprenorfina que é equimolar a cerca de 1 mg a cerca de 4 mg de base de buprenorfina ($M_w = 467,64\text{ g/mol}$). De acordo com certas modalidades, a oxicodona está presente na forma de cloridrato de oxicodona. Em outras tais modalidades, a oxicodona está presente na forma de miristato de oxicodona. De acordo com certas modalidades, a buprenorfina está presente na forma de cloridrato de buprenorfina.

FORMAS DE DOSAGEM COMPREENDENDO OXICODONA E BUPRENORFINA

[0143] De acordo com certas modalidades, a forma de dosagem é caracterizada por, após uma administração de dose única em um grupo de indivíduos, a razão da C_{máx} média de buprenorfina para a C_{máx} média de oxicodona de pelo menos cerca de 1:280 é obtida. Em certas modalidades, a razão da C_{máx} média de buprenorfina para a C_{máx} de oxicodona é pelo menos cerca de 1:250, ou pelo menos cerca de 1:230 ou pelo menos cerca de 1:200 ou pelo menos cerca de 1:180. Em certas modalidades, a razão da C_{máx} média de buprenorfina para a C_{máx} média de oxicodona é de cerca de 1:50 a cerca de 1:280, ou de cerca de 1:50 a cerca de 1:250, ou de cerca de 1:80 a cerca de 1:230, ou de cerca de 1:100 a cerca de 1:200, ou de cerca de 1:100 a cerca de 1:180. De acordo com certas modalidades, a oxicodona está presente na forma de cloridrato de oxicodona. Em outras tais modalidades, a oxicodona está presente na forma de miristato de oxicodona. De acordo com certas modalidades, a buprenorfina está presente na forma de cloridrato de buprenorfina. De acordo com certas modalidades, a forma de dosagem compreende a referida quantidade de buprenorfina na forma de liberação imediata. De acordo com certas modalidades, a forma de dosagem compreende a referida quantidade de oxicodona na forma de liberação imediata e a referida quantidade de buprenorfina na forma de liberação imediata.

[0144] De acordo com certas modalidades, a forma de dosagem é caracterizada por uma razão em peso da quantidade de buprenorfina para a quantidade de oxicodona é maior que cerca de 1:40 calculada com a quantidade de buprenorfina na forma de dosagem expressada como a quantidade equimolar de base de buprenorfina (Mw = 467,64 g/mol) em mg, e a quantidade de oxicodona na forma de dosagem expressada como a quantidade equimolar de cloridrato de oxicodona

(Mw = 351,82 g/mol) em mg. Em certas modalidades, a referida razão em peso da quantidade de buprenorfina para a quantidade de oxicodona é de cerca de 1:3 a maior que 1:40, ou igual ou maior que cerca de 1:38, ou de cerca de 1:3 a cerca de 1:38, ou de cerca de 1:4 a maior que 1:40, ou de cerca de 1:4 a cerca de 1:38, ou de cerca de 1:5 a maior que 1:40, ou de cerca de 1:5 a cerca de 1:38, ou de cerca de 1:5 a cerca de 1:35, ou de cerca de 1:5 a cerca de 1:30, ou de cerca de 1:6 a maior que 1:40, ou de cerca de 1:6 a cerca de 1:38, ou de cerca de 1:6 a cerca de 1:35, ou de cerca de 1:6 a cerca de 1:30, ou de cerca de 1:6 a cerca de 1:28 ou de cerca de 1:6 a cerca de 1:20, ou de cerca de 1:8 a cerca de 1:30, ou de cerca de 1:8 a cerca de 1:28, ou de cerca de 1:8 a cerca de 1:20, ou de cerca de 1:8 a cerca de 1:15, ou de cerca de 1:10 a cerca de 1:20, ou de cerca de 1:10 a cerca de 1:15. De acordo com certas modalidades, a oxicodona está presente na forma de cloridrato de oxicodona. Em outras tais modalidades, a oxicodona está presente na forma de miristato de oxicodona. De acordo com certas modalidades, a buprenorfina está presente na forma de cloridrato de buprenorfina. De acordo com certas modalidades, a forma de dosagem compreende a referida quantidade de buprenorfina na forma de liberação imediata. De acordo com certas modalidades, a forma de dosagem compreende a referida quantidade de oxicodona na forma de liberação imediata e a referida quantidade de buprenorfina na forma de liberação imediata.

[0145] De acordo com certas modalidades, a forma de dosagem é caracterizada pela forma de dosagem compreender uma quantidade de oxicodona que é equimolar a cerca de 40 mg de cloridrato de oxicodona (Mw = 351,82 g/mol), e uma quantidade de buprenorfina que é equimolar a cerca de 1 mg a cerca de 6 mg de base de buprenorfina (Mw = 467,64 g/mol), ou em que a forma de dosagem compreende uma quantidade de oxicodona que é equimolar a cerca de 40 mg de cloridrato de oxicodona (Mw = 351,82 g/mol), e uma quantidade de buprenorfina que

é equimolar a cerca de 2 mg a cerca de 5 mg de base de buprenorfina ($M_w = 467,64 \text{ g/mol}$). De acordo com certas modalidades, a oxicodona está presente na forma de cloridrato de oxicodona. Em outras tais modalidades, a oxicodona está presente na forma de miristato de oxicodona. De acordo com certas modalidades, a buprenorfina está presente na forma de cloridrato de buprenorfina. De acordo com certas modalidades, a forma de dosagem compreende a referida quantidade de buprenorfina na forma de liberação imediata. De acordo com certas modalidades, a forma de dosagem compreende a referida quantidade de oxicodona na forma de liberação imediata e a referida quantidade de buprenorfina na forma de liberação imediata.

[0146] De acordo com certas modalidades, a forma de dosagem é caracterizada pela mesma ser uma forma de dosagem de liberação imediata (IR) em que a razão em peso da quantidade de buprenorfina para a quantidade de oxicodona é igual ou maior que cerca de 1:100 calculada com a quantidade de buprenorfina na forma de dosagem expressada como a quantidade equimolar de base de buprenorfina ($M_w = 467,64 \text{ g/mol}$) em mg, e a quantidade de oxicodona na forma de dosagem expressada como a quantidade equimolar de cloridrato de oxicodona ($M_w = 351,82 \text{ g/mol}$) em mg. Em certas modalidades, a referida razão em peso da quantidade de buprenorfina para a quantidade de oxicodona é igual ou maior que cerca 1:80, ou é igual ou maior que cerca de 1:60, ou é igual ou maior que 1:50, ou é igual ou maior que 1:40, ou é de cerca de 1:6 a cerca de 1:100, ou de cerca de 1:6 a cerca de 1:80, ou de cerca de 1:6 a cerca de 1:60, ou de cerca de 1:6 a cerca de 1:50, ou de cerca de 1:6 a cerca de 1:40, ou de cerca de 1:8 a cerca de 1:100, ou de cerca de 1:8 a cerca de 1:80, ou de cerca de 1:8 a cerca de 1:60 ou de cerca de 1:8 a cerca de 1:50, ou de cerca de 1:8 a cerca de 1:40, ou de cerca de 1:10 a cerca de 1:100, ou de cerca de 1:10 a cerca de 1:80, ou de cerca de 1:10 a cerca de 1:60 ou

de cerca de 1:10 a cerca de 1:50; ou de cerca de 1:10 a cerca de 1:40, ou de cerca de 1:20 a cerca de 1:100, ou de cerca de 1:20 a cerca de 1:80, ou de cerca de 1:20 a cerca de 1:60, ou de cerca de 1:20 a cerca de 1:50, ou de cerca de 1:20 a cerca de 1:40, ou de cerca de 1:20 a cerca de 1:30.

[0147] De acordo com certos modalidades, a forma de dosagem oral de liberação imediata é caracterizada pela mesma compreender uma quantidade de oxicodona que é equimolar a cerca de 5 mg a cerca de 50 mg de cloridrato de oxicodona ($M_w = 351,82 \text{ g/mol}$), ou que é equimolar a cerca de 5 mg a cerca de 40 mg de cloridrato de oxicodona ($M_w = 351,82 \text{ g/mol}$), ou que é equimolar a cerca de 10 mg, a cerca de 15 mg, a cerca de 20 mg, a cerca de 30 mg ou a cerca de 40 mg de cloridrato de oxicodona ($M_w = 351,82 \text{ g/mol}$). De acordo com certas modalidades, a oxicodona está presente na forma de cloridrato de oxicodona. Em outras tais modalidades, a oxicodona está presente na forma de miristato de oxicodona. De acordo com certas modalidades, a buprenorfina está presente na forma de cloridrato de buprenorfina.

[0148] Em certas modalidades, a forma oral de dosagem de liberação imediata é caracterizada pela forma de dosagem compreender uma quantidade de oxicodona que é equimolar a cerca de 40 mg de cloridrato de oxicodona ($M_w = 351,82 \text{ g/mol}$), e uma quantidade de buprenorfina que é equimolar a cerca de 1 mg a cerca de 5 mg de base de buprenorfina ($M_w = 467,64 \text{ g/mol}$), ou em que a forma de dosagem compreende uma quantidade de oxicodona que é equimolar a cerca de 40 mg de cloridrato de oxicodona ($M_w = 351,82 \text{ g/mol}$), e uma quantidade de buprenorfina que é equimolar a cerca de 1 mg a cerca de 4 mg de base de buprenorfina ($M_w = 467,64 \text{ g/mol}$). De acordo com certas modalidades, a oxicodona está presente na forma de cloridrato de oxicodona. Em outras tais modalidades, a oxicodona está presente na forma de miristato de oxicodona. De acordo com certas

modalidades, a buprenorfina está presente na forma de cloridrato de buprenorfina.

[0149] Nas modalidades acima, a referida forma de dosagem pode ser líquida na forma de uma solução, uma suspensão, uma emulsão, como, por exemplo, um xarope.

[0150] Nas modalidades acima, a referida forma de dosagem pode estar na forma de uma forma sólida de dosagem, como um comprimido ou micropartículas ou uma cápsula.

RESPOSTAS FARMACODINÂMICAS

[0151] De acordo com certas modalidades, o método e/ou forma de dosagem, em particular, a coadministração da quantidade de buprenorfina na forma de dosagem fornece uma prevenção ou redução de uma resposta farmacodinâmica adversa de oxicodona, fentanila ou hidromorfona observada para a referida quantidade de oxicodona, fentanila ou hidromorfona na forma de dosagem quando administrada isolada.

[0152] A resposta farmacodinâmica adversa é selecionada a partir do grupo que consiste em euforia, sensação extrema de bem-estar, disfunção intestinal, náusea, vômito, sonolência, tontura, depressão respiratória, cefaleia, boca seca, sedação, suores, astenia, hipotensão, disforia, delírio, miose, prurido, urticária, retenção urinária, hiperálgesia, alodinia, dependência física e tolerância. Em certas modalidades, a resposta farmacodinâmica adversa é selecionada a partir do grupo que consiste em depressão respiratória, euforia, sensação extrema de bem-estar e disfunção intestinal. Em outras modalidades, a resposta farmacodinâmica adversa é euforia e/ou sensação extrema de bem-estar. Em outras modalidades, a resposta farmacodinâmica adversa é sensação extrema de bem-estar. Em outras modalidades, a resposta farmacodinâmica adversa é disfunção intestinal. Em outras modalidades, a resposta farmacodinâmica adversa é depressão respiratória.

[0153] Em outras modalidades, a resposta farmacodinâmica é toxicidade (ou letalidade).

[0154] De acordo com certas modalidades, o método e/ou forma de dosagem fornece um $E_{máx}$ médio de "VAS de sensação extrema de bem-estar" que, quando medido em um estudo de comparação, é reduzido em pelo menos 15% ou em pelo menos 20% ou em pelo menos 25% ou em pelo menos 30% ou em pelo menos 35% ou em pelo menos 40%. A referência é feita à Figura 8.

[0155] De acordo com certas modalidades, o método e/ou forma de dosagem, em particular, a coadministração da quantidade de buprenorfina na forma de dosagem fornece uma prevenção ou redução de preferência por fármaco de oxicodona observada para a referida quantidade de oxicodona na forma de dosagem quando administrada isolada.

[0156] De acordo com certas modalidades, o método e/ou forma de dosagem fornecem um $E_{máx}$ médio de "VAS de sensação de euforia no momento" que, quando medido em um estudo de comparação, é reduzido em pelo menos 15% ou em pelo menos 20% ou em pelo menos 25% ou em pelo menos 30. A referência é feita à Figura 6.

[0157] De acordo com certas modalidades, o método e/ou forma de dosagem fornece um $E_{máx}$ médio de "VAS de sensação de euforia global" que, quando medido em um estudo de comparação, é reduzido em pelo menos 15% ou em pelo menos 20% ou em pelo menos 25% ou em pelo menos 30% ou em pelo menos 35%. A referência é feita à Figura 9.

[0158] De acordo com certas modalidades, o método e/ou forma de dosagem fornece um $E_{máx}$ médio de "VAS de tomada de fármaco novamente" que, quando medido em um estudo de comparação, é reduzido em pelo menos 15% ou em pelo menos 20% ou em pelo menos 25% ou em pelo menos 30% ou em pelo menos 35%. A referência é feita à Figura 10.

[0159] De acordo com certas, o efeito analgésico não é reduzido substancialmente quando medido em um estudo de comparação. De acordo com certas modalidades, a "VAS de pontuação de dor fria" média medida em um teste pressórico ao frio em 1, 2, 3 e 4 horas após a administração não aumenta mais de 10% quando em comparação com um método comparativo de tratamento quando medida em um estudo de comparação. A referência é feita às Figuras 11 a 15.

[0160] De acordo com certas modalidades, o método e/ou forma de dosagem previne ou reduz a formação de dependência, a ocorrência de abuso de fármaco ou a ocorrência de uso de uso recreativo de fármaco.

[0161] De acordo com certas outras modalidades, o método e/ou forma de dosagem da invenção reduz depressão respiratória induzida por opioide em comparação ao uso de uma terapia independente de opioide.

[0162] Em outras modalidades, o método e/ou forma de dosagem da invenção fornece perfis aprimorados de segurança, como previne ou reduz significativamente letalidade induzida por opioide devido à overdose.

[0163] De acordo com certas modalidades, é fornecido um método que previne ou reduz uma resposta farmacodinâmica adversa de oxicodona observada no tratamento de dor com uma quantidade de oxicodona isolada, administrando a forma oral de dosagem de acordo com a invenção incluindo tanto oxicodona quanto buprenorfina, e compreendendo a mesma quantidade de oxicodona. O método compreende reduzir preferência por fármaco de oxicodona observada no tratamento de dor com a referida quantidade de oxicodona isolada.

[0164] De acordo com certas modalidades, é fornecido um método que reduz a formação de dependência, a ocorrência de abuso de fármaco, ou a ocorrência de uso recreativo de fármaco por fornecimento

de uma forma de dosagem de acordo com a invenção para o tratamento de dor.

FORMAS MONO-ORAIS DE DOSAGEM DE BUPRENORFINA

[0165] A buprenorfina foi considerada ineficaz através de administração oral devido ao metabolismo extensivo da primeira passagem. Entretanto, o Exemplo 2 mostra agora que uma forma de dosagem compreendendo buprenorfina com HCl na forma de IR em uma quantidade equimolar a 5 mg de base de buprenorfina ($M_w = 467,64 \text{ g/mol}$) fornece níveis sanguíneos analgésicos no nível de Butrans[®] de 20 mcg/h por um período de pelo menos 12 horas. A referência é feita à Figura 3.

[0166] De acordo com certas modalidades, assim, a invenção é direcionada a um método de tratamento de dor compreendendo administrar a um paciente em necessidade do mesmo uma forma oral de dosagem compreendendo uma quantidade de buprenorfina, de preferência, buprenorfina com HCl como o analgésico de opioide único.

[0167] De acordo com certas modalidades, a invenção é direcionada a uma forma oral de dosagem compreendendo uma quantidade de buprenorfina, de preferência, buprenorfina de HCl, como o analgésico de opioide isolado.

[0168] De acordo com certas modalidades, a buprenorfina está presente na forma de dosagem em uma quantidade equimolar a 1 a 40 mg de base de buprenorfina ($M_w = 467,64 \text{ g/mol}$) ou em uma quantidade equimolar a 2,5, 5, 10, 15, 20, 30 e 40 mg de base de buprenorfina ($M_w = 467,64 \text{ g/mol}$). De acordo com tal modalidade, a dose diária é uma quantidade equimolar a 1 a 40 mg de base de buprenorfina ($M_w = 467,64 \text{ g/mol}$). Em certas modalidades, a forma de dosagem compreende buprenorfina na forma de IR, e em certa modalidade, a buprenorfina está na forma de buprenorfina com HCl.

[0169] De acordo com certas modalidades, a forma de dosagem é líquida ou sólida, como em uma solução, uma suspensão, uma emulsão (como um xarope), um comprimido ou uma cápsula.

MODALIDADES ADICIONAIS

[0170] Tendo em vista o supracitado, certas modalidades da invenção se referem ao:

[0171] Item 1: Uma forma oral de dosagem compreendendo

- (i) uma quantidade de oxicodona e
- (ii) uma quantidade de buprenorfina,

em que uma razão em peso da quantidade de buprenorfina para a quantidade de oxicodona é maior que 1:40 calculada com a quantidade de buprenorfina na forma de dosagem expressada como a quantidade equimolar de base de buprenorfina ($Mw = 467,64\text{ g/mol}$) em mg, e a quantidade de oxicodona na forma de dosagem expressada como a quantidade equimolar de cloridrato de oxicodona ($Mw = 351,82\text{ g/mol}$) em mg.

[0172] Item 2. A forma oral de dosagem do item 1, em que a razão em peso da quantidade de buprenorfina para a quantidade de oxicodona é igual ou maior que cerca de 1:38.

[0173] Item 3. A forma oral de dosagem do item 1, em que a razão em peso da quantidade de buprenorfina para a quantidade de oxicodona é cerca de 1:3 a maior que 1:40 ou de cerca de 1:3 a cerca de 1:38.

[0174] Item 4. A forma oral de dosagem do item 1, em que a razão em peso da quantidade de buprenorfina para a quantidade de oxicodona é cerca de 1:4 a maior que 1:40 ou de cerca de 1:4 a cerca de 1:38.

[0175] Item 5. A forma oral de dosagem do item 1, em que a razão em peso da quantidade de buprenorfina para a quantidade de oxicodona é cerca de 1:5 a maior que 1:40 ou de cerca de 1:5 a cerca de 1:38.

[0176] Item 6. A forma oral de dosagem do item 1, em que a razão em peso da quantidade de buprenorfina para a quantidade de oxicodona

é cerca de 1:5 a cerca de 1:35, de preferência, cerca de 1:5 a cerca de 1:30.

[0177] Item 7: A forma oral de dosagem do item 1, em que a razão em peso da quantidade de buprenorfina para a quantidade de oxicodona é cerca de 1:6 a maior que 1:40 ou de cerca de 1:6 a cerca de 1:38.

[0178] Item 8: A forma oral de dosagem do item 1, em que a razão em peso da quantidade de buprenorfina para a quantidade de oxicodona é cerca de 1:6 a cerca de 1:35, de preferência, cerca de 1:6 a cerca de 1:30, com mais preferência, cerca de 1:6 a cerca de 1:28 ou cerca de 1:6 a cerca de 1:20.

[0179] Item 9: A forma oral de dosagem do item 1, em que a razão em peso da quantidade de buprenorfina para a quantidade de oxicodona é cerca de 1:8 a cerca de 1:30.

[0180] Item 10: A forma oral de dosagem do item 1, em que a razão em peso da quantidade de buprenorfina para a quantidade de oxicodona é cerca de 1:8 a cerca de 1:28.

[0181] Item 11: A forma oral de dosagem do item 1, em que a razão em peso da quantidade de buprenorfina para a quantidade de oxicodona é cerca de 1:8 a cerca de 1:20.

[0182] Item 12: A forma oral de dosagem do item 1, em que a razão em peso da quantidade de buprenorfina para a quantidade de oxicodona é cerca de 1:8 a cerca de 1:15.

[0183] Item 13: A forma oral de dosagem do item 1, em que a razão em peso da quantidade de buprenorfina para a quantidade de oxicodona é cerca de 1:10 a cerca de 1:20.

[0184] Item 14: A forma oral de dosagem do item 1, em que a razão em peso da quantidade de buprenorfina para a quantidade de oxicodona é cerca de 1:10 a cerca de 1:15.

[0185] Item 15: A forma oral de dosagem de qualquer um dos itens 1 a 14, em que a forma de dosagem compreende uma quantidade de

oxicodona que é equimolar a cerca de 5 mg a cerca de 50 mg de cloridrato de oxicodona ($M_w = 351,82 \text{ g/mol}$), de preferência, cerca de 5 mg a cerca de 40 mg de cloridrato de oxicodona ($M_w = 351,82 \text{ g/mol}$).

[0186] Item 16: A forma oral de dosagem de qualquer um dos itens 1 a 14, em que a forma de dosagem compreende uma quantidade de oxicodona que é equimolar a cerca de 10 mg, a cerca de 15 mg, a cerca de 20 mg, a cerca de 30 mg ou a cerca de 40 mg de cloridrato de oxicodona ($M_w = 351,82 \text{ g/mol}$).

[0187] Item 17: A forma oral de dosagem do item 16, em que a forma de dosagem compreende uma quantidade de cloridrato de oxicodona que é equimolar a cerca de 10 mg, a cerca de 15 mg, a cerca de 20 mg, a cerca de 30 mg ou a cerca de 40 mg de cloridrato de oxicodona ($M_w = 351,82 \text{ g/mol}$).

[0188] Item 18: A forma oral de dosagem do item 16, em que a forma de dosagem compreende uma quantidade de miristato de oxicodona que é equimolar a cerca de 10 mg, a cerca de 15 mg, a cerca de 20 mg, a cerca de 30 mg ou a cerca de 40 mg de cloridrato de oxicodona ($M_w = 351,82 \text{ g/mol}$).

[0189] Item 19: A forma oral de dosagem de qualquer um dos itens 1 a 14, em que a forma de dosagem compreende uma quantidade de oxicodona que é equimolar a cerca de 40 mg de cloridrato de oxicodona ($M_w = 351,82 \text{ g/mol}$), e uma quantidade de buprenorfina que é equimolar a cerca de 1 mg a cerca de 6 mg de base de buprenorfina ($M_w = 467,64 \text{ g/mol}$).

[0190] Item 20: A forma oral de dosagem de qualquer um dos itens 1 a 14, em que a forma de dosagem compreende uma quantidade de oxicodona que é equimolar a cerca de 40 mg de cloridrato de oxicodona ($M_w = 351,82 \text{ g/mol}$), e uma quantidade de buprenorfina que é equimolar a cerca de 2 mg a cerca de 5 mg de base de buprenorfina ($M_w = 467,64 \text{ g/mol}$).

[0191] Item 21: A forma oral de dosagem de qualquer um dos itens 1 a 16, 19 e 20, em que a oxicodona é cloridrato de oxicodona e a buprenorfina é cloridrato de buprenorfina.

[0192] Item 22: A forma oral de dosagem de qualquer um dos itens 1 a 21, em que a forma de dosagem compreende a referida quantidade de buprenorfina na forma de liberação imediata.

[0193] Item 23: A forma oral de dosagem de qualquer um dos itens 1 a 22, em que a forma de dosagem compreende a referida quantidade de buprenorfina na forma de liberação imediata e a referida quantidade de buprenorfina na forma de liberação imediata.

[0194] Item 24: A forma oral de dosagem de qualquer um dos itens 1 a 23, em que a referida forma de dosagem é uma forma líquida de dosagem.

[0195] Item 25: A forma oral de dosagem do item 24, em que a referida forma de dosagem é uma solução, uma suspensão ou uma emulsão, de preferência, uma solução.

[0196] Item 26: A forma oral de dosagem de qualquer um dos itens 1 a 23, em que a referida forma de dosagem é uma forma sólida de dosagem.

[0197] Item 27: A forma oral de dosagem do item 26, em que a referida forma de dosagem é um comprimido ou uma cápsula.

[0198] Item 28: A forma oral de dosagem de qualquer um dos itens 1 a 27, em que, após a administração de dose única, a forma de dosagem fornece em um grupo de indivíduos uma razão da $C_{máx}$ média de buprenorfina para a $C_{máx}$ média de oxicodona de pelo menos cerca de 1:280.

[0199] Item 29: O método do item 28, em que a razão da $C_{máx}$ média de buprenorfina para a $C_{máx}$ média de oxicodona é pelo menos cerca de 1:250.

- [0200] Item 30: O método do item 28, em que a razão da $C_{máx}$ média de buprenorfina para a $C_{máx}$ média de oxicodona é pelo menos cerca de 1:230.
- [0201] Item 31: O método do item 28, em que a razão da $C_{máx}$ média de buprenorfina para a $C_{máx}$ média de oxicodona é pelo menos cerca de 1:200.
- [0202] Item 32: O método do item 28, em que a razão da $C_{máx}$ média de buprenorfina para a $C_{máx}$ média de oxicodona é pelo menos cerca de 1:180.
- [0203] Item 33: A forma oral de dosagem do item 28, em que a razão da $C_{máx}$ média de buprenorfina para a $C_{máx}$ média de oxicodona é cerca de 1:50 a cerca de 1:280.
- [0204] Item 34: A forma oral de dosagem do item 28, em que a razão do $C_{máx}$ média de buprenorfina para a $C_{máx}$ média de oxicodona é cerca de 1:50 a cerca de 1:250.
- [0205] Item 35: O método do item 28, em que a razão da $C_{máx}$ média de buprenorfina para a $C_{máx}$ média de oxicodona é pelo menos cerca de 1:80 a cerca de 1:230.
- [0206] Item 36: A forma oral de dosagem do item 28, em que a razão da $C_{máx}$ média de buprenorfina para a $C_{máx}$ média de oxicodona é cerca de 1:100 a cerca de 1:200.
- [0207] Item 37: A forma oral de dosagem do item 28, em que a razão da $C_{máx}$ média de buprenorfina para a $C_{máx}$ média de oxicodona é cerca de 1:100 a cerca de 1:180.
- [0208] Item 38: A forma oral de dosagem de qualquer um dos itens 28 a 37, em que, após a administração de dose única, a forma de dosagem fornece adicionalmente no referido grupo de indivíduos uma razão da $T_{máx}$ média de buprenorfina para a $T_{máx}$ média de oxicodona igual ou menor que cerca 1,5:1.
- [0209] Item 39: A forma oral de dosagem do item 38, em que a razão

da $T_{máx}$ de buprenorfina para a $T_{máx}$ média de oxicodona é igual ou menor que cerca de 1,3:1.

[0210] Item 40: A forma oral de dosagem do item 38, em que a razão da $T_{máx}$ de buprenorfina para a $T_{máx}$ média de oxicodona é igual ou menor que cerca de 1,1:1.

[0211] Item 41: A forma oral de dosagem do item 38, em que a razão da $T_{máx}$ de buprenorfina para a $T_{máx}$ média de oxicodona é igual ou menor que cerca de 1:1.

[0212] Item 42: A forma oral de dosagem de qualquer um dos itens 28 a 37, em que, após a administração de dose única, a forma de dosagem fornece adicionalmente no referido grupo de indivíduos uma $T_{máx}$ média de buprenorfina que é anterior à $T_{máx}$ média de oxicodona.

[0213] Item 43: A forma oral de dosagem de qualquer um dos itens 28 a 42, em que, após a administração de dose única, a forma de dosagem fornece adicionalmente no referido grupo de indivíduos um a razão da $T_{máx}$ média de buprenorfina para a $T_{máx}$ média de oxicodona de cerca de 0,1:1 a cerca de 1,5:1, de preferência, de cerca de 0,1:1 a cerca de 1,3:1, com mais preferência, de cerca de 0,1:1 a cerca de 1,1:1, ainda com mais preferência, de cerca de 0,1:1 a cerca de 1:1 ou de cerca de 0,1:1 a cerca de 0,9:1.

[0214] Item 44: Um método de tratamento de dor compreendendo administrar a uma paciente em necessidade do mesmo uma forma oral de dosagem compreendendo

- (i) uma quantidade de oxicodona e
- (ii) uma quantidade de buprenorfina,

em que uma razão em peso da quantidade de buprenorfina para a quantidade de oxicodona é maior que 1:40 calculada com a quantidade de buprenorfina na forma de dosagem expressada como a quantidade equimolar de base de buprenorfina ($Mw = 467,64 \text{ g/mol}$) em mg, e a quantidade de oxicodona na forma de dosagem expressada

como a quantidade equimolar de cloridrato de oxicodona ($M_w = 351,82$ g/mol) em mg.

[0215] Item 45. O método do item 44, em que a razão em peso da quantidade de buprenorfina para a quantidade de oxicodona é igual ou maior que cerca de 1:38.

[0216] Item 46. O método do item 44, em que a razão em peso da quantidade de buprenorfina para a quantidade de oxicodona é cerca de 1:3 a maior que 1:40 ou de cerca de 1:3 a cerca de 1:38.

[0217] Item 47. O método do item 44, em que a razão em peso da quantidade de buprenorfina para a quantidade de oxicodona é cerca de 1:4 a maior que 1:40 ou de cerca de 1:4 a cerca de 1:38.

[0218] Item 48. O método do item 44, em que a razão em peso da quantidade de buprenorfina para a quantidade de oxicodona é cerca de 1:5 a maior que 1:40 ou de cerca de 1:5 a cerca de 1:38.

[0219] Item 49. O método do item 44, em que a razão em peso da quantidade de buprenorfina para a quantidade de oxicodona é cerca de 1:5 a cerca de 1:35, de preferência, cerca de 1:5 a cerca de 1:30.

[0220] Item 50. O método do item 44, em que a razão em peso da quantidade de buprenorfina para a quantidade de oxicodona é de cerca de 1:6 a maior que 1:40, ou de cerca de 1:6 a cerca de 1:38.

[0221] Item 51. O método do item 44, em que a razão em peso da quantidade de buprenorfina para a quantidade de oxicodona é cerca de 1:6 a cerca de 1:35, de preferência, cerca de 1:6 a cerca de 1:30, com mais preferência, cerca de 1:6 a cerca de 1:28 ou cerca de 1:6 a cerca de 1:20.

[0222] Item 52. O método do item 44, em que a razão em peso da quantidade de buprenorfina para a quantidade de oxicodona é de cerca de 1:8 a cerca de 1:30.

[0223] Item 53. O método do item 44, em que a razão em peso da quantidade de buprenorfina para a quantidade de oxicodona é de cerca de 1:8 a cerca de 1:28.

[0224] Item 54. O método do item 44, em que a razão em peso da quantidade de buprenorfina para a quantidade de oxicodona é de cerca de 1:8 a cerca de 1:20.

[0225] Item 55. O método do item 44, em que a razão em peso da quantidade de buprenorfina para a quantidade de oxicodona é de cerca de 1:8 a cerca de 1:15.

[0226] Item 56. O método do item 44, em que a razão em peso da quantidade de buprenorfina para a quantidade de oxicodona é cerca de 1:10 a cerca de 1:20.

[0227] Item 57. O método do item 44, em que a razão em peso da quantidade de buprenorfina para a quantidade de oxicodona é cerca de 1:10 a cerca de 1:15.

[0228] Item 58. O método de qualquer um dos itens 44 a 57, em que a forma de dosagem compreende uma quantidade de oxicodona que é equimolar a cerca de 5 mg a cerca de 50 mg de cloridrato de oxicodona ($M_w = 351,82 \text{ g/mol}$), de preferência, cerca de 5 mg a cerca de 40 mg de cloridrato de oxicodona ($M_w = 351,82 \text{ g/mol}$).

[0229] Item 59. O método de qualquer um dos itens 44 a 57, em que a forma de dosagem compreende uma quantidade de oxicodona que é equimolar a cerca de 10 mg, a cerca de 15 mg, a cerca de 20 mg, a cerca de 30 mg ou a cerca de 40 mg de cloridrato de oxicodona ($M_w = 351,82 \text{ g/mol}$).

[0230] Item 60. O método do item 59, em que a forma de dosagem compreende uma quantidade de cloridrato de oxicodona que é equimolar a cerca de 10 mg, a cerca de 15 mg, a cerca de 20 mg, a cerca de 30 mg ou a cerca de 40 mg de cloridrato de oxicodona ($M_w = 351,82 \text{ g/mol}$).

[0231] Item 61. O método do item 59, em que a forma de dosagem compreende uma quantidade de miristato de oxicodona que é equimolar a cerca de 10 mg, a cerca de 15 mg, a cerca de 20 mg, a cerca de 30

mg ou a cerca de 40 mg de cloridrato de oxicodona ($M_w = 351,82\text{ g/mol}$).

[0232] Item 62. O método de qualquer um dos itens 44 a 57, em que a forma de dosagem compreende uma quantidade de oxicodona que é equimolar a cerca de 40 mg de cloridrato de oxicodona ($M_w = 351,82\text{ g/mol}$), e uma quantidade de buprenorfina que é equimolar a cerca de 1 mg a cerca de 6 mg de base de buprenorfina ($M_w = 467,64\text{ g/mol}$).

[0233] Item 63. O método de qualquer um dos itens 44 a 57, em que a forma de dosagem compreende uma quantidade de oxicodona que é equimolar a cerca de 40 mg de cloridrato de oxicodona ($M_w = 351,82\text{ g/mol}$), e uma quantidade de buprenorfina que é equimolar a cerca de 2 mg a cerca de 5 mg de base de buprenorfina ($M_w = 467,64\text{ g/mol}$).

[0234] Item 64. O método de qualquer um dos itens 44 a 59, 62 e 63, em que a oxicodona é cloridrato de oxicodona e a buprenorfina é cloridrato de buprenorfina.

[0235] Item 65. O método de qualquer um dos itens 44 a 64, em que a forma de dosagem compreende a referida quantidade de buprenorfina na forma de liberação imediata.

[0236] Item 66. O método de qualquer um dos itens 44 a 65, em que a forma de dosagem compreende a referida quantidade de oxicodona na forma de liberação imediata e a referida quantidade de buprenorfina na forma de liberação imediata.

[0237] Item 67. O método de qualquer um dos itens 44 a 66, em que a referida forma de dosagem é uma forma líquida de dosagem.

[0238] Item 68. O método do item 67, em que a referida forma de dosagem é uma solução, uma suspensão ou uma emulsão, de preferência, uma solução.

[0239] Item 69. O método de qualquer um dos itens 44 a 66, em que a referida forma de dosagem é uma forma sólida de dosagem.

[0240] Item 70. O método do item 69, em que a referida forma de dosagem é um comprimido ou uma cápsula.

- [0241] Item 71. O método de qualquer um dos itens 44 a 70, em que, após a administração de dose única, a forma de dosagem fornece em um grupo de indivíduos uma razão da $C_{máx}$ média de buprenorfina para a $C_{máx}$ média de oxicodona de pelo menos cerca de 1:280.
- [0242] Item 72. O método do item 71, em que a razão da $C_{máx}$ média de buprenorfina para a $C_{máx}$ média de oxicodona é pelo menos cerca de 1:250.
- [0243] Item 73. O método do item 71, em que a razão da $C_{máx}$ média de buprenorfina para a $C_{máx}$ média de oxicodona é pelo menos cerca de 1:230.
- [0244] Item 74. O método do item 71, em que a razão da $C_{máx}$ média de buprenorfina para a $C_{máx}$ média de oxicodona é pelo menos cerca de 1:200.
- [0245] Item 75. O método do item 71, em que a razão da $C_{máx}$ média de buprenorfina para a $C_{máx}$ média de oxicodona é pelo menos cerca de 1:180.
- [0246] Item 76. O método do item 71, em que a razão da $C_{máx}$ média de buprenorfina para a $C_{máx}$ média de oxicodona é pelo menos cerca de 1:50 a cerca de 1:280.
- [0247] Item 77. O método do item 71, em que a razão da $C_{máx}$ média de buprenorfina para a $C_{máx}$ média de oxicodona é pelo menos cerca de 1:50 a cerca de 1:250.
- [0248] Item 78. O método do item 71, em que a razão da $C_{máx}$ média de buprenorfina para a $C_{máx}$ média de oxicodona é pelo menos cerca de 1:80 a cerca de 1:230.
- [0249] Item 79. O método do item 71, em que a razão da $C_{máx}$ média de buprenorfina para a $C_{máx}$ média de oxicodona é pelo menos cerca de 1:100 a cerca 1:200.
- [0250] Item 80. O método do item 71, em que a razão da $C_{máx}$ média de buprenorfina para a $C_{máx}$ média de oxicodona é pelo menos cerca de

1:100 a cerca 1:180.

[0251] Item 81. O método de qualquer um dos itens 71 a 80, em que, após a administração de dose única, a forma de dosagem fornece adicionalmente no referido grupo de indivíduos uma razão da $T_{máx}$ média de buprenorfina para a $T_{máx}$ média de oxicodona igual ou menor que cerca 1,5:1.

[0252] Item 82. O método do item 81, em que a razão da $T_{máx}$ de buprenorfina para a $T_{máx}$ média de oxicodona é igual ou menor que cerca de 1,3:1.

[0253] Item 83. O método do item 81, em que a razão da $T_{máx}$ de buprenorfina para a $T_{máx}$ média de oxicodona é igual ou menor que cerca de 1,1:1.

[0254] Item 84. O método do item 81, em que a razão da $T_{máx}$ de buprenorfina para a $T_{máx}$ média de oxicodona é igual ou menor que cerca de 1:1.

[0255] Item 85. O método de qualquer um dos itens 71 a 80, em que, após a administração de dose única, a forma de dosagem fornece adicionalmente no referido grupo de indivíduos uma $T_{máx}$ média de buprenorfina que é anterior à $T_{máx}$ média de oxicodona.

[0256] Item 86. O método de qualquer um dos itens 71 a 85, em que, após a administração de dose única, a forma de dosagem fornece adicionalmente no referido grupo de indivíduos uma a razão da $T_{máx}$ média de buprenorfina para a $T_{máx}$ média de oxicodona de cerca de 0,1:1 a cerca de 1,5:1, de preferência, de cerca de 0,1:1 a cerca de 1,3:1, com mais preferência, de cerca de 0,1:1 a cerca de 1,1:1, ainda com mais preferência, de cerca de 0,1:1 a cerca de 1:1 ou de cerca de 0,1:1 a cerca de 0,9:1.

[0257] Item 87. O método de qualquer um dos itens 44 a 86, em que o método fornece uma prevenção ou redução de uma resposta farmacodinâmica adversa de oxicodona.

[0258] Item 88. O método de qualquer um dos itens 44 a 86, em que a coadministração da quantidade de buprenorfina na forma de dosagem previne ou reduz uma resposta farmacodinâmica adversa observada para a referida quantidade de oxicodona na forma de dosagem quando administrada isolada.

[0259] Item 89. O método do item 87 ou 88, em que a resposta farmacodinâmica adversa é selecionada a partir do grupo que consiste em euforia, sensação extrema de bem-estar, disfunção intestinal, náusea, vômito, sonolência, tontura, depressão respiratória, cefaleia, boca seca, sedação, suores, astenia, hipotensão, disforia, delírio, miose, prurido, urticária, retenção urinária, hiperalgesia, alodinia, dependência física e tolerância, de preferência, em que a resposta farmacodinâmica adversa é selecionada a partir do grupo que consiste em depressão respiratória, euforia, sensação extrema de bem-estar e disfunção intestinal.

[0260] Item 90. O método do item 87 ou 88, em que a resposta farmacodinâmica adversa é euforia.

[0261] Item 91. O método do item 87 ou 88, em que a resposta farmacodinâmica adversa é sensação extrema de bem-estar.

[0262] Item 92. O método do item 91, em que o E_{máx} médio de "VAS de sensação extrema de bem-estar" é reduzido em pelo menos 15%, quando medido em um estudo de comparação.

[0263] Item 93. O método do item 92, em que o E_{máx} de "VAS de sensação extrema de bem-estar" é reduzido em pelo menos 20%, de preferência, em pelo menos 25%, com mais preferência, em pelo menos 30%, ainda com mais preferência, em pelo menos 35% ou até mesmo, em 40%.

[0264] Item 94. TO método de qualquer um dos itens 44 a 93, em que o método fornece uma prevenção ou redução de uma resposta farmacodinâmica adversa de preferência por fármaco de oxicodona.

[0265] Item 95. O método de qualquer um dos itens 44 a 93, em que a coadministração da quantidade de buprenorfina na forma de dosagem previne ou reduz a preferência por fármaco de oxicodona em comparação à preferência por fármaco observada para a referida quantidade de oxicodona na forma de dosagem quando administrada isolada.

[0266] Item 96. O método do item 94 ou 95, em que o $E_{máx}$ médio de "VAS de sensação extrema de bem-estar" é reduzido em pelo menos 15%, quando medido em um estudo de comparação.

[0267] Item 97. O método do item 96, em que o $E_{máx}$ médio de "VAS de sensação extrema de bem-estar" é reduzido em pelo menos 20%, de preferência, em pelo menos 25%, com mais preferência, em pelo menos 30%.

[0268] Item 98. O método do item 94 ou 95, em que o $E_{máx}$ médio de "VAS de sensação extrema de bem-estar" é reduzido em pelo menos 15%, quando medido em um estudo de comparação.

[0269] Item 99. O método do item 98, em que o $E_{máx}$ de "VAS de sensação extrema de bem-estar" é reduzido em pelo menos 20%, de preferência, em pelo menos 25%, com mais preferência, em pelo menos 30%, ainda com mais preferência, em pelo menos 35%.

[0270] Item 100. O método do item 94 ou 95, em que o $E_{máx}$ médio de "VAS de sensação extrema de bem-estar" é reduzido em pelo menos 15%, quando medido em um estudo de comparação.

[0271] Item 101. O método do item 100, em que o $E_{máx}$ de "VAS de sensação extrema de bem-estar" é reduzido em pelo menos 20%, de preferência, em pelo menos 25%, com mais preferência, em pelo menos 30%, ainda com mais preferência, em pelo menos 35%.

[0272] Item 102. O método de qualquer um dos itens 44 a 101, em que o método fornece um efeito analgésico que não é reduzido substancialmente quando medido em um estudo de comparação.

[0273] Item 103. O método do item 102, em que a média de "VAS de pontuação de dor fria" medida em um teste pressórico ao frio em 1, 2, 3 e 4 horas após a administração, não aumenta mais de 10% quando em comparação a um método comparativo de tratamento quando medido em um estudo de comparação.

[0274] Item 104. O método de qualquer um dos itens 44 a 103, em que o método previne ou reduz a formação de dependência, a ocorrência de abuso de fármaco ou a ocorrência de uso recreativo de fármaco.

[0275] Item 105. A forma oral de dosagem de qualquer um dos itens 1 a 43 para uso em um método de tratamento de dor.

[0276] Item 106. A forma oral de dosagem do item 105 para uso em um método de tratamento de dor, em que o método fornece uma prevenção ou redução de uma resposta farmacodinâmica adversa de oxicodona.

[0277] Item 107. A forma oral de dosagem do item 105 para uso em um método de tratamento de dor, em que a coadministração da quantidade de buprenorfina na forma de dosagem previne ou reduz uma resposta farmacodinâmica adversa observada para a referida quantidade de oxicodona na forma de dosagem quando administrada isolada.

[0278] Item 108. A forma oral de dosagem do item 106 ou 107 uso em um método de tratamento de dor, em que a resposta farmacodinâmica adversa é selecionada a partir do grupo que consiste em euforia, sensação extrema de bem-estar, disfunção intestinal, náusea, vômito, sonolência, tontura, depressão respiratória, cefaleia, boca seca, sedação, suores, astenia, hipotensão, disforia, delírio, miose, prurido, urticária, retenção urinária, hiperalgesia, alodinia, dependência física e tolerância, de preferência, em que a resposta farmacodinâmica adversa é selecionada a partir do grupo que consiste

em depressão respiratória, euforia, sensação extrema de bem-estar e disfunção intestinal.

[0279] Item 109. A forma oral de dosagem do item 106 ou 107 para uso em um método de tratamento de dor, em que a resposta farmacodinâmica adversa é euforia.

[0280] Item 110. A forma oral de dosagem do item 106 ou 107 para uso em um método de tratamento de dor, em que a resposta farmacodinâmica adversa é sensação extrema de bem-estar.

[0281] Item 111. A forma oral de dosagem do item 110 para uso em um método de tratamento de dor, em que o $E_{máx}$ médio de "VAS de sensação extrema de bem-estar" é reduzido em pelo menos 15%, quando medido em um estudo de comparação.

[0282] Item 112. A forma oral de dosagem do item 111 para uso em um método de tratamento de dor, em que o $E_{máx}$ médio de "VAS de sensação extrema de bem-estar" é reduzido em pelo menos 20%, de preferência, em pelo menos 25%, com mais preferência, pelo menos 30%, com máxima preferência, pelo menos 35%, ou até mesmo 40%.

[0283] Item 113. A forma oral de dosagem de qualquer um dos itens 105 a 112 para uso em um método de tratamento de dor, em que o método fornece uma prevenção ou redução de preferência por fármaco de oxicodona.

[0284] Item 114. A forma oral de dosagem de qualquer um dos itens 105 a 112 para uso em um método de tratamento de dor, em que a coadministração da quantidade de buprenorfina na forma de dosagem previne ou reduz a preferência por fármaco de oxicodona em comparação à preferência por fármaco observada para a referida quantidade de oxicodona na forma de dosagem quando administrada isolada.

[0285] Item 115. A forma oral de dosagem do item 113 ou 114 para uso em um método de tratamento de dor, em que o $E_{máx}$ médio de "VAS

de sensação de euforia no momento" é reduzido em pelo menos 15% quando medido em um estudo de comparação.

[0286] Item 116. A forma oral de dosagem de item 115 para uso em um método de tratamento de dor, em que o $E_{máx}$ médio de "VAS de sensação de euforia no momento" é reduzido em pelo menos 20%, de preferência, em pelo menos 25%, com mais preferência, em pelo menos 30%.

[0287] Item 117. A forma oral de dosagem do item 113 ou 114 para uso em um método de tratamento de dor, em que o $E_{máx}$ médio de "VAS de sensação de euforia global" é reduzido em pelo menos 15%, quando medido em um estudo de comparação.

[0288] Item 118. A forma oral de dosagem do item 117 para uso em um método de tratamento de dor, em que o $E_{máx}$ médio de "VAS de sensação de euforia global" é reduzido em pelo menos 20%, de preferência, em pelo menos 25%, com mais preferência, em pelo menos 30%, ainda com mais preferência, em pelo menos 35%.

[0289] Item 119. A forma oral de dosagem do item 113 ou 114 para uso em um método de tratamento de dor, em que o $E_{máx}$ médio de "VAS de tomada de fármaco novamente" é reduzido em pelo menos 15% quando medido em um estudo de comparação.

[0290] Item 120. A forma oral de dosagem do item 119 para uso em um método de tratamento de dor, em que o $E_{máx}$ médio de "VAS de tomada de fármaco novamente" é reduzido em pelo menos 20%, de preferência, em pelo menos 25%, com mais preferência, em pelo menos 30%, com máxima preferência, em pelo menos 35%.

[0291] Item 121. A forma oral de dosagem de qualquer um dos itens 105 a 120 para uso em um método de tratamento de dor, em que o método fornece um efeito analgésico que não é reduzido substancialmente quando medido em um estudo de comparação.

[0292] Item 122. A forma oral de dosagem do item 121 para uso em

um método de tratamento de dor, em que a média de "VAS de pontuação de dor fria" medida em um teste pressórico ao frio em 1, 2, 3 e 4 horas após a administração, não aumenta mais de 10% quando em comparação a um método comparativo de tratamento quando medido em um estudo de comparação.

[0293] Item 123. A forma oral de dosagem de qualquer um dos itens 105 a 122 para uso em um método de tratamento de dor, em que o método previne ou reduz a formação de dependência, a ocorrência de abuso de fármaco ou a ocorrência de uso recreativo de fármaco.

[0294] Item 124. Um método de prevenção ou redução de uma resposta farmacodinâmica adversa de oxicodona observada no tratamento de dor com uma quantidade de oxicodona isolada, administrando a forma oral de dosagem de qualquer um dos itens 1 a 43 compreendendo a mesma quantidade de oxicodona.

[0295] Item 125. O método do item 124, em que a resposta farmacodinâmica adversa é selecionada a partir do grupo que consiste em euforia, sensação extrema de bem-estar, disfunção intestinal, náusea, vômito, sonolência, tontura, depressão respiratória, cefaleia, boca seca, sedação, suores, astenia, hipotensão, disforia, delírio, miose, prurido, urticária, retenção urinária, hiperálgesia, alodinia, dependência física e tolerância, de preferência, em que a resposta farmacodinâmica adversa é selecionada a partir do grupo que consiste em depressão respiratória, euforia, sensação extrema de bem-estar e disfunção intestinal.

[0296] Item 126. O método do item 124, em que a resposta farmacodinâmica adversa é euforia.

[0297] Item 127. O método do item 124, em que a resposta farmacodinâmica adversa é sensação extrema de bem-estar.

[0298] Item 128. Um método de prevenção ou redução de preferência por fármaco de oxicodona observada no tratamento de dor

com uma quantidade de oxicodona isolada, administrando a forma oral de dosagem de qualquer um dos itens 1 a 43 compreendendo a mesma quantidade de oxicodona.

[0299] Item 129. Um método de prevenção ou redução da formação de dependência, da ocorrência de abuso de fármaco ou da ocorrência de uso recreativo de fármaco por fornecimento de uma forma de dosagem de qualquer um dos itens 1 a 43.

[0300] Item 130. Uso de uma forma de dosagem de qualquer um dos itens 1 a 43 na prevenção ou redução da formação de dependência, da ocorrência de abuso de fármaco ou da ocorrência de uso recreativo de fármaco.

[0301] Item 131. Uma forma oral de dosagem compreendendo
(i) uma quantidade de oxicodona na forma de liberação imediata, e
(ii) uma quantidade de buprenorfina na forma de liberação imediata,

em que a razão em peso da quantidade de buprenorfina para a quantidade de oxicodona é igual ou maior que cerca de 1:100 calculada com a quantidade de buprenorfina na forma de dosagem expressada como a quantidade equimolar de base de buprenorfina ($M_w = 467,64 \text{ g/mol}$) em mg, e a quantidade de oxicodona na forma de dosagem expressada como a quantidade equimolar de cloridrato de oxicodona ($M_w = 351,82 \text{ g/mol}$) em mg.

[0302] Item 132. A forma oral de dosagem do item 131, em que a razão em peso da quantidade de buprenorfina para a quantidade de oxicodona é igual ou maior que cerca de 1:80.

[0303] Item 133. A forma oral de dosagem do item 131, em que a razão em peso da quantidade de buprenorfina para a quantidade de oxicodona é igual ou maior que cerca de 1:60.

[0304] Item 134. A forma oral de dosagem do item 131, em que a

razão em peso da quantidade de buprenorfina para a quantidade de oxicodona é igual ou maior que cerca de 1:50.

[0305] Item 135. A forma oral de dosagem do item 131, em que a razão em peso da quantidade de buprenorfina para a quantidade de oxicodona é igual ou maior que cerca de 1:40.

[0306] Item 136. A forma oral de dosagem do item 131, em que a razão em peso da quantidade de buprenorfina para a quantidade de oxicodona é de cerca de 1:6 a cerca de 1:100, de preferência, de cerca de 1:6 a cerca de 1:80, com mais preferência, de cerca de 1:6 a cerca de 1:60 ou de cerca de 1:6 a cerca de 1:50.

[0307] Item 137. A forma oral de dosagem do item 131, em que a razão em peso da quantidade de buprenorfina para a quantidade de oxicodona é de cerca de 1:6 a cerca de 1:40.

[0308] Item 138. A forma oral de dosagem do item 131, em que a razão em peso da quantidade de buprenorfina para a quantidade de oxicodona é de cerca de 1:8 a cerca de 1:100, de preferência, de cerca de 1:8 a cerca de 1:80, com mais preferência, de cerca de 1:8 a cerca de 1:60 ou de cerca de 1:8 a cerca de 1:50.

[0309] Item 139. A forma oral de dosagem do item 131, em que a razão em peso da quantidade de buprenorfina para a quantidade de oxicodona é cerca de 1:8 a cerca de 1:40.

[0310] Item 140. A forma oral de dosagem do item 131, em que a razão em peso da quantidade de buprenorfina para a quantidade de oxicodona é de cerca de 1:10 a cerca de 1:100, de preferência, de cerca de 1:10 a cerca de 1:80, com mais preferência, de cerca de 1:10 a cerca de 1:60 ou de cerca de 1:10 a cerca de 1:50.

[0311] Item 141. A forma oral de dosagem do item 131, em que a razão em peso da quantidade de buprenorfina para a quantidade de oxicodona é cerca de 1:10 a cerca de 1:40.

[0312] Item 142. A forma oral de dosagem do item 131, em que a

razão em peso da quantidade de buprenorfina para a quantidade de oxicodona é de cerca de 1:20 a cerca de 1:100, de preferência, de cerca de 1:20 a cerca de 1:80, com mais preferência, de cerca de 1:20 a cerca de 1:60 ou de cerca de 1:20 a cerca de 1:50.

[0313] Item 143. A forma oral de dosagem do item 131, em que a razão em peso da quantidade de buprenorfina para a quantidade de oxicodona é cerca de 1:20 a cerca de 1:40.

[0314] Item 144. A forma oral de dosagem do item 131, em que a razão em peso da quantidade de buprenorfina para a quantidade de oxicodona é cerca de 1:20 a cerca de 1:30.

[0315] Item 145. A forma oral de dosagem de qualquer um dos itens 131 a 144, em que a forma de dosagem compreende uma quantidade de oxicodona que é equimolar a cerca de 5 mg a cerca de 50 mg de cloridrato de oxicodona ($M_w = 351,82\text{ g/mol}$), de preferência, cerca de 5 mg a cerca de 40 mg de cloridrato de oxicodona ($M_w = 351,82\text{ g/mol}$).

[0316] Item 146. A forma oral de dosagem de qualquer um dos itens 131 a 144, em que a forma de dosagem compreende uma quantidade de oxicodona que é equimolar a cerca de 10 mg, a cerca de 15 mg, a cerca de 20 mg, a cerca de 30 mg ou a cerca de 40 mg de cloridrato de oxicodona ($M_w = 351,82\text{ g/mol}$).

[0317] Item 147. A forma oral de dosagem dos itens 146, em que a forma de dosagem compreende uma quantidade de cloridrato de oxicodona que é equimolar a cerca de 10 mg, a cerca de 15 mg, a cerca de 20 mg, a cerca de 30 mg ou a cerca de 40 mg de cloridrato de oxicodona ($M_w = 351,82\text{ g/mol}$).

[0318] Item 148. A forma oral de dosagem do item 146, em que a forma de dosagem compreende uma quantidade de miristato de oxicodona que é equimolar a cerca de 10 mg, a cerca de 15 mg, a cerca de 20 mg, a cerca de 30 mg ou a cerca de 40 mg de cloridrato de oxicodona ($M_w = 351,82\text{ g/mol}$).

[0319] Item 149. A forma oral de dosagem de qualquer um dos itens 131 a 144, em que a forma de dosagem compreende uma quantidade de oxicodona que é equimolar a cerca de 40 mg de cloridrato de oxicodona ($M_w = 351,82 \text{ g/mol}$), e uma quantidade de buprenorfina que é equimolar a cerca de 1 mg a cerca de 5 mg de base de buprenorfina ($M_w = 467,64 \text{ g/mol}$).

[0320] Item 150. A forma oral de dosagem de qualquer um dos itens 131 a 144, em que a forma de dosagem compreende uma quantidade de oxicodona que é equimolar a cerca de 40 mg de cloridrato de oxicodona ($M_w = 351,82 \text{ g/mol}$), e uma quantidade de buprenorfina que é equimolar a cerca de 1 mg a cerca de 4 mg de base de buprenorfina ($M_w = 467,64 \text{ g/mol}$).

[0321] Item 151. A forma oral de dosagem de qualquer um dos itens 131 a 144, em que a forma de dosagem compreende uma quantidade de oxicodona que é equimolar a cerca de 40 mg de cloridrato de oxicodona ($M_w = 351,82 \text{ g/mol}$), e uma quantidade de buprenorfina que é equimolar a cerca de 2 mg a cerca de 4 mg de base de buprenorfina ($M_w = 467,64 \text{ g/mol}$).

[0322] Item 152. A forma oral de dosagem de qualquer um dos itens 131 a 144, em que a forma de dosagem compreende uma quantidade de oxicodona que é equimolar a cerca de 40 mg de cloridrato de oxicodona ($M_w = 351,82 \text{ g/mol}$), e uma quantidade de buprenorfina que é equimolar a cerca de 1 mg a cerca de 2 mg de base de buprenorfina ($M_w = 467,64 \text{ g/mol}$).

[0323] Item 153. A forma oral de dosagem de qualquer um dos itens 131 a 146 e 149 a 152, em que a oxicodona é cloridrato de oxicodona e a buprenorfina é cloridrato de buprenorfina.

[0324] Item 154. A forma oral de dosagem de qualquer um dos itens 131 a 153, em que a referida forma de dosagem é uma forma líquida de dosagem.

- [0325] Item 155. A forma oral de dosagem do item 154, em que a referida forma de dosagem é uma solução, uma suspensão ou uma emulsão, de preferência, uma solução.
- [0326] Item 156. A forma oral de dosagem de qualquer um dos itens 131 a 153, em que a referida forma de dosagem é uma forma sólida de dosagem.
- [0327] Item 157. A forma oral de dosagem do item 156, em que a referida forma de dosagem é um comprimido ou uma cápsula.
- [0328] Item 158. A forma oral de dosagem de qualquer um dos itens 131 a 157, em que, após a administração de dose única, a forma de dosagem fornece em um grupo de indivíduos uma razão da C_{máx} média de buprenorfina para a C_{máx} média de oxicodona de pelo menos cerca de 1:280.
- [0329] Item 159. O método do item 158, em que a razão da C_{máx} média de buprenorfina para a C_{máx} média de oxicodona é pelo menos cerca de 1:250.
- [0330] Item 160. O método do item 158, em que a razão da C_{máx} média de buprenorfina para a C_{máx} média de oxicodona é pelo menos cerca de 1:230.
- [0331] Item 161. O método do item 158, em que a razão da C_{máx} média de buprenorfina para a C_{máx} média de oxicodona é pelo menos cerca de 1:200.
- [0332] Item 162. O método do item 158, em que a razão da C_{máx} média de buprenorfina para a C_{máx} média de oxicodona é pelo menos cerca de 1:180.
- [0333] Item 163. A forma oral de dosagem do item 158, em que a razão do C_{máx} média de buprenorfina para a C_{máx} média de oxicodona é cerca de 1:50 a cerca de 1:280.
- [0334] Item 164. A forma oral de dosagem do item 158, em que a razão do C_{máx} média de buprenorfina para a C_{máx} média de oxicodona é

cerca de 1:50 a cerca de 1:250.

[0335] Item 165. O método do item 158, em que a razão da $C_{máx}$ média de buprenorfina para a $C_{máx}$ média de oxicodona é pelo menos cerca de 1:80 a cerca de 1:230.

[0336] Item 166. A forma oral de dosagem do item 158, em que a razão da $C_{máx}$ média de buprenorfina para a $C_{máx}$ média de oxicodona é cerca de 1:100 a cerca de 1:200.

[0337] Item 167. A forma oral de dosagem do item 158, em que a razão da $C_{máx}$ média de buprenorfina para a $C_{máx}$ média de oxicodona é cerca de 1:100 a cerca de 1:180.

[0338] Item 168. A forma oral de dosagem de qualquer um dos itens 158 a 167, em que, após a administração de dose única, a forma de dosagem fornece adicionalmente no referido grupo de indivíduos uma razão da $T_{máx}$ média de buprenorfina para a $T_{máx}$ média de oxicodona igual ou menor que cerca 1,5:1.

[0339] Item 169. A forma oral de dosagem do item 168, em que a razão da $T_{máx}$ de buprenorfina para a $T_{máx}$ média de oxicodona é igual ou menor que cerca de 1,3:1.

[0340] Item 170. A forma oral de dosagem do item 168, em que a razão da $T_{máx}$ de buprenorfina para a $T_{máx}$ média de oxicodona é igual ou menor que cerca de 1,1:1.

[0341] Item 171. A forma oral de dosagem do item 168, em que a razão da $T_{máx}$ de buprenorfina para a $T_{máx}$ média de oxicodona é igual ou menor que cerca de 1:1.

[0342] Item 172. A forma oral de dosagem de qualquer um dos itens 158 a 167, em que, após a administração de dose única, a forma de dosagem fornece adicionalmente no referido grupo de indivíduos uma $T_{máx}$ média de buprenorfina que é anterior à $T_{máx}$ média de oxicodona.

[0343] Item 173. A forma oral de dosagem de qualquer um dos itens

158 a 172, em que, após a administração de dose única, a forma de dosagem fornece adicionalmente no referido grupo de indivíduos um a razão da $T_{máx}$ média de buprenorfina para a $T_{máx}$ média de oxicodona de cerca de 0,1:1 a cerca de 1,5:1, de preferência, de cerca de 0,1:1 a cerca de 1,3:1, com mais preferência, de cerca de 0,1:1 a cerca de 1,1:1, ainda com mais preferência, de cerca de 0,1:1 a cerca de 1:1 ou de cerca de 0,1:1 a cerca de 0,9:1.

[0344] Item 174. Um método de tratamento de dor compreendendo administrar a uma paciente em necessidade do mesmo uma forma oral de dosagem compreendendo

(i) uma quantidade de oxicodona na forma de liberação imediata, e

(ii) uma quantidade de buprenorfina na forma de liberação imediata,

em que a razão em peso da quantidade de buprenorfina para a quantidade de oxicodona é igual ou maior que cerca de 1:100 calculada com a quantidade de buprenorfina na forma de dosagem expressada como a quantidade equimolar de base de buprenorfina ($M_w = 467,64$ g/mol) em mg, e a quantidade de oxicodona na forma de dosagem expressada como a quantidade equimolar de cloridrato de oxicodona ($M_w = 351,82$ g/mol) em mg.

[0345] Item 175. O método do item 174, em que a razão em peso da quantidade de buprenorfina para a quantidade de oxicodona é igual ou maior que cerca de 1:80.

[0346] Item 176. O método do item 174, em que a razão em peso da quantidade de buprenorfina para a quantidade de oxicodona é igual ou maior que cerca de 1:60.

[0347] Item 177. O método do item 174, em que a razão em peso da quantidade de buprenorfina para a quantidade de oxicodona é igual ou maior que cerca de 1:50.

[0348] Item 178. O método do item 174, em que a razão em peso da quantidade de buprenorfina para a quantidade de oxicodona é igual ou maior que cerca de 1:40.

[0349] Item 179. O método do item 174, em que a razão em peso da quantidade de buprenorfina para a quantidade de oxicodona é cerca de 1:6 a cerca de 1:100, de preferência, cerca de 1:6 a cerca de 1:80, com mais preferência, cerca de 1:6 a cerca de 1:60 ou cerca de 1:6 a cerca de 1:50.

[0350] Item 180. O método do item 174, em que a razão em peso da quantidade de buprenorfina para a quantidade de oxicodona é de cerca de 1:6 a cerca de 1:40.

[0351] Item 181. O método do item 174, em que a razão em peso da quantidade de buprenorfina para a quantidade de oxicodona é de cerca de 1:8 a cerca de 1:100, de preferência, de cerca de 1:8 a cerca de 1:80, com mais preferência, de cerca de 1:8 a cerca de 1:60 ou de cerca de 1:8 a cerca de 1:50.

[0352] Item 182. O método do item 174, em que a razão em peso da quantidade de buprenorfina para a quantidade de oxicodona é de cerca de 1:8 a cerca de 1:40.

[0353] Item 183. O método do item 174, em que a razão em peso da quantidade de buprenorfina para a quantidade de oxicodona é de cerca de 1:10 a cerca de 1:100, de preferência, de cerca de 1:10 a cerca de 1:80, com mais preferência, de cerca de 1:10 a cerca de 1:60 ou de cerca de 1:10 a cerca de 1:50.

[0354] Item 184. O método do item 174, em que a razão em peso da quantidade de buprenorfina para a quantidade de oxicodona é cerca de 1:10 a cerca de 1:40.

[0355] Item 185. O método do item 174, em que a razão em peso da quantidade de buprenorfina para a quantidade de oxicodona é de cerca de 1:20 a cerca de 1:100, de preferência, de cerca de 1:20 a cerca

de 1:80, com mais preferência, de cerca de 1:20 a cerca de 1:60 ou de cerca de 1:20 a cerca de 1:50.

[0356] Item 186. O método do item 174, em que a razão em peso da quantidade de buprenorfina para a quantidade de oxicodona é cerca de 1:20 a cerca de 1:40.

[0357] Item 187. O método do item 174, em que a razão em peso da quantidade de buprenorfina para a quantidade de oxicodona é cerca de 1:20 a cerca de 1:30.

[0358] Item 188. O método de qualquer um dos itens 174 a 187, em que a forma de dosagem compreende uma quantidade de oxicodona que é equimolar a cerca de 5 mg a cerca de 50 mg de cloridrato de oxicodona ($M_w = 351,82 \text{ g/mol}$), de preferência, cerca de 5 mg a cerca de 40 mg de cloridrato de oxicodona ($M_w = 351,82 \text{ g/mol}$).

[0359] Item 189. O método de qualquer um dos itens 174 a 187, em que a forma de dosagem compreende uma quantidade de oxicodona que é equimolar a cerca de 10 mg, a cerca de 15 mg, a cerca de 20 mg, a cerca de 30 mg ou a cerca de 40 mg de cloridrato de oxicodona ($M_w = 351,82 \text{ g/mol}$).

[0360] Item 190. O método do item 189, em que a forma de dosagem compreende uma quantidade de cloridrato de oxicodona que é equimolar a cerca de 10 mg, a cerca de 15 mg, a cerca de 20 mg, a cerca de 30 mg ou a cerca de 40 mg de cloridrato de oxicodona ($M_w = 351,82 \text{ g/mol}$).

[0361] Item 191. O método do item 189, em que a forma de dosagem compreende uma quantidade de miristato de oxicodona que é equimolar a cerca de 10 mg, a cerca de 15 mg, a cerca de 20 mg, a cerca de 30 mg ou a cerca de 40 mg de cloridrato de oxicodona ($M_w = 351,82 \text{ g/mol}$).

[0362] Item 192. O método de qualquer um dos itens 174 a 187, em que a forma de dosagem compreende uma quantidade de oxicodona

que é equimolar a cerca de 40 mg de cloridrato de oxicodona ($M_w = 351,82 \text{ g/mol}$), e uma quantidade de buprenorfina que é equimolar a cerca de 1 mg a cerca de 5 mg de base de buprenorfina ($M_w = 467,64 \text{ g/mol}$).

[0363] Item 193. O método de qualquer um dos itens 174 a 187, em que a forma de dosagem compreende uma quantidade de oxicodona que é equimolar a cerca de 40 mg de cloridrato de oxicodona ($M_w = 351,82 \text{ g/mol}$), e uma quantidade de buprenorfina que é equimolar a cerca de 1 mg a cerca de 4 mg de base de buprenorfina ($M_w = 467,64 \text{ g/mol}$).

[0364] Item 194. O método de qualquer um dos itens 174 a 187, em que a forma de dosagem compreende uma quantidade de oxicodona que é equimolar a cerca de 40 mg de cloridrato de oxicodona ($M_w = 351,82 \text{ g/mol}$), e uma quantidade de buprenorfina que é equimolar a cerca de 2 mg a cerca de 4 mg de base de buprenorfina ($M_w = 467,64 \text{ g/mol}$).

[0365] Item 195. O método de qualquer um dos itens 174 a 187, em que a forma de dosagem compreende uma quantidade de oxicodona que é equimolar a cerca de 40 mg de cloridrato de oxicodona ($M_w = 351,82 \text{ g/mol}$), e uma quantidade de buprenorfina que é equimolar a cerca de 1 mg a cerca de 2 mg de base de buprenorfina ($M_w = 467,64 \text{ g/mol}$).

[0366] Item 196. O método de qualquer um dos itens 174 a 189 e 192 a 195, em que a oxicodona é cloridrato de oxicodona e a buprenorfina é cloridrato de buprenorfina.

[0367] Item 197. O método de qualquer um dos itens 174 a 196, em que a referida forma de dosagem é uma forma líquida de dosagem.

[0368] Item 198. O método do item 197, em que a referida forma de dosagem é uma solução, uma suspensão ou uma emulsão, de preferência, uma solução.

[0369] Item 199. O método de qualquer um dos itens 174 a 196, em que a referida forma de dosagem é uma forma sólida de dosagem.

[0370] Item 200. O método do item 199, em que a referida forma de dosagem é um comprimido ou uma cápsula.

[0371] Item 201. O método de qualquer um dos itens 174 a 200, em que, após a administração de dose única, a forma de dosagem fornece em um grupo de indivíduos uma razão da $C_{máx}$ média de buprenorfina para a $C_{máx}$ média de oxicodona de pelo menos cerca de 1:280.

[0372] Item 202. O método do item 201, em que a razão da $C_{máx}$ média de buprenorfina para a $C_{máx}$ média de oxicodona é pelo menos cerca de 1:250.

[0373] Item 203. O método do item 201, em que a razão da $C_{máx}$ média de buprenorfina para a $C_{máx}$ média de oxicodona é pelo menos cerca de 1:230.

[0374] Item 204. O método do item 201, em que a razão da $C_{máx}$ média de buprenorfina para a $C_{máx}$ média de oxicodona é pelo menos cerca de 1:200.

[0375] Item 205. O método do item 201, em que a razão da $C_{máx}$ média de buprenorfina para a $C_{máx}$ média de oxicodona é pelo menos cerca de 1:180.

[0376] Item 206. O método do item 201, em que a razão da $C_{máx}$ média de buprenorfina para a $C_{máx}$ média de oxicodona é pelo menos cerca de 1:50 a cerca de 1:280.

[0377] Item 207. O método do item 201, em que a razão da $C_{máx}$ média de buprenorfina para a $C_{máx}$ média de oxicodona é pelo menos cerca de 1:50 a cerca de 1:250.

[0378] Item 208. O método do item 201, em que a razão da $C_{máx}$ média de buprenorfina para a $C_{máx}$ média de oxicodona é pelo menos cerca de 1:80 a cerca de 1:230.

[0379] Item 209. O método do item 201, em que a razão da $C_{máx}$ média de buprenorfina para a $C_{máx}$ média de oxicodona é pelo menos cerca de 1:100 a cerca 1:200.

[0380] Item 210. O método do item 201, em que a razão da $C_{máx}$ média de buprenorfina para a $C_{máx}$ média de oxicodona é pelo menos cerca de 1:100 a cerca 1:180.

[0381] Item 211. O método de qualquer um dos itens 201 a 210, em que, após a administração de dose única, a forma de dosagem fornece adicionalmente no referido grupo de indivíduos uma razão da $T_{máx}$ média de buprenorfina para a $T_{máx}$ média de oxicodona igual ou menor que cerca 1,5:1.

[0382] Item 212. O método do item 211, em que a razão da $T_{máx}$ de buprenorfina para a $T_{máx}$ média de oxicodona é igual ou menor que cerca de 1,3:1.

[0383] Item 213. O método do item 211, em que a razão da $T_{máx}$ de buprenorfina para a $T_{máx}$ média de oxicodona é igual ou menor que cerca de 1,1:1.

[0384] Item 214. O método do item 211, em que a razão da $T_{máx}$ de buprenorfina para a $T_{máx}$ média de oxicodona é igual ou menor que cerca de 1:1.

[0385] Item 215. O método de qualquer um dos itens 201 a 210, em que, após a administração de dose única, a forma de dosagem fornece adicionalmente no referido grupo de indivíduos uma $T_{máx}$ média de buprenorfina que é anterior à $T_{máx}$ média de oxicodona.

[0386] Item 216. O método de qualquer um dos itens 201 a 215, em que, após a administração de dose única, a forma de dosagem fornece adicionalmente no referido grupo de indivíduos um a razão da $T_{máx}$ média de buprenorfina para a $T_{máx}$ média de oxicodona de cerca de 0,1:1 a cerca de 1,5:1, de preferência, de cerca de 0,1:1 a cerca de 1,3:1, com mais preferência, de cerca de 0,1:1 a cerca de 1,1:1, ainda

com mais preferência, de cerca de 0,1:1 a cerca de 1:1 ou de cerca de 0,1:1 a cerca de 0,9:1.

[0387] Item 217. O método de qualquer um dos itens 174 a 216, em que o método fornece uma prevenção ou redução de uma resposta farmacodinâmica adversa de oxicodona.

[0388] Item 218. O método de qualquer um dos itens 174 a 216, em que a coadministração da quantidade de buprenorfina na forma de dosagem previne ou reduz uma resposta farmacodinâmica adversa observada para a referida quantidade de oxicodona na forma de dosagem quando administrada isolada.

[0389] Item 219. O método do item 217 ou 218, em que a resposta farmacodinâmica adversa é selecionada a partir do grupo que consiste em euforia, sensação extrema de bem-estar, disfunção intestinal, náusea, vômito, sonolência, tontura, depressão respiratória, cefaleia, boca seca, sedação, suores, astenia, hipotensão, disforia, delírio, miose, prurido, urticária, retenção urinária, hiperalgésia, alodinia, dependência física e tolerância, de preferência, em que a resposta farmacodinâmica adversa é selecionada a partir do grupo que consiste em depressão respiratória, euforia, sensação extrema de bem-estar e disfunção intestinal.

[0390] Item 220. O método do item 217 ou 218, em que a resposta farmacodinâmica adversa é euforia.

[0391] Item 221. O método do item 217 ou 218, em que a resposta farmacodinâmica adversa é sensação extrema de bem-estar.

[0392] Item 222. O método do item 221, em que o E_{máx} médio de "VAS de sensação extrema de bem-estar" é reduzido em pelo menos 15%, quando medido em um estudo de comparação.

[0393] Item 223. O método do item 222, em que o E_{máx} de "VAS de sensação extrema de bem-estar" é reduzido em pelo menos 20%, de preferência, em pelo menos 25%, com mais preferência, em pelo menos

30%, ainda com mais preferência, em pelo menos 35% ou até mesmo, em 40%.

[0394] Item 224. O método de qualquer um dos itens 174 a 223, em que o método fornece uma prevenção ou redução de preferência por fármaco de oxicodona.

[0395] Item 225. O método de qualquer um dos itens 174 a 223, em que a coadministração da quantidade de buprenorfina na forma de dosagem previne ou reduz a preferência por fármaco de oxicodona em comparação à preferência por fármaco observada para a referida quantidade de oxicodona na forma de dosagem quando administrada isolada.

[0396] Item 226. O método do item 224 ou 225, em que o $E_{máx}$ médio de "VAS de sensação extrema de bem-estar" é reduzido em pelo menos 15%, quando medido em um estudo de comparação.

[0397] Item 227. O método do item 226, em que o $E_{máx}$ médio de "VAS de sensação extrema de bem-estar" é reduzido em pelo menos 20%, de preferência, em pelo menos 25%, com mais preferência, em pelo menos 30%.

[0398] Item 228. O método do item 224 ou 225, em que o $E_{máx}$ médio de "VAS de sensação extrema de bem-estar" é reduzido em pelo menos 15%, quando medido em um estudo de comparação.

[0399] Item 229. O método do item 228, em que o $E_{máx}$ de "VAS de sensação extrema de bem-estar" é reduzido em pelo menos 20%, de preferência, em pelo menos 25%, com mais preferência, em pelo menos 30%, ainda com mais preferência, em pelo menos 35%.

[0400] Item 230. O método do item 224 ou 225, em que o $E_{máx}$ médio de "VAS de sensação extrema de bem-estar" é reduzido em pelo menos 15%, quando medido em um estudo de comparação.

[0401] Item 231. O método do item 230, em que o $E_{máx}$ de "VAS de sensação extrema de bem-estar" é reduzido em pelo menos 20%, de

preferência, em pelo menos 25%, com mais preferência, em pelo menos 30%, ainda com mais preferência, em pelo menos 35%.

[0402] Item 232. O método de qualquer um dos itens 174 a 231, em que o método fornece um efeito analgésico que não é reduzido substancialmente quando medido em um estudo de comparação.

[0403] Item 233. O método do item 232, em que a média de "VAS de pontuação de dor fria" medida em um teste pressórico ao frio em 1, 2, 3 e 4 horas após a administração, não aumenta mais de 10% quando em comparação a um método comparativo de tratamento quando medido em um estudo de comparação.

[0404] Item 234. O método de qualquer um dos itens 174 a 233, em que o método previne ou reduz a formação de dependência, a ocorrência de abuso de fármaco ou a ocorrência de uso recreativo de fármaco.

[0405] Item 235. A forma oral de dosagem de qualquer um dos itens 131 a 173 para uso em um método de tratamento de dor.

[0406] Item 236. A forma oral de dosagem do item 235 para uso em um método de tratamento de dor, em que o método fornece uma prevenção ou redução de uma resposta farmacodinâmica adversa de oxicodona.

[0407] Item 237. A forma oral de dosagem do item 235 para uso em um método de tratamento de dor, em que a coadministração da quantidade de buprenorfina na forma de dosagem previne ou reduz uma resposta farmacodinâmica adversa observada para a referida quantidade de oxicodona na forma de dosagem quando administrada isolada.

[0408] Item 238. A forma oral de dosagem do item 236 ou 237 uso em um método de tratamento de dor, em que a resposta farmacodinâmica adversa é selecionada a partir do grupo que consiste em euforia, sensação extrema de bem-estar, disfunção intestinal,

náusea, vômito, sonolência, tontura, depressão respiratória, cefaleia, boca seca, sedação, suores, astenia, hipotensão, disforia, delírio, miose, prurido, urticária, retenção urinária, hiperalgesia, alodinia, dependência física e tolerância, de preferência, em que a resposta farmacodinâmica adversa é selecionada a partir do grupo que consiste em depressão respiratória, euforia, sensação extrema de bem-estar e disfunção intestinal.

[0409] Item 239. A forma oral de dosagem do item 236 ou 237 para uso em um método de tratamento de dor, em que a resposta farmacodinâmica adversa é euforia.

[0410] Item 240. A forma oral de dosagem do item 236 ou 237 para uso em um método de tratamento de dor, em que a resposta farmacodinâmica adversa é sensação extrema de bem-estar.

[0411] Item 241. A forma oral de dosagem do item 240 para uso em um método de tratamento de dor, em que o $E_{\text{máx}}$ médio de "VAS de sensação extrema de bem-estar" é reduzido em pelo menos 15%, quando medido em um estudo de comparação.

[0412] Item 242. A forma oral de dosagem do item 241 para uso em um método de tratamento de dor, em que o $E_{\text{máx}}$ médio de "VAS de sensação extrema de bem-estar" é reduzido em pelo menos 20%, de preferência, em pelo menos 25%, com mais preferência, em pelo menos 30%, com máxima preferência, em pelo menos 35% ou até mesmo 40%.

[0413] Item 243. A forma oral de dosagem de qualquer um dos itens 235 a 242 para uso em um método de tratamento de dor, em que o método fornece uma prevenção ou redução de preferência por fármaco de oxicodona.

[0414] Item 244. A forma oral de dosagem de qualquer um dos itens 235 a 242 para uso em um método de tratamento de dor, a coadministração da quantidade de buprenorfina na forma de dosagem

previne ou reduz uma preferência por fármaco observada para a referida quantidade de oxicodona na forma de dosagem quando administrada isolada.

[0415] Item 245. A forma oral de dosagem do item 243 ou 244 para uso em um método de tratamento de dor, em que o $E_{máx}$ médio de "VAS de sensação de euforia no momento" é reduzido em pelo menos 15% quando medido em um estudo de comparação.

[0416] Item 246. A forma oral de dosagem de item 245 para uso em um método de tratamento de dor, em que o $E_{máx}$ médio de "VAS de sensação de euforia no momento" é reduzido em pelo menos 20%, de preferência, em pelo menos 25%, com mais preferência, em pelo menos 30%.

[0417] Item 247. A forma oral de dosagem do item 243 ou 244 para uso em um método de tratamento de dor, em que o $E_{máx}$ médio de "VAS de sensação de euforia global" é reduzido em pelo menos 15%, quando medido em um estudo de comparação.

[0418] Item 248. A forma oral de dosagem do item 247 para uso em um método de tratamento de dor, em que o $E_{máx}$ médio de "VAS de sensação de euforia global" é reduzido em pelo menos 20%, de preferência, em pelo menos 25%, com mais preferência, em pelo menos 30%, ainda com mais preferência, em pelo menos 35%.

[0419] Item 249. A forma oral de dosagem do item 243 ou 244 para uso em um método de tratamento de dor, em que o $E_{máx}$ médio de "VAS de tomada de fármaco novamente" é reduzido em pelo menos 15% quando medido em um estudo de comparação.

[0420] Item 250. A forma oral de dosagem do item 249 para uso em um método de tratamento de dor, em que o $E_{máx}$ médio de "VAS de tomada de fármaco novamente" é reduzido em pelo menos 20%, de preferência, em pelo menos 25%, com mais preferência, em pelo menos 30%, com máxima preferência, em pelo menos 35%.

[0421] Item 251. A forma oral de dosagem de qualquer um dos itens 235 a 250 para uso em um método de tratamento de dor, em que o método fornece um efeito analgésico que não é reduzido substancialmente quando medido em um estudo de comparação.

[0422] Item 252. A forma oral de dosagem do item 251 para uso em um método de tratamento de dor, em que a média de "VAS de pontuação de dor fria" medida em um teste pressórico ao frio em 1, 2, 3 e 4 horas após a administração, não aumenta mais de 10% quando em comparação a um método comparativo de tratamento quando medido em um estudo de comparação.

[0423] Item 253. A forma oral de dosagem de qualquer um dos itens 235 a 252 para uso em um método de tratamento de dor, em que o método previne ou reduz a formação de dependência, a ocorrência de abuso de fármaco ou a ocorrência de uso recreativo de fármaco.de tratamento de dor.

[0424] Item 254. Um método de prevenção ou redução de uma resposta farmacodinâmica adversa de oxicodona observada no tratamento de dor com uma quantidade de oxicodona isolada, administrando a forma oral de dosagem de qualquer um dos itens 131 a 173 compreendendo a mesma quantidade de oxicodona.

[0425] Item 255. O método do item 254, em que a resposta farmacodinâmica adversa é selecionada a partir do grupo que consiste em euforia, sensação extrema de bem-estar, disfunção intestinal, náusea, vômito, sonolência, tontura, depressão respiratória, cefaleia, boca seca, sedação, suores, astenia, hipotensão, disforia, delírio, miose, prurido, urticária, retenção urinária, hiperalgesia, alodinia, dependência física e tolerância, de preferência, em que a resposta farmacodinâmica adversa é selecionada a partir do grupo que consiste em depressão respiratória, euforia, sensação extrema de bem-estar e disfunção intestinal.

[0426] Item 256. O método do item 254, em que a resposta farmacodinâmica adversa é euforia.

[0427] Item 257. O método do item 254, em que a resposta farmacodinâmica adversa é sensação extrema de bem-estar.

[0428] Item 258. Um método de prevenção ou redução de preferência por fármaco de oxicodona observada no tratamento de dor com uma quantidade de oxicodona isolada, administrando a forma oral de dosagem de qualquer um dos itens 131 a 173 compreendendo a mesma quantidade de oxicodona.

[0429] Item 259. Um método de prevenção ou redução da formação de dependência, da ocorrência de abuso de fármaco ou da ocorrência de uso recreativo de fármaco por fornecimento de uma forma de dosagem de qualquer um dos itens 131 a 173.

[0430] Item 260. Uso de uma forma de dosagem de qualquer um dos itens 131 a 173 na prevenção ou redução da formação de dependência, da ocorrência de abuso de fármaco ou da ocorrência de uso recreativo de fármaco.

[0431] Item 261. Uma forma de dosagem compreendendo

- (i) uma quantidade de oxicodona, e
- (ii) uma quantidade de buprenorfina,

em que, após a administração de dose única, a forma de dosagem fornece em um grupo de indivíduos uma razão da $C_{máx}$ média de buprenorfina para a $C_{máx}$ média de oxicodona de pelo menos cerca de 1:280.

[0432] Item 262. O método do item 261, em que a razão da $C_{máx}$ média de buprenorfina para a $C_{máx}$ média de oxicodona é pelo menos cerca de 1:250.

[0433] Item 263. O método do item 261, em que a razão da $C_{máx}$ média de buprenorfina para a $C_{máx}$ média de oxicodona é pelo menos cerca de 1:230.

[0434] Item 264. O método do item 261, em que a razão da C_{máx} média de buprenorfina para a C_{máx} média de oxicodona é pelo menos cerca de 1:200.

[0435] Item 265. O método do item 261, em que a razão da C_{máx} média de buprenorfina para a C_{máx} média de oxicodona é pelo menos cerca de 1:180.

[0436] Item 266. A forma de dosagem do item 261, em que a razão da C_{máx} média de buprenorfina para a C_{máx} média de oxicodona é cerca de 1:50 a cerca de 1:280.

[0437] Item 267. A forma de dosagem do item 261, em que a razão da C_{máx} média de buprenorfina para a C_{máx} média de oxicodona é cerca de 1:50 a cerca de 1:250.

[0438] Item 268. A forma de dosagem do item 261, em que a razão da C_{máx} média de buprenorfina para a C_{máx} média de oxicodona é pelo menos cerca de 1:80 a cerca de 1:230.

[0439] Item 269. A forma de dosagem do item 261, em que a razão da C_{máx} média de buprenorfina para a C_{máx} média de oxicodona é de cerca de 1:100 a cerca de 1:200.

[0440] Item 270. A forma de dosagem do item 261, em que a razão da C_{máx} média de buprenorfina para a C_{máx} média de oxicodona é de cerca de 1:100 a cerca de 1:180.

[0441] Item 271. A forma de dosagem de qualquer um dos itens 261 a 270, em que, após a administração de dose única, a forma de dosagem fornece adicionalmente no referido grupo de indivíduos uma razão da T_{máx} média de buprenorfina para a T_{máx} média de oxicodona igual ou menor que 1,5:1.

[0442] Item 272. A forma de dosagem do item 271, em que a razão da T_{máx} média de buprenorfina para a T_{máx} média de oxicodona é igual ou menor que 1,3:1.

[0443] Item 273. A forma de dosagem do item 271, em que a razão

da $T_{máx}$ média de buprenorfina para a $T_{máx}$ média de oxicodona é igual ou menor que 1,1:1.

[0444] Item 274. A forma de dosagem do item 271, em que a razão da $T_{máx}$ média de buprenorfina para a $T_{máx}$ média de oxicodona é igual ou menor que 1:1.

[0445] Item 275. A forma de dosagem de qualquer um dos itens 261 a 270, em que, após a administração de dose única, a forma de dosagem fornece adicionalmente no referido grupo de indivíduos uma $T_{máx}$ média de buprenorfina que é anterior à $T_{máx}$ média de oxicodona.

[0446] Item 276. A forma de dosagem de qualquer um dos itens 261 a 275, em que, após a administração de dose única, a forma de dosagem fornece adicionalmente no referido grupo de indivíduos um a razão da $T_{máx}$ média de buprenorfina para a $T_{máx}$ média de oxicodona de cerca de 0,1:1 a cerca de 1,5:1, de preferência, de cerca de 0,1:1 a cerca de 1,3:1, com mais preferência, de cerca de 0,1:1 a cerca de 1,1:1, ainda com mais preferência, de cerca de 0,1:1 a cerca de 1:1 ou de cerca de 0,1:1 a cerca de 0,9:1.

[0447] Item 277. A forma de dosagem de qualquer um dos itens 261 a 276, em que a forma de dosagem é uma forma oral de dosagem.

[0448] Item 278. A forma oral de dosagem do item 277, em que a forma de dosagem compreende uma quantidade de oxicodona que é equimolar a cerca de 5 mg a cerca de 50 mg de cloridrato de oxicodona ($Mw = 351,82$ g/mol), de preferência, cerca de 5 mg a cerca de 40 mg de cloridrato de oxicodona ($Mw = 351,82$ g/mol).

[0449] Item 279. A forma oral de dosagem do item 277, em que a forma de dosagem compreende uma quantidade de cloridrato de oxicodona que é equimolar a cerca de 10 mg, a cerca de 15 mg, a cerca de 20 mg, a cerca de 30 mg ou a cerca de 40 mg de cloridrato de oxicodona ($Mw = 351,82$ g/mol).

[0450] Item 280. A forma oral de dosagem do item 279, em que a forma de dosagem compreende uma quantidade de cloridrato de oxicodona que é equimolar a cerca de 10 mg, a cerca de 15 mg, a cerca de 20 mg, a cerca de 30 mg ou a cerca de 40 mg de cloridrato de oxicodona ($M_w = 351,82$ g/mol).

[0451] Item 281. A forma oral de dosagem do item 279, em que a forma de dosagem compreende uma quantidade de miristato de oxicodona que é equimolar a cerca de 10 mg, a cerca de 15 mg, a cerca de 20 mg, a cerca de 30 mg ou a cerca de 40 mg de cloridrato de oxicodona ($M_w = 351,82$ g/mol).

[0452] Item 282. A forma oral de dosagem do item 277, em que a forma de dosagem compreende uma quantidade de oxicodona que é equimolar a cerca de 40 mg de cloridrato de oxicodona ($M_w = 351,82$ g/mol), e uma quantidade de buprenorfina que é equimolar a cerca de 1 mg a cerca de 6 mg de base de buprenorfina ($M_w = 467,64$ g/mol).

[0453] Item 283. A forma oral de dosagem do item 277, em que a forma de dosagem compreende uma quantidade de oxicodona que é equimolar a cerca de 40 mg de cloridrato de oxicodona ($M_w = 351,82$ g/mol), e uma quantidade de buprenorfina que é equimolar a cerca de 2 mg a cerca de 5 mg de base de buprenorfina ($M_w = 467,64$ g/mol) ou a cerca de 2 mg a cerca de 4 mg de base de buprenorfina ($M_w = 467,64$ g/mol).

[0454] Item 284. A forma oral de dosagem de qualquer um dos itens 261 a 279, 282 e 283, em que a oxicodona é cloridrato de oxicodona e a buprenorfina é cloridrato de buprenorfina.

[0455] Item 285. A forma de dosagem de qualquer um dos itens 261 a 284, em que a forma de dosagem compreende a referida quantidade de buprenorfina na forma de liberação imediata.

[0456] Item 286. A forma de dosagem de qualquer um dos itens 261 a 285, em que a forma de dosagem compreende a referida quantidade

de oxicodona na forma de liberação imediata e a referida quantidade e buprenorfina na forma de liberação imediata.

[0457] Item 287. A forma de dosagem de qualquer um dos itens 261 a 286, em que a referida forma de dosagem é uma forma líquida de dosagem.

[0458] Item 288. A forma de dosagem do item 287, em que a referida forma de dosagem é uma solução, uma suspensão ou uma emulsão, de preferência, uma solução.

[0459] Item 289. A forma de dosagem de qualquer um dos itens 261 a 286, em que a referida forma de dosagem é forma sólida de dosagem.

[0460] Item 290. A forma oral de dosagem do item 289, em que a referida forma de dosagem é um comprimido ou uma cápsula.

[0461] Item 291. Um método de tratamento de dor compreendendo uma administração simultânea a um paciente em necessidade do mesmo de:

- (i) uma quantidade de oxicodona, e
- (ii) uma quantidade de buprenorfina,

em que a referida administração simultânea fornece em um grupo de indivíduos uma razão da $C_{máx}$ média de buprenorfina para a $C_{máx}$ média de oxicodona de pelo menos cerca de 1:280 após a administração de dose única.

[0462] Item 292. O método do item 291, em que a razão da $C_{máx}$ média de buprenorfina para a $C_{máx}$ média de oxicodona é pelo menos cerca de 1:250.

[0463] Item 293. O método do item 291, em que a razão da $C_{máx}$ média de buprenorfina para a $C_{máx}$ média de oxicodona é pelo menos cerca de 1:230.

[0464] Item 294. O método do item 291, em que a razão da $C_{máx}$ média de buprenorfina para a método de prevenção ou redução média de oxicodona é pelo menos cerca de 1:200.

[0465] Item 295. O método do item 291, em que a razão da $C_{máx}$ média de buprenorfina para a $C_{máx}$ média de oxicodona é pelo menos cerca de 1:180.

[0466] Item 296. O método do item 291, em que a razão da $C_{máx}$ média de buprenorfina para a $C_{máx}$ média de oxicodona é pelo menos cerca de 1:50 a cerca de 1:280.

[0467] Item 297. O método do item 291, em que a razão da $C_{máx}$ média de buprenorfina para a $C_{máx}$ média de oxicodona é pelo menos cerca de 1:50 a cerca de 1:250.

[0468] Item 298. O método do item 291, em que a razão da $C_{máx}$ média de buprenorfina para a $C_{máx}$ média de oxicodona é pelo menos cerca de 1:80 a cerca de 1:230.

[0469] Item 299. O método do item 291, em que a razão da $C_{máx}$ média de buprenorfina para a $C_{máx}$ média de oxicodona é pelo menos cerca de 1:100 a cerca 1:200.

[0470] Item 300. O método do item 291, em que a razão da $C_{máx}$ média de buprenorfina para a $C_{máx}$ média de oxicodona é pelo menos cerca de 1:100 a cerca 1:180.

[0471] Item 301. O método de qualquer um dos itens 291 a 300, em que a referida administração simultânea fornece adicionalmente no referido grupo de indivíduos uma razão da $T_{máx}$ média de buprenorfina para a $T_{máx}$ média de oxicodona igual ou menor quer cerca de 1,5:1 após a administração de dose única.

[0472] Item 302. O método do item 301, em que a razão da $T_{máx}$ de buprenorfina para a $T_{máx}$ média de oxicodona é igual ou menor que cerca de 1,3:1.

[0473] Item 303. O método do item 301, em que a razão da $T_{máx}$ de buprenorfina para a $T_{máx}$ média de oxicodona é igual ou menor que cerca de 1,1:1.

[0474] Item 304. O método do item 301, em que a razão da $T_{máx}$ de

buprenorfina para a $T_{máx}$ média de oxicodona é igual ou menor que cerca de 1:1.

[0475] Item 305. O método de qualquer um dos itens 291 a 300, em que a referida administração simultânea fornece adicionalmente no referido grupo de indivíduos uma $T_{máx}$ média de buprenorfina que é anterior à $T_{máx}$ média de oxicodona após a administração de dose única.

[0476] Item 306. O método de qualquer um dos itens 291 a 305, em que a referida administração simultânea fornece adicionalmente no referido grupo de indivíduos uma razão da $T_{máx}$ média de buprenorfina para a $T_{máx}$ média de oxicodona de cerca de 0,1:1 a cerca de 1,5:1, de preferência, de cerca de 0,1:1 a cerca de 1,3:1, com mais preferência, de cerca de 0,1:1 a cerca de 1,1:1, ainda com mais preferência, de cerca de 0,1:1 a cerca de 1:1 ou de cerca de 0,1:1 a cerca de 0,9:1 após a administração de dose única.

[0477] Item 307. O método de qualquer um dos itens 291 a 306, em que a administração simultânea é uma administração oral.

[0478] Item 308. O método de qualquer um dos itens 291 a 307, em que a referida quantidade de buprenorfina e a referida quantidade de oxicodona são administradas a 30 minutos, a 20 minutos, a 10 minutos, a 5 minutos ou a 1 minuto um do outro, em que, de preferência, a buprenorfina é administrada não até a oxicodona.

[0479] Item 309. O método de qualquer um dos itens 291 a 307, em que a administração simultânea é a administração de uma forma oral de dosagem compreendendo tanto a referida quantidade de buprenorfina quanto a referida quantidade de oxicodona.

[0480] Item 310. O método de qualquer um dos itens 307 a 309, em que a referida quantidade de oxicodona é equimolar a cerca de 5 mg a cerca de 50 mg de cloridrato de oxicodona ($Mw = 351,82$ g/mol), de preferência, a cerca de 5 mg a cerca de 40 mg de cloridrato de oxicodona ($Mw = 351,82$ g/mol).

[0481] Item 311. O método de qualquer um dos itens 307 a 309, em que a referida quantidade de oxicodona é equimolar a cerca de 10 mg, a cerca de 15 mg, a cerca de 20 mg, a cerca de 30 mg ou a cerca de 40 mg de cloridrato de oxicodona ($M_w = 351,82$ g/mol).

[0482] Item 312. O método do item 311, em que a referida quantidade de oxicodona é uma quantidade de cloridrato de oxicodona que é equimolar a cerca de 10 mg, a cerca de 15 mg, a cerca de 20 mg, a cerca de 30 mg ou a cerca de 40 mg de cloridrato de oxicodona ($M_w = 351,82$ g/mol).

[0483] Item 313. O método do item 311, em que a referida quantidade de oxicodona é uma quantidade de miristato de oxicodona que é equimolar a cerca de 10 mg, a cerca de 15 mg, a cerca de 20 mg, a cerca de 30 mg ou a cerca de 40 mg de cloridrato de oxicodona ($M_w = 351,82$ g/mol).

[0484] Item 314. O método de qualquer um dos itens 307 a 309, em que a referida quantidade de oxicodona que é equimolar a cerca de 40 mg de cloridrato de oxicodona ($M_w = 351,82$ g/mol), e uma quantidade de buprenorfina que é equimolar a cerca de 1 mg a cerca de 6 mg de base de buprenorfina ($M_w = 467,64$ g/mol).

[0485] Item 315. O método de qualquer um dos itens 307 a 309, em que a referida quantidade de oxicodona que é equimolar a cerca de 40 mg de cloridrato de oxicodona ($M_w = 351,82$ g/mol), e uma quantidade de buprenorfina que é equimolar a cerca de 2 mg a cerca de 5 mg de base de buprenorfina ($M_w = 467,64$ g/mol) ou a cerca de 2 mg a cerca de 4 mg de base de buprenorfina ($M_w = 467,64$ g/mol).

[0486] Item 316. O método de qualquer um dos itens 291 a 311, 314 e 315, em que a oxicodona é cloridrato de oxicodona e a buprenorfina é cloridrato de buprenorfina.

[0487] Item 317. O método de qualquer um dos itens 291 a 316, em que a referida quantidade de buprenorfina é uma forma de liberação imediata.

- [0488] Item 318. O método de qualquer um dos itens 291 a 317, em que a referida quantidade de oxicodona na forma de liberação imediata e a referida quantidade de buprenorfina na forma de liberação imediata.
- [0489] Item 319. O método de qualquer um dos itens 291 a 318, em que a referida forma de dosagem é uma forma líquida de dosagem.
- [0490] Item 320. O método do item 319, em que a referida forma de dosagem é uma solução, uma suspensão ou uma emulsão, de preferência, uma solução.
- [0491] Item 321. O método de qualquer um dos itens 291 a 318, em que a referida forma de dosagem é uma forma sólida de dosagem.
- [0492] Item 322. O método do item 321, em que a referida forma de dosagem é um comprimido ou uma cápsula.
- [0493] Item 323. O método de qualquer um dos itens 291 a 322, em que o método fornece uma prevenção ou redução de uma resposta farmacodinâmica adversa de oxicodona.
- [0494] Item 324. O método de qualquer um dos itens 291 a 322, em que a coadministração da quantidade de buprenorfina na forma de dosagem previne ou reduz uma resposta farmacodinâmica adversa observada para a referida quantidade de oxicodona na forma de dosagem quando administrada isolada.
- [0495] Item 325. O método do item 323 ou 324, em que a resposta farmacodinâmica adversa é selecionada a partir do grupo que consiste em euforia, sensação extrema de bem-estar, disfunção intestinal, náusea, vômito, sonolência, tontura, depressão respiratória, cefaleia, boca seca, sedação, suores, astenia, hipotensão, disforia, delírio, miose, prurido, urticária, retenção urinária, hiperalgesia, alodinia, dependência física e tolerância, de preferência, em que a resposta farmacodinâmica adversa é selecionada a partir do grupo que consiste em depressão respiratória, euforia, sensação extrema de bem-estar e disfunção intestinal.

[0496] Item 326. O método do item 323 ou 324, em que a resposta farmacodinâmica adversa é euforia.

[0497] Item 327. O método do item 323 ou 324, em que a resposta farmacodinâmica adversa é sensação extrema de bem-estar.

[0498] Item 328. O método do item 327, em que o $E_{máx}$ médio de "VAS de sensação extrema de bem-estar" é reduzido em pelo menos 15%, quando medido em um estudo de comparação.

[0499] Item 329. O método do item 328, em que o $E_{máx}$ de "VAS de sensação extrema de bem-estar" é reduzido em pelo menos 20%, de preferência, em pelo menos 25%, com mais preferência, em pelo menos 30%, ainda com mais preferência, em pelo menos 35% ou até mesmo, em 40%.

[0500] Item 330. O método de qualquer um dos itens 291 a 329, em que o método fornece uma prevenção ou redução de preferência por fármaco de oxicodona.

[0501] Item 331. O método de qualquer um dos itens 291 a 329, em que a coadministração da quantidade de buprenorfina na forma de dosagem previne ou reduz a preferência por fármaco de oxicodona em comparação à preferência por fármaco observada para a referida quantidade de oxicodona na forma de dosagem quando administrada isolada.

[0502] Item 332. O método do item 330 ou 331, em que o $E_{máx}$ médio de "VAS de sensação extrema de bem-estar" é reduzido em pelo menos 15%, quando medido em um estudo de comparação.

[0503] Item 333. O método do item 332, em que o $E_{máx}$ médio de "VAS de sensação extrema de bem-estar" é reduzido em pelo menos 20%, de preferência, em pelo menos 25%, com mais preferência, em pelo menos 30%.

[0504] Item 334. O método do item 330 ou 331, em que o $E_{máx}$ médio de "VAS de sensação extrema de bem-estar" é reduzido em pelo menos

15%, quando medido em um estudo de comparação.

[0505] Item 335. O método do item 334, em que o E_{máx} de "VAS de sensação extrema de bem-estar" é reduzido em pelo menos 20%, de preferência, em pelo menos 25%, com mais preferência, em pelo menos 30%, ainda com mais preferência, em pelo menos 35%.

[0506] Item 336. O método do item 330 ou 331, em que o E_{máx} médio de "VAS de sensação extrema de bem-estar" é reduzido em pelo menos 15%, quando medido em um estudo de comparação.

[0507] Item 337. O método do item 336, em que o E_{máx} de "VAS de sensação extrema de bem-estar" é reduzido em pelo menos 20%, de preferência, em pelo menos 25%, com mais preferência, em pelo menos 30%, ainda com mais preferência, em pelo menos 35%.

[0508] Item 338. O método de qualquer um dos itens 291 a 337, em que o método fornece um efeito analgésico que não é reduzido substancialmente quando medido em um estudo de comparação.

[0509] Item 339. O método do item 338, em que a média de "VAS de pontuação de dor fria" medida em um teste pressórico ao frio em 1, 2, 3 e 4 horas após a administração, não aumenta mais de 10% quando em comparação a um método comparativo de tratamento quando medido em um estudo de comparação.

[0510] Item 340. O método de qualquer um dos itens 291 a 339, em que o método previne ou reduz a formação de dependência, a ocorrência de abuso de fármaco ou a ocorrência de uso recreativo de fármaco.

[0511] Item 341. A forma oral de dosagem de qualquer um dos itens 261 a 290 para uso em um método de tratamento de dor.

[0512] Item 342. A forma oral de dosagem do item 341 para uso em um método de tratamento de dor, em que o método fornece uma prevenção ou redução de uma resposta farmacodinâmica adversa de oxicodona.

[0513] Item 343. A forma oral de dosagem do item 341 para uso em um método de tratamento de dor, em que a coadministração da quantidade de buprenorfina na forma de dosagem previne ou reduz uma resposta farmacodinâmica adversa observada para a referida quantidade de oxicodona na forma de dosagem quando administrada isolada.

[0514] Item 344. A forma oral de dosagem do item 342 ou 343 uso em um método de tratamento de dor, em que a resposta farmacodinâmica adversa é selecionada a partir do grupo que consiste em euforia, sensação extrema de bem-estar, disfunção intestinal, náusea, vômito, sonolência, tontura, depressão respiratória, cefaleia, boca seca, sedação, suores, astenia, hipotensão, disforia, delírio, miose, prurido, urticária, retenção urinária, hiperalgesia, alodinia, dependência física e tolerância, de preferência, em que a resposta farmacodinâmica adversa é selecionada a partir do grupo que consiste em depressão respiratória, euforia, sensação extrema de bem-estar e disfunção intestinal.

[0515] Item 345. A forma oral de dosagem do item 342 ou 343 para uso em um método de tratamento de dor, em que a resposta farmacodinâmica adversa é euforia.

[0516] Item 346. A forma oral de dosagem do item 342 ou 343 para uso em um método de tratamento de dor, em que a resposta farmacodinâmica adversa é sensação extrema de bem-estar.

[0517] Item 347. A forma oral de dosagem do item 346 para uso em um método de tratamento de dor, em que o E_{máx} médio de "VAS de sensação extrema de bem-estar" é reduzido em pelo menos 15%, quando medido em um estudo de comparação.

[0518] Item 348. A forma oral de dosagem do item 347 para uso em um método de tratamento de dor, em que o E_{máx} médio de "VAS de sensação extrema de bem-estar" é reduzido em pelo menos 20%, de preferência, em pelo menos 25%, com mais preferência, em pelo menos

30%, ainda com mais preferência, em pelo menos 35% ou até mesmo, 40%.

[0519] Item 349. A forma oral de dosagem de qualquer um dos itens 341 a 348 para uso em um método de tratamento de dor, em que o método fornece uma prevenção ou redução de preferência por fármaco de oxicodona.

[0520] Item 350. A forma oral de dosagem de qualquer um dos itens 341 a 348 para uso em um método de tratamento de dor, a coadministração da quantidade de buprenorfina na forma de dosagem previne ou reduz uma preferência por fármaco observada para a referida quantidade de oxicodona na forma de dosagem quando administrada isolada.

[0521] Item 351. A forma oral de dosagem do item 349 ou 350 para uso em um método de tratamento de dor, em que o E_{máx} médio de "VAS de sensação de euforia no momento" é reduzido em pelo menos 15% quando medido em um estudo de comparação.

[0522] Item 352. A forma oral de dosagem de item 351 para uso em um método de tratamento de dor, em que o E_{máx} médio de "VAS de sensação de euforia no momento" é reduzido em pelo menos 20%, de preferência, em pelo menos 25%, com mais preferência, em pelo menos 30%.

[0523] Item 353. A forma oral de dosagem do item 349 ou 350 para uso em um método de tratamento de dor, em que o E_{máx} médio de "VAS de sensação de euforia global" é reduzido em pelo menos 15%, quando medido em um estudo de comparação.

[0524] Item 354. A forma oral de dosagem do item 353 para uso em um método de tratamento de dor, em que o E_{máx} médio de "VAS de sensação de euforia global" é reduzido em pelo menos 20%, de preferência, em pelo menos 25%, com mais preferência, em pelo menos 30%, ainda com mais preferência, em pelo menos 35%.

[0525] Item 355. A forma oral de dosagem do item 349 ou 350 para uso em um método de tratamento de dor, em que o $E_{máx}$ médio de "VAS de tomada de fármaco novamente" é reduzido em pelo menos 15% quando medido em um estudo de comparação.

[0526] Item 356. A forma oral de dosagem do item 355 para uso em um método de tratamento de dor, em que o $E_{máx}$ médio de "VAS de tomada de fármaco novamente" é reduzido em pelo menos 20%, de preferência, em pelo menos 25%, com mais preferência, em pelo menos 30%, com máxima preferência, em pelo menos 35%.

[0527] Item 357. A forma oral de dosagem de qualquer um dos itens 341 a 356 para uso em um método de tratamento de dor, em que o método fornece um efeito analgésico que não é reduzido substancialmente quando medido em um estudo de comparação.

[0528] Item 358. A forma oral de dosagem do item 357 para uso em um método de tratamento de dor, em que a média de "VAS de pontuação de dor fria" medida em um teste pressórico ao frio em 1, 2, 3 e 4 horas após a administração, não aumenta mais de 10% quando em comparação a um método comparativo de tratamento quando medido em um estudo de comparação.

[0529] Item 359. A forma oral de dosagem de qualquer um dos itens 341 a 358 para uso em um método de tratamento de dor, em que o método previne ou reduz a formação de dependência, a ocorrência de abuso de fármaco ou a ocorrência de uso recreativo de fármaco de tratamento de dor.

[0530] Item 360. Um método de prevenção ou redução de uma resposta farmacodinâmica adversa de oxicodona observada no tratamento de dor com uma quantidade de oxicodona isolada, administrando a forma oral de dosagem de qualquer um dos itens 203 a 232 compreendendo a mesma quantidade de oxicodona.

[0531] Item 361. O método do item 360, em que a resposta

farmacodinâmica adversa é selecionada a partir do grupo que consiste em euforia, sensação extrema de bem-estar, disfunção intestinal, náusea, vômito, sonolência, tontura, depressão respiratória, cefaleia, boca seca, sedação, suores, astenia, hipotensão, disforia, delírio, miose, prurido, urticária, retenção urinária, hiperálgesia, alodinia, dependência física e tolerância, de preferência, em que a resposta farmacodinâmica adversa é selecionada a partir do grupo que consiste em depressão respiratória, euforia, sensação extrema de bem-estar e disfunção intestinal.

[0532] Item 362. O método do item 360, em que a resposta farmacodinâmica adversa é euforia.

[0533] Item 363. O método do item 360, em que a resposta farmacodinâmica adversa é sensação extrema de bem-estar.

[0534] Item 364. Um método de prevenção ou redução de preferência por fármaco de oxicodona observada no tratamento de dor com uma quantidade de oxicodona isolada, administrando a forma oral de dosagem de qualquer um dos itens 261 a 290 compreendendo a mesma quantidade de oxicodona.

[0535] Item 365. Um método de prevenção ou redução da formação de dependência, da ocorrência de abuso de fármaco ou da ocorrência de uso recreativo de fármaco por fornecimento de uma forma de dosagem de qualquer um dos itens 261 a 290.

[0536] Item 366. Uso de uma forma de dosagem de qualquer um dos itens 261 a 290 na prevenção ou redução da formação de dependência, da ocorrência de abuso de fármaco ou da ocorrência de uso recreativo de fármaco.

[0537] Item 367. Um conjunto de pelo menos duas formas orais de dosagem compreendendo oxicodona em intensidades diferentes de dosagem, em que cada uma das formas de dosagem compreende

(i) uma quantidade de oxicodona que é equimolar a

- a. cerca de 10 mg de cloridrato de oxicodona (Mw = 351,82 g/mol),
 b. cerca de 15 mg de cloridrato de oxicodona (Mw = 351,82 g/mol),
 c. cerca de 20 mg de cloridrato de oxicodona (Mw = 351,82 g/mol),
 d. cerca de 30 mg de cloridrato de oxicodona (Mw = 351,82 g/mol), ou
 e. cerca de 40 mg de cloridrato de oxicodona (Mw = 351,82 g/mol); e
- (ii) uma quantidade de buprenorfina,
 em que a razão em peso da quantidade de buprenorfina para a quantidade de oxicodona
- é maior que 1:40 calculada com a quantidade de buprenorfina na forma de dosagem expressada como a quantidade equimolar de base de buprenorfina (Mw = 467,64 g/mol) em mg, e a quantidade de oxicodona na forma de dosagem expressada como a quantidade equimolar de cloridrato de oxicodona (Mw = 351,82 g/mol) em mg, e
 - tem o mesmo valor para cada forma de dosagem do conjunto.

[0538] Item 368. O conjunto de pelo menos duas formas orais de dosagem do item 367, em que a razão em peso da quantidade de buprenorfina para a quantidade de oxicodona é igual ou maior que cerca de 1:38.

[0539] Item 369. O conjunto de pelo menos duas formas orais de dosagem do item 367, em que a razão em peso da quantidade de buprenorfina para a quantidade de oxicodona é de cerca de 1:3 a maior que 1:40 ou de cerca de 1:3 a cerca de 1:38.

[0540] Item 370. O conjunto de pelo menos duas formas orais de

dosagem do item 367, em que a razão em peso da quantidade de buprenorfina para a quantidade de oxicodona é de cerca de 1:4 a maior que 1:40 ou de cerca de 1:4 a cerca de 1:38.

[0541] Item 371. O conjunto de pelo menos duas formas orais de dosagem do item 367, em que a razão em peso da quantidade de buprenorfina para a quantidade de oxicodona é de cerca de 1:5 a maior que 1:40 ou de cerca de 1:5 a cerca de 1:38.

[0542] Item 372. O conjunto de pelo menos duas formas orais de dosagem do item 367, em que a razão em peso da quantidade de buprenorfina para a quantidade de oxicodona é de cerca de 1:5 a cerca de 1:35, de preferência, de cerca de 1:5 a cerca de 1:30.

[0543] Item 373. O conjunto de pelo menos duas formas orais de dosagem do item 367, em que a razão em peso da quantidade de buprenorfina para a quantidade de oxicodona é de cerca de 1:6 a maior que 1:40 ou de cerca de 1:6 a cerca de 1:38.

[0544] Item 374. O conjunto de pelo menos duas formas orais de dosagem do item 367, em que a razão em peso da quantidade de buprenorfina para a quantidade de oxicodona é de cerca de 1:6 a cerca de 1:35, de preferência, de cerca de 1:6 a cerca de 1:30, com mais preferência, de cerca de 1:6 a cerca de 1:28 ou de cerca de 1:6 a cerca de 1:20.

[0545] Item 375. O conjunto de pelo menos duas formas orais de dosagem do item 367, em que a razão em peso da quantidade de buprenorfina para a quantidade de oxicodona é de cerca de 1:8 a cerca de 1:30.

[0546] Item 376. O conjunto de pelo menos duas formas orais de dosagem do item 367, em que a razão em peso da quantidade de buprenorfina para a quantidade de oxicodona é de cerca de 1:8 a cerca de 1:28.

[0547] Item 377. O conjunto de pelo menos duas formas orais de

dosagem do item 367, em que a razão em peso da quantidade de buprenorfina para a quantidade de oxicodona é de cerca de 1:8 a cerca de 1:20.

[0548] Item 378. O conjunto de pelo menos duas formas orais de dosagem do item 367, em que a razão em peso da quantidade de buprenorfina para a quantidade de oxicodona é de cerca de 1:8 a cerca de 1:15.

[0549] Item 379. O conjunto de pelo menos duas formas orais de dosagem do item 367, em que a razão em peso da quantidade de buprenorfina para a quantidade de oxicodona é de cerca de 1:10 a cerca de 1:20.

[0550] Item 380. O conjunto de pelo menos duas formas orais de dosagem do item 367, em que a razão em peso da quantidade de buprenorfina para a quantidade de oxicodona é de cerca de 1:10 a cerca de 1:15.

[0551] Item 381. O conjunto de pelo menos duas formas orais de dosagem de qualquer um dos itens 367 a 380, em que cada uma das formas de dosagem compreende cloridrato de oxicodona em uma quantidade que é equimolar a uma das quantidades a seguir:

- a. cerca de 10 mg de cloridrato de oxicodona ($M_w = 351,82$ g/mol),
- b. cerca de 15 mg de cloridrato de oxicodona ($M_w = 351,82$ g/mol),
- c. cerca de 20 mg de cloridrato de oxicodona ($M_w = 351,82$ g/mol),
- d. cerca de 30 mg de cloridrato de oxicodona ($M_w = 351,82$ g/mol), ou
- e. cerca de 40 mg de cloridrato de oxicodona ($M_w = 351,82$ g/mol).

[0552] Item 382. O conjunto de pelo menos duas formas orais de

dosagem de qualquer um dos itens 367 a 380, em que cada uma das formas de dosagem compreende cloridrato de oxicodona em uma quantidade que é equimolar a uma das quantidades a seguir:

- a. cerca de 10 mg de cloridrato de oxicodona ($M_w = 351,82$ g/mol),
- b. cerca de 15 mg de cloridrato de oxicodona ($M_w = 351,82$ g/mol),
- c. cerca de 20 mg de cloridrato de oxicodona ($M_w = 351,82$ g/mol),
- d. cerca de 30 mg de cloridrato de oxicodona ($M_w = 351,82$ g/mol), ou
- e. cerca de 40 mg de cloridrato de oxicodona ($M_w = 351,82$ g/mol).

[0553] Item 383. O conjunto de pelo menos duas formas orais de dosagem de qualquer um dos itens 367 a 382, em que o conjunto compreende

(1) uma primeira forma de dosagem compreendendo uma quantidade de oxicodona que é equimolar a cerca de 40 mg de cloridrato de oxicodona ($M_w = 351,82$ g/mol), e uma quantidade de buprenorfina que é equimolar a cerca de 1 mg a cerca de 6 mg de base de buprenorfina ($M_w = 467,64$ g/mol); e

(2) pelo menos uma forma de dosagem adicional compreendendo uma quantidade de oxicodona que é equimolar a cerca de 10 mg, a cerca de 15 mg, a cerca de 20 mg ou a cerca de 30 mg de cloridrato de oxicodona ($M_w = 351,82$ g/mol).

[0554] Item 384. O conjunto de pelo menos duas formas orais de dosagem de qualquer um dos itens 367 a 382, em que o conjunto compreende

(1) uma primeira forma de dosagem compreendendo uma quantidade de oxicodona que é equimolar a cerca de 40 mg de cloridrato

de oxicodona ($M_w = 351,82$ g/mol), e uma quantidade de buprenorfina que é equimolar a cerca de 2 mg a cerca de 5 mg de base de buprenorfina ($M_w = 467,64$ g/mol); e

(2) pelo menos uma forma de dosagem adicional compreendendo uma quantidade de oxicodona que é equimolar a cerca de 10 mg, a cerca de 15 mg, a cerca de 20 mg ou a cerca de 30 mg de cloridrato de oxicodona ($M_w = 351,82$ g/mol).

[0555] Item 385. O conjunto de pelo menos duas formas orais de dosagem de qualquer um dos itens 367 a 380, 383 e 384, em que a oxicodona é cloridrato de oxicodona e a buprenorfina é cloridrato de buprenorfina.

[0556] Item 386. O conjunto de pelo menos duas formas orais de dosagem de qualquer um dos itens 367 a 385, em que cada uma das formas de dosagem compreende a referida quantidade de buprenorfina na forma de liberação imediata.

[0557] Item 387. O conjunto de pelo menos duas formas orais de dosagem de qualquer um dos itens 367 a 386, em que cada uma das formas de dosagem compreende a referida quantidade de oxicodona na forma de liberação imediata e a referida quantidade de buprenorfina na forma de liberação imediata.

[0558] Item 388. O conjunto de pelo menos duas formas orais de dosagem de qualquer um dos itens 367 a 387, em que cada uma das formas de dosagem é uma forma líquida de dosagem.

[0559] Item 389. O conjunto de pelo menos duas formas orais de dosagem do item 388, em que cada uma das formas de dosagem está na mesma forma selecionada a partir do grupo que consiste em uma solução, uma suspensão ou uma emulsão, de preferência, uma solução.

[0560] Item 390. O conjunto de pelo menos duas formas orais de dosagem de qualquer um dos itens 367 a 387, em que cada uma das formas de dosagem é uma forma sólida de dosagem.

[0561] Item 391. O conjunto de pelo menos duas formas orais de dosagem do item 390, em que cada uma das formas de dosagem está na mesma forma selecionada de um comprimido ou uma cápsula.

[0562] Item 392. O conjunto de pelo menos duas formas orais de dosagem de qualquer um dos itens 367 a 391, em que, após a administração de dose única, a forma de dosagem fornece em um grupo de indivíduos uma razão da $C_{máx}$ média de buprenorfina para a $C_{máx}$ média de oxicodona de pelo menos cerca de 1:280.

[0563] Item 393. O conjunto de pelo menos duas formas orais de dosagem do item 392, em que a razão da $C_{máx}$ média de buprenorfina para a $C_{máx}$ média de oxicodona é pelo menos cerca de 1:250.

[0564] Item 394. O conjunto de pelo menos duas formas orais de dosagem do item 392, em que a razão da $C_{máx}$ média de buprenorfina para a $C_{máx}$ média de oxicodona é pelo menos cerca de 1:230.

[0565] Item 395. O conjunto de pelo menos duas formas orais de dosagem do item 392, em que a razão da $C_{máx}$ média de buprenorfina para a $C_{máx}$ média de oxicodona é pelo menos cerca de 1:200.

[0566] Item 396. O conjunto de pelo menos duas formas orais de dosagem do item 392, em que a razão da $C_{máx}$ média de buprenorfina para a $C_{máx}$ média de oxicodona é pelo menos cerca de 1:180.

[0567] Item 397. O conjunto de pelo menos duas formas orais de dosagem do item 392, em que a razão da $C_{máx}$ média de buprenorfina para a $C_{máx}$ média de oxicodona é de cerca de 1:50 a cerca de 1:280.

[0568] Item 398. O conjunto de pelo menos duas formas orais de dosagem do item 392, em que a razão da $C_{máx}$ média de buprenorfina para a $C_{máx}$ média de oxicodona é de cerca de 1:50 a cerca de 1:250.

[0569] Item 399. O conjunto de pelo menos duas formas orais de dosagem do item 392, em que a razão da $C_{máx}$ média de buprenorfina para a $C_{máx}$ média de oxicodona é de cerca de 1:80 a cerca de 1:230.

[0570] Item 400. O conjunto de pelo menos duas formas orais de

dosagem do item 392, em que a razão da $C_{máx}$ média de buprenorfina para a $C_{máx}$ média de oxicodona é de cerca de 1:100 a cerca de 1:200.

[0571] Item 401. O conjunto de pelo menos duas formas orais de dosagem do item 392, em que a razão da $C_{máx}$ média de buprenorfina para a $C_{máx}$ média de oxicodona é de cerca de 1:100 a cerca de 1:180.

[0572] Item 402. O conjunto de pelo menos duas formas orais de dosagem de qualquer um dos itens 392 a 401, em que, após a administração de dose única, a forma de dosagem fornece adicionalmente no referido grupo de indivíduos uma razão da $T_{máx}$ média de buprenorfina para a $T_{máx}$ média de oxicodona igual ou menor que cerca 1,5:1.

[0573] Item 403. O conjunto de pelo menos duas formas orais de dosagem do item 402, em que a razão da $T_{máx}$ média de buprenorfina para a $T_{máx}$ média de oxicodona é igual ou menor que cerca de 1,3:1.

[0574] Item 404. O conjunto de pelo menos duas formas orais de dosagem do item 402, em que a razão da $T_{máx}$ média de buprenorfina para a $T_{máx}$ média de oxicodona é igual ou menor que cerca de 1,1:1.

[0575] Item 405. O conjunto de pelo menos duas formas orais de dosagem do item 402, em que a razão da $T_{máx}$ média de buprenorfina para a $T_{máx}$ média de oxicodona é igual ou menor que cerca de 1:1.

[0576] Item 406. O conjunto de pelo menos duas formas orais de dosagem de qualquer um dos itens 392 a 401, em que, após a administração de dose única, a forma de dosagem fornece adicionalmente no referido grupo de indivíduos uma $T_{máx}$ média de buprenorfina que é anterior à $T_{máx}$ média de oxicodona.

[0577] Item 407. O conjunto de pelo menos duas formas orais de dosagem de qualquer um dos itens 392 a 406, em que, após a administração de dose única, a forma de dosagem fornece adicionalmente no referido grupo de indivíduos uma razão da $T_{máx}$ média de buprenorfina para a $T_{máx}$ média de oxicodona de cerca de

0,1:1 a cerca de 1,5:1, de preferência, de cerca de 0,1:1 a cerca de 1,3:1, com mais preferência, de cerca de 0,1:1 a cerca de 1,1:1, ainda com mais preferência, de cerca de 0,1:1 a cerca de 1:1 ou de cerca de 0,1:1 a cerca de 0,9:1.

[0578] Item 408. O conjunto de pelo menos duas formas orais de dosagem de qualquer um dos itens 367 a 407, em que o conjunto compreende pelo menos três, de preferência, pelo menos quatro formas de dosagem compreendendo oxicodona em intensidades diferentes.

[0579] Item 409. Um método de tratamento de dor compreendendo administrar a uma paciente em necessidade do mesmo uma forma oral de dosagem compreendendo

- (i) uma quantidade de oxicodona, e
- (ii) uma quantidade de buprenorfina,

em que o $E_{máx}$ médio de "VAS de sensação extrema de bem-estar" é reduzido em pelo menos 15%, quando medido em um estudo de comparação, e/ou

em que o $E_{máx}$ médio de "VAS de sensação de euforia no momento" é reduzido em pelo menos 15%, quando medido em um estudo de comparação, e/ou

em que o $E_{máx}$ médio de "VAS de sensação de euforia global" é reduzido em pelo menos 15%, quando medido em um estudo de comparação, e/ou

em que o $E_{máx}$ médio de "VAS de tomada de fármaco novamente" é reduzido em pelo menos 15%, quando medido em um estudo de comparação, e/ou

em que a "VAS de pontuação de dor fria" medida em um teste pressórico ao frio em 1, 2, 3 e 4 horas após a administração, não aumenta mais de 10% quando em comparação a um método comparativo de tratamento quando medido em um estudo de comparação.

[0580] Item 410. Um método de tratamento de dor compreendendo uma administração simultânea a uma paciente em necessidade do mesmo de

- (i) uma quantidade de oxicodona, e
- (ii) uma quantidade de buprenorfina,

em que o $E_{máx}$ médio de "VAS de sensação extrema de bem-estar" é reduzido em pelo menos 15%, quando medido em um estudo de comparação, e/ou

em que o $E_{máx}$ médio de "VAS de sensação de euforia no momento" é reduzido em pelo menos 15%, quando medido em um estudo de comparação, e/ou

em que o $E_{máx}$ médio de "VAS de sensação de euforia global" é reduzido em pelo menos 15%, quando medido em um estudo de comparação, e/ou

em que o $E_{máx}$ médio de "VAS de tomada de fármaco novamente" é reduzido em pelo menos 15%, quando medido em um estudo de comparação, e/ou

em que a "VAS de pontuação de dor fria" medida em um teste pressórico ao frio em 1, 2, 3 e 4 horas após a administração, não aumenta mais de 10% quando em comparação a um método comparativo de tratamento quando medido em um estudo de comparação.

[0581] Item 411. Um método de tratamento de dor compreendendo administrar a uma paciente em necessidade do mesmo uma forma oral de dosagem compreendendo

- (i) uma quantidade de oxicodona, e
- (ii) uma quantidade de buprenorfina,

em que o $E_{máx}$ médio de "VAS de sensação extrema de bem-estar" é reduzido em pelo menos 35%, quando medido em um estudo de comparação, e/ou

em que o $E_{máx}$ médio de "VAS de sensação de euforia no momento" é reduzido em pelo menos 30%, quando medido em um estudo de comparação, e/ou

em que o $E_{máx}$ médio de "VAS de sensação de euforia global" é reduzido em pelo menos 30%, quando medido em um estudo de comparação, e/ou

em que o $E_{máx}$ médio de "VAS de tomada de fármaco novamente" é reduzido em pelo menos 30%, quando medido em um estudo de comparação, e/ou

em que o "VAS de pontuação de dor fria" medido em um teste pressórico ao frio em 1, 2, 3 e 4 horas após a administração, não aumenta mais de 10% quando em comparação a um método comparativo de tratamento quando medido em um estudo de comparação.

[0582] Item 412. Um método de tratamento de dor compreendendo uma administração simultânea a uma paciente em necessidade do mesmo de

- (i) uma quantidade de oxicodona, e
- (ii) uma quantidade de buprenorfina,

em que o $E_{máx}$ médio de "VAS de sensação extrema de bem-estar" é reduzido em pelo menos 35%, quando medido em um estudo de comparação, e/ou

em que o $E_{máx}$ médio de "VAS de sensação de euforia no momento" é reduzido em pelo menos 30%, quando medido em um estudo de comparação, e/ou

em que o $E_{máx}$ médio de "VAS de sensação de euforia global" é reduzido em pelo menos 30%, quando medido em um estudo de comparação, e/ou

em que o $E_{máx}$ médio de "VAS de tomada de fármaco novamente" é reduzido em pelo menos 30%, quando medido em um

estudo de comparação, e/ou

em que a "VAS de pontuação de dor fria" medida em um teste pressórico ao frio em 1, 2, 3 e 4 horas após a administração, não aumenta mais de 10% quando em comparação a um método comparativo de tratamento quando medido em um estudo de comparação.

[0583] Item 413. Um método de tratamento de dor compreendendo administrar a um paciente em necessidade do mesmo uma forma oral de dosagem compreendendo uma quantidade de buprenorfina, de preferência, buprenorfina com HCl como o analgésico de opioide isolado.

[0584] Item 414. O método do item 413, em que a quantidade de buprenorfina presente na forma de dosagem é equimolar a cerca de 1 mg a cerca de 40 mg de base de buprenorfina ($Mw = 467,64 \text{ g/mol}$).

[0585] Item 415. O método do item 413, em que a dose diária é uma quantidade equimolar a cerca de 1 mg a cerca de 40 mg de base de buprenorfina ($Mw = 467,64 \text{ g/mol}$).

[0586] Item 416. O método do item 414, em que a quantidade de buprenorfina presente na forma de dosagem é equimolar a cerca de 2,5 mg, a cerca de 5 mg, a cerca de 10 mg, a cerca de 15 mg, a cerca de 20 mg, a cerca de 30 mg ou a cerca de 40 mg de base de buprenorfina ($Mw = 467,64 \text{ g/mol}$).

[0587] Item 417. Uma forma oral de dosagem compreendendo uma quantidade de buprenorfina, de preferência, buprenorfina com HCl como o analgésico de opioide único.

[0588] Item 418. A forma de dosagem do item 417, em que a buprenorfina está presente na forma de dosagem em uma quantidade equimolar a cerca de 1 a cerca de 40 mg de base de buprenorfina ($Mw = 467,64 \text{ g/mol}$).

[0589] Item 419. A forma de dosagem do item 418, em que a

buprenorfina está presente na forma de dosagem em uma quantidade equimolar a cerca de 2,5, a cerca de 5, a cerca de 10, a cerca de 15, a cerca de 20, a cerca de 30 e a cerca de 40 mg de base de buprenorfina (Mw = 467,64 g/mol).

[0590] Item 420. A forma de dosagem de qualquer um dos itens 417 a 419, em que a forma de dosagem compreende a referida quantidade de buprenorfina na forma de liberação imediata.

[0591] Item 421. A forma de dosagem do item 420, em que a referida forma de dosagem é líquida, como uma solução, uma suspensão ou uma emulsão.

[0592] Item 422. A forma de dosagem do item 420, em que a referida forma de dosagem é sólida, como um comprimido ou uma cápsula.

[0593] Item 423. O método de qualquer um dos itens 291 a 306, 323 a 340, 410 e 412, em que a referida quantidade de oxicodona é administrada oralmente e a referida quantidade de buprenorfina é administrada transdermicamente.

[0594] Item 424. O método de qualquer um dos itens 291 a 306, 323 a 340, 410 e 412, em que referida quantidade de oxicodona é administrada oralmente e a referida quantidade de buprenorfina é administrada subdermicamente.

[0595] Item 425. O método do item 423 ou 424, em que a referida quantidade de oxicodona é equimolar a cerca de 5 mg a cerca de 50 mg de cloridrato de oxicodona (Mw = 351,82 g/mol), de preferência, a cerca de 5 mg a cerca de 40 mg de cloridrato de oxicodona (Mw = 351,82 g/mol).

[0596] Item 426. O método do item 423 ou 424, em que a referida quantidade de oxicodona é equimolar a cerca de 10 mg, a cerca de 15 mg, a cerca de 20 mg, a cerca de 30 mg ou a cerca de 40 mg de cloridrato de oxicodona (Mw = 351,82 g/mol).

[0597] Item 427. O método de qualquer um dos itens 423 a 426, em que a oxicodona é cloridrato de oxicodona e a buprenorfina é cloridrato de buprenorfina.

DESCRIÇÃO DETALHADA DAS MODALIDADES PREFERENCIAIS

[0598] A presente invenção é descrita agora com referência aos exemplos anexos. Entretanto, deve ser entendido que a descrição a seguir é apenas ilustrativa e não deve ser considerada de forma alguma como uma restrição da invenção.

EXEMPLO 1:

[0599] O exemplo 1 foi um estudo cruzado randomizado controlado por placebo- e positivo, duplo cego e de centro único em 32 usuários saudáveis masculinos e femininos de opioide recreativo para avaliar o potencial de abuso, o controle de dor e os elementos farmacocinéticos de cloridrato de oxicodona e buprenorfina coadministrados. Os indivíduos receberam tratamentos oral e transdérmico em cada período em um projeto cruzado, duplo cego e randomizado. O estudo foi conduzido em duas iterações 1 e 2, cada uma incluindo 16 indivíduos, em que, na iteração 1, apenas 15 indivíduos concluíram e 1 indivíduo descontinuou pior razões não relacionadas aos fármacos em estudo. Nas iterações 1 e 2, o potencial de abuso e os elementos farmacocinéticos de cloridrato de oxicodona e buprenorfina coadministrados foram avaliados, na iteração 2, o controle de dor foi avaliado adicionalmente. Para os resultados em relação ao potencial de abuso e os elementos farmacocinéticos de cloridrato de oxicodona e buprenorfina coadministrados, os resultados das iterações 1 e 2 foram combinados resultando em N = 32, enquanto para o controle de dor N = 16 resultando apenas da interação 2.

[0600] Os tratamentos de estudo ocorreram conforme a seguir:

Doses de buprenorfina:

Butrans®, 20 mcg/h, 20 mg (base de buprenorfina, Mw =467,64 g/mol), emplastro, transdérmico

Butrans®, 0 mcg/h, 0 mg (emplastro de placebo), transdérmico

Cada dose de buprenorfina dose foi determinada com 3 doses de oxicodona administradas em sequência aleatória:

- IR de oxicodona com HCl (351,82 g/mol) (0 mg), cápsula (pó de lactose), oral
- IR de oxicodona com HCl (351,82 g/mol) (20 mg), comprimido oral fabricado por ZyGenerics e sobre-encapsulado com
- IR de oxicodona com HCl (351,82 g/mol) (2 x 20 mg), comprimido oral fabricado por ZyGenerics e sobre-encapsulado oral

Total de 6 tratamentos:

- Placebo
- IR de Oxicodona-20
- IR de Oxicodona-40
- Butrans 20
- Butrans 20/IR de Oxicodona-20
- Butrans 20/IR de Oxicodona-40

[0601] Os indivíduos tiveram um emplastro transdérmico de buprenorfina (Butrans 20 mcg/hora) ou de placebo aplicado por 108 horas em cada período e, então, removido. Em cada período, IR de oxicodona ou placebo foi administrada oralmente em um projeto randomizado em 48, 72 e 96 horas após a aplicação de emplastro. O esquema de administração é resumido na Figura 1.

SELEÇÃO DE INDIVÍDUO

[0602] Considera-se os indivíduos saudáveis masculinos e femininos com idade de 18 a 55 anos, inclusive, sem histórico médico clinicamente significativo, adequados para participar desse estudo clínico pelo investigador.

[0603] Após a fase de triagem, os indivíduos elegíveis tiveram um teste de naloxona para excluir indivíduos que foram fisicamente independentes de opioides.

[0604] Para se qualificar para a fase de tratamento, garante-se que os indivíduos com experiência de opioide recreativo autorrelatada tenham capacidade de tolerar e discriminar a IR de oxicodona e placebo assim como de relatar efeitos subjetivos positivos do fármaco em um ambiente de laboratório controlado. Nessa fase, "respondedores a placebo", isto é, indivíduos que relatam efeitos subjetivos de placebo, foram excluídos.

[0605] Os indivíduos que atendem a todos os critérios de inclusão e nenhum dos critérios de exclusão foram randomizados no estudo.

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

[0606] 1. Fornecer consentimento informado por escrito.

[0607] 2. Indivíduos masculinos ou femininos de 18 a 55 anos de idade, inclusive.

[0608] 3. Índice de massa corporal (BMI) contido na faixa de 18,0 a 34,0 kg/m², inclusive, e um peso mínimo de pelo menos 50,0 kg na triagem.

[0609] 4. Usuários de opioide com experiência moderada que atendem aos critérios a seguir: 1) ter usado opioides com propósito não terapêuticos (isto é, para efeitos psicoativos) em pelo menos 10 ocasiões no ano passado e 2), usaram opioides pelo menos 3 vezes nas 12 semanas antes da triagem.

[0610] 5. Deve relatar ter tomado uma dose de opioide equivalente a 30 mg de IR de oxicodona ou mais em pelo menos uma ocasião no ano passado.

[0611] 6. Mulheres heterossexualmente ativas com potencial de engravidar devem usar um método adequado e confiável de contracepção durante o estudo e até pelo menos 30 dias após a administração de fármaco do último estudo. Mulheres heterossexualmente ativas que estão na pós-menopausa e não usam a contracepção aprovada devem ter pós-menopausa ≥1 ano e tem um

nível elevado de hormônio de estimulação de folículo sérico (FSH) (isto é, ≥ 50 mIU/ml).

[0612] 7. Indivíduos femininos devem ter um teste de gravidez negativo na triagem e/ou admissão.

[0613] 8. Ter capacidade de falar, ler e entender suficientemente Inglês para entender a natureza do estudo para fornecer consentimento informado por escrito e para permitir a conclusão de todas as avaliações de estudo.

[0614] 9. Deve estar disposto e ter capacidade de cumprir todos os requisitos e restrições.

CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

[0615] 1. Anormalidade clinicamente significativa no exame físico, histórico médico, eletrocardiograma de 12 derivações (ECG), sinais vitais ou valores de laboratório conforme julgado pelo investigador ou pessoa responsável na triagem.

[0616] 2. Histórico de dependência de fármaco ou álcool autorrelatado (nos últimos 2 anos) ou indivíduos que já estiveram em um programa de reabilitação de fármaco (diferente do tratamento para parar de fumar ou caso a caso; por exemplo, como um requisito para encarceramento reduzido ou em vez de encarceramento para o uso de apenas cânhamo) ou dependência atual de fármaco ou álcool (nos últimos 12 meses; exceto para nicotina ou cafeína), conforme definido pelo Manual Diagnóstico e Estatístico de Distúrbios Mentais (DSM-IV).

[0617] 3. Histórico ou presença de doença clinicamente significativa (por exemplo, cardiovascular, pulmonar, hepática, renal, hematológica, gastrointestinal, endócrina, imunológica, dermatológica, neurológica, oncológica, musculoesquelética ou psiquiátrico) ou qualquer outra afecção, que, na opinião do investigador comprometeria a segurança do indivíduo ou a validade de resultados de estudo.

[0618] 4. Qualquer histórico pessoal ou familiar de intervalo de

QT prolongado ou distúrbios de ritmo cardíaco.

[0619] 5. Afecções cardíacas anormais incluindo qualquer dentre os seguintes:

- Intervalo de QTcF > 450 ms na triagem
- Intervalo de QTcF > 480 ms na verificação ou observado durante quaisquer ECGs durante o período de tratamento.

[0620] 6. Histórico ou presença de hipotensão, considerado como sendo clinicamente significativo com base no julgamento do investigador ou pessoa responsável pelo julgamento.

[0621] 7. Uso de medicações proibidas (isto é, sem prescrição e medicações sujeitas à prescrição, produtos saudáveis à base de plantas ou naturais).

[0622] 8. Indivíduos femininos que estão atualmente grávidos ou amamentando ou que estão planejando engravidar durante o estudo ou em 30 dias após a administração de fármaco do último estudo.

[0623] 9. Evidência de comprometimento hepático ou renal clinicamente significativo incluindo alanina aminotransferase (ALT) ou aspartato aminotransferase (AST) >1,5 x o limite superior de bilirrubina normal (ULN) ou total sérica > 10% acima de ULN.

[0624] 10. Histórico de reação alérgica grave (incluindo anafilaxia) a qualquer alimento, medicação ou picada de abelha ou situação anterior à asma.

[0625] 11. Histórico de alergia ou hipersensibilidade à oxicodona, buprenorfina, naloxona ou fármacos relacionados (por exemplo, outros opioides ou antagonistas opioides), ou qualquer um dos excipientes do fármaco ou outros componentes de produto de fármaco.

[0626] 12. Histórico de alergia à lactose.

[0627] 13. Positivo para Hepatite B, Hepatite C.

[0628] 14. Todo o sangue doado em 56 dias antes de entrar na fase de qualificação ou através da visita de EOS e por 30 dias após a

conclusão da visita de EOS, exceto conforme exigido por este protocolo.

[0629] 15. Plasma doado em 14 dias antes de entrar na fase de qualificação ou através da visita de fim de estudo (EOS), exceto conforme exigido por este protocolo.

[0630] 16. Dificuldade com acesso venoso ou inadequada ou indisposta para se submeter à inserção de cateter.

[0631] 17. Tratamento com qualquer fármaco investigacional em 30 dias antes à primeira administração de fármaco do Desafio com Naloxona.

[0632] 18. Consumo superior a 20 cigarros por dia em média, no mês anterior à triagem, ou incapacidade de se abster de fumar (ou uso de qualquer substância contendo nicotina) por pelo menos 18 horas.

[0633] 19. Triagem positiva de fármaco de urina na triagem e/ou admissão. Resultados positivos podem ser repetidos e/ou indivíduos reprogramados a Critério de investigador. Caso a caso, a critério do Investigador, tetra-hidrocanabidol positivo (THC) pode ser aceitável para indivíduos examinados (exame completo ou físico breve) entrevistados por um médico licenciado para verificar se não estão sob influência de canabinoides.

[0634] 20. Qualquer afecção médica que, na opinião do investigador, interferia no procedimento ou dados de estudo ou na integridade de dados ou compromete a segurança do indivíduo.

[0635] 21. Um indivíduo que, na opinião do investigador ou pessoa responsável, é considerado inadequado ou improvável de atender o protocolo de estudo por qualquer outra razão.

[0636] 22. Os indivíduos que têm alergias ou outras contraindicações para sistemas transdérmicos ou adesivos de emplastro.

[0637] 23. Histórico clinicamente significativo de reação alérgica a curativos de ferida ou elastoplasto.

[0638] 24. Os indivíduos com um distúrbio dermatológico em qualquer local de aplicação relevante de emplastro que impeça a colocação e/ou rotação apropriada de emplastro.

[0639] 25. Tomar anti-histamínicos em 72 horas antes da dosagem ou de corticosteroides sistêmicos ou tópicos em 3 semanas antes da dosagem.

[0640] 26. Os indivíduos que não permitem que o cabelo seja removido nos locais propostos de aplicação de emplastro que podem prevenir a colocação apropriada do emplastro.

[0641] 27. Os indivíduos com um histórico de úlcera a frio e com qualquer lesão ou anormalidades atuais não dominantes, incluindo anormalidades da pele, circulação ou sistema nervoso, se aplicável.

[0642] 28. Os indivíduos que são considerados inadequados pelo investigador por qualquer razão não descrita acima (por exemplo, uma preocupação com segurança para o indivíduo ou uma preocupação em relação à integridade científica do estudo).

CRITÉRIOS DE DESAFIO COM NALOXONA

[0643] A avaliação clínica de sinais e sintomas de abstinência tiveram como base a Escala Objetiva de Retirada de Opioide (OOWS) durante o teste de Desafio com Naloxona (Handelsman, L., Cochrane, K.J., Aronson, M.J. *et al.* (1987) Two New Rating Scales for Opiate Withdrawal, American Journal of Alcohol Abuse, 13, 293-308). Os indivíduos foram excluídos da participação adicional nesse estudo se sua pontuação de OOWS for ≥ 3 , salvo se, na opinião do investigador médico, os sintomas presentes não forem relacionados à abstinência de opioide.

CRITÉRIOS DE QUALIFICAÇÃO

[0644] As avaliações farmacodinâmicas garantiram respostas apropriadas ao e à linha de base e examinaram indivíduos que não

demonstraram uma discriminação consistente entre a IR de Oxicodona e placebo. Além disso, as avaliações demonstraram que os indivíduos tiveram capacidade para concluir e se sentir confortável com os procedimentos, seguir as direções e ser cooperativo.

[0645] Os indivíduos tiveram que passar pelos critérios de qualificação para serem elegíveis para entrar na Fase de Tratamento:

- Pontuação de Pico (E_{\max}) em resposta à IR de Oxicodona manipulada maior que esta pontuação de placebo da VAS de Preferência por Fármaco 'no momento' (diferença de pelo menos 15 pontos nessa escala bipolar), VAS de Tomada de Fármaco Novamente (diferença de pelo menos 15 pontos nessa escala bipolar), e VAS de Preferência Geral por Fármaco (diferença de pelo menos 10 pontos nessa escala bipolar). Uma pontuação de pico de ≥ 65 deve ser indicada na VAS de Preferência por Fármaco 'no momento' e ≥ 65 na VAS de Preferência Geral por Fármaco e na VAS de Tomada de Fármaco Novamente em resposta à IR de Oxicodona.

- Resposta aceitável ao placebo na VAS de Preferência por Fármaco, VAS de Preferência Geral por Fármaco e VAS de Tomada de Fármaco Novamente (isto é, pontuações entre 40 a 60, inclusive) e na Alta VAS, definida como uma pontuação de pico entre 0 a 10, inclusive.

- A capacidade de tolerar oxicodona, conforme julgado pelo investigador ou subinvestigador designado com base nos dados disponíveis de segurança.

- Comportamento geral sugestivo que os mesmos poderiam concluir com sucesso o estudo, conforme julgado pela equipe da clínica.

[0646] Os indivíduos elegíveis que apresentaram ter dificuldade em diferenciar entre as escalas bipolar e unipolar (por exemplo, cometer erros como selecionar 50 como neutro para uma escala unipolar) se

submeteram ao treinamento adicional de prática na diferença entre os dois tipos de escala.

[0647] Um teste pressórico ao frio (Iteração 2) foi administrado 5 vezes em cada dia de dosagem, e os indivíduos que não se apresentaram dor reduzida adequada após o fármaco ativo a seguir em comparação ao placebo foram excluídos da Fase de Tratamento.

REMOÇÃO DE INDIVÍDUO DA PARTICIPAÇÃO DE ESTUDO

[0648] Os indivíduos foram informados que são livres para descontinuar o estudo em qualquer momento e por qualquer razão. O investigador permitiu remover um indivíduo do estudo se, na opinião do investigador, o mesmo não for do seu melhor interesse do indivíduo continuar no estudo. Os indivíduos poderiam ter descontinuado devido a uma alteração em conformidade com os critérios de inclusão/exclusão que é clinicamente relevante e afeta a segurança do indivíduo, a ocorrência de eventos adversos (AEs), ou a ingestão de medicação concomitante proibida pelo protocolo que pode afetar a segurança do indivíduo ou as avaliações/objetivos de estudo. A notificação de descontinuação foi feita ao responsável (ou pessoa responsável).

[0649] Em caso de descontinuação prematura de participação de estudo, qualquer esforço foi feito para realizar todas as avaliações no final de estudo. Todos os indivíduos que descontinuaram prematuramente foram acompanhados por AEs em andamento e novos conforme descrito na seção 10.

[0650] Para Indivíduos que descontinuaram o estudo prematuramente devido a um AE, de acordo com as Diretrizes para Avaliação de Risco Pré-marketing para Indústria da Food and Drug Administration (FDA) dos Estados Unidos (março de 2005) 8, cópias de gravações relevantes de hospital, gravações de autópsia, relatórios de biópsia e relatórios radiológicos relacionados ao evento foram obtidas quando viáveis.

[0651] Razões para falha de triagem consistiram nos seguintes:

- O indivíduo não atende toda a inclusão ou atende quaisquer critérios de exclusão, os critérios serão gravados; ou
- A escolha do indivíduo (o indivíduo escolhe por razões pessoais se retirar do estudo, por exemplo, emergência familiar que impede que o indivíduo continue no estudo, realocação do indivíduo, ou uma nova programação de rede que impede a participação adicional do indivíduo no estudo); ou
- Perdas para o acompanhamento (o pessoal do local de estudo perde contato com o indivíduo); ou
- Evento Adverso ou Evento Sério (se um AE ou SAE fazer com que um indivíduo se retire do estudo); ou
- Razão administrativa (o indivíduo descontinua o estudo antecipadamente por qualquer razão de logística ou não médica que é associada ao local clínico ou ao responsável, por exemplo, o responsável interrompe o estudo ou o local clínico não tem mais capacidade ou não é mais aprovado para conduzir o estudo).

[0652] Razões para descontinuação do estudo consistiram nos seguintes:

- Evento adverso (se um evento adverso fizer com que um indivíduo se retire do estudo), ou
- A escolha do indivíduo (o indivíduo escolhe por razões pessoais se retirar do estudo, por exemplo, emergência familiar que impede que o indivíduo continue no estudo, realocação do indivíduo, ou uma nova programação de rede que impede a participação adicional do indivíduo no estudo); ou
- Perdas para o acompanhamento (o pessoal do local de estudo perde contato com o indivíduo). Uma vez que se suspeita que o indivíduo está perdido, o local de estudo deve tentar entrar em contato com o indivíduo por telefone, fazendo pelo menos 3 tentativas

documentadas, cada uma com pelo menos 1 semana de intervalo. Adicionalmente, 1 carta registrada deve ser enviada com uma cópia em arquivo. O local de estudo deve considerar apenas o indivíduo como perdido para o acompanhamento não menos de 30 dias após a primeira tentativa de ligação telefônica, salvo se as circunstâncias impedirem isso (por exemplo, o serviço telefônico foi descontinuado, ou há outra evidência de que o contato é viável), ou

- Desvio confirmado ou suspeito, ou
- Razão administrativa (o indivíduo descontinua o estudo antecipadamente por qualquer razão de logística ou não médica que é associada ao local clínico ou ao responsável, por exemplo, o responsável interrompe o estudo ou o local clínico não tem mais capacidade ou não é mais aprovado para conduzir o estudo).

[0653] Se o indivíduo descontinuar devido à escolha do indivíduo, às razões administrativas ou perdidos para o acompanhamento, as circunstâncias específicas em torno da descontinuação devem ser gravadas.

ADMINISTRAÇÃO:

[0654] Em cada período de tratamento, os indivíduos receberam tanto tratamentos orais quanto transdérmicos.

[0655] Em um tratamento oral, os indivíduos administraram o fármaco em estudo com 240 ml de água precedido por um jejum noturno (isto é, pelo menos 10 horas) de alimento, e foi seguido por um jejum de 4 horas (não incluindo água). Uma verificação bucal foi realizada para verificar que as doses administradas foram engolidas.

[0656] Em um tratamento transdérmico, os indivíduos tiveram emplastros transdérmicos em um dos locais aprovados a seguir:

- braço externo superior
- peito superior
- costas superiores

- lado do peito

[0657] Esses 4 locais (localizados em ambos os lados do corpo) fornecem 8 locais possíveis de aplicação. As instruções específicas para a preparação de emplastro, a aplicação e a remoção foram fornecidas no manual de farmácia e no Manual de Operações no Local.

COLEÇÃO E ANÁLISE DE AMOSTRAS SANGUÍNEAS

[0658] As amostras sanguíneas para determinar concentrações plasmáticas de oxicodona e buprenorfina foram obtidas para cada indivíduo durante cada período nos momentos a seguir: Em relação a cada administração oral de fármaco em estudo: -1,0, e a 0 (10 min antes de dosagem) 0,25, 0,5, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 4, 6, 8 e 12 horas.

[0659] As concentrações de buprenorfina e oxicodona foram quantificadas a partir de 200 pL de plasmas humano com o uso de Buprenorfina-d4 e oxicodona-d3 como padrões internos. As amostras foram extraídas com o uso de um método de extração de líquido-líquido (LLE). Os extratos foram cromatografados sob condições de fase normal em uma coluna de HPLC Sílica Luna® (2 x 50 mm, 3 pm) com o uso de um sistema gradiente com ácido fórmico a 0,2% em formato aquoso de amônio a 20 mM e ácido fórmico a 0,1% em acetonitrila. A Buprenorfina e a Oxicodona foram detectados e quantificados por espectrometria de massa em tandem em um modo de íon positivo em um MDS Sciex API 5000™ equipado com uma interface de Turbo Ionspray. A faixa linear de quantificação para buprenorfina e oxicodona foi de 25- 12.500 pg/ml e 100 - 50.000 pg/ml respectivamente.

TESTE POTENCIAL DE ABUSO

[0660] As medidas principais foram escala analógica visual de Preferência por Fármaco (VAS, bipolar) "no momento ancorada em "0 = Forte Aversão", "50 = Nem gosto nem aversão" e "100 =Forte Gosto"), VAS de Preferência Geral por Fármaco ancorado em "0=Forte Aversão", "50 = Nem gosto nem aversão" e "100 = Forte Gosto", e VAS

de Tomada de Fármaco Novamente ancorado em "0 = Definitivamente não", "50 = Neutro" e "100 = Definitivamente". Uma medida secundária foi VAS de Sensação Extrema de Bem-Estar ancorado em "0 = Nada " e "100 = Extremamente". Todas as medidas subjetivas foram administradas como VAS de 100 pontos. Conclusões em relação ao potencial relativo de abuso consideraram as respostas em todas as medidas primárias e secundárias listadas abaixo:

Equilíbrio de efeitos:

- VAS de Preferência por Fármaco 'No Momento' (Emáx)
- VAS de Preferência Geral por Fármaco (Emáx)
- VAS de Tomada de Fármaco Novamente (Emáx)
- Efeitos subjetivos positivos/eufóricos
- VAS de Sensação Extrema Média de Bem-Estar (Emáx)

TESTE DE CONTROLE DE DOR, TESTE PRESSÓRICO A FRIO

[0661] O teste pressórico ao frio (CPT) foi realizado com o uso de banheira de água de circulação que tem capacidade de suportar temperaturas de água entre 0-2°C e de acomodar uma mão de adulto submersa até o pulso. A temperatura foi definida para a faixa de 0-2°C, idealmente, 1°C. Evitou-se que uma excursão superior à 2°, pois pode afetar a dor experimentada pelo indivíduo.

[0662] A mão não dominante foi preferencial, entretanto, a mão dominante pode ter sido usada se necessário. Com o uso de um marcador de pele ou uma caneta similar, os membros trufados marcaram uma linha no pulso do indivíduo no aspecto distal do rádio e ulna. Os indivíduos estavam sentados ou em pé para o teste e foram instruídos a imergir sua mão rapidamente na banheira de água até a linha marcada no seu pulso. Os indivíduos foram instruídos a manter sua mão aberta, relaxada e imersa até que a dor se torne excruciente. A duração máxima de imersão de mão foi 2 minutos. Os indivíduos foram instruídos a remover sua mão da água e que não devem manter

sua mão na água se acharem a dor intolerável. A duração de imersão de mão foi medida a partir do momento de imersão completa até que o indivíduo remova sua mão da banheira de água. O tempo de início e a duração em segundos foram gravados nos documentos de fonte.

[0663] O indivíduo classificou o de cor a cada 15 segundos até que a mão seja retirada da banheira ou o tempo máximo para imersão foi atingido em uma escala analógica visual de 100 mm (VAS) ancorada em "0 = nenhuma dor" e 'T00 = dor máxima". A VAS foi usada em todos os momentos.

RESULTADOS

Tabela 1: Concentração plasmática média de oxicodona versus tempo após a administração oral única de 20 mg de IR de oxicodona a partir de ambas as iterações.

20 mg de IR de Oxicodona		n=32
Tempo (h)	Média (ng/ml)	SD
-1	0,529	0,809
0	0,465	0,723
0,25	0,453	0,685
0,5	13,523	14,463
1	32,616	12,704
1,5	29,891	9,051
2	27,594	8,867
2,5	25,351	7,703
3	23,700	6,711
4	20,916	4,924
6	17,539	6,307
8	12,698	5,812
12	5,704	2,847

[0664] O resultado da tabela 1 é apresentado também na Figura 2.

Tabela 2: Concentração plasmática média de oxicodona versus tempo após a administração oral única de 40 mg de IR de oxicodona a partir de ambas as iterações.

40 mg de IR de Oxicodona		n=32
Tempo (h)	Média (ng/ml)	SD
-1	0,376	0,600
0	0,315	0,541
0,25	0,407	0,761
0,5	27,131	20,300
1	62,572	20,764
1,5	56,294	21,170
2	49,994	19,170
2,5	45,841	17,481
3	41,024	14,841
4	35,169	11,467
6	30,353	10,815
8	22,918	9,766
12	12,333	7,532

[0665] O resultado da tabela 2 é apresentado também nas Figuras 2 e 16.

Tabela 3: Concentração plasmática média de oxicodona versus tempo após a administração oral única de 20 mg de IR de oxicodona e administração transdérmica de buprenorfina (emplastro de 20 mg) a partir de ambas as iterações.

20 mg de Butrans/20 mg de IR de Oxicodona n=31		
Tempo (h)	Média (ng/ml)	SD
-1	0,941	1,864
0	0,829	1,667
0,25	0,794	1,565
0,5	9,481	9,485
1	24,120	16,399
1,5	24,520	14,780
2	24,613	12,243
2,5	24,736	10,833
3	23,894	9,488
4	22,220	8,627
6	19,870	8,034
8	14,857	6,916
12	7,492	3,894

[0666] O resultado da tabela 3 é apresentado também na Figura 2.

Tabela 4: Concentração plasmática média de oxicodona versus tempo após a administração oral única de 40 mg de IR de oxicodona e administração transdérmica de buprenorfina a (emplastro de 20 mg) a partir de ambas as iterações.

20 mg de Butrans/40 mg de IR de Oxicodona		n=29
Tempo (h)	Média (ng/ml)	SD
-1	0,526	0,852
0	0,460	0,769
0,25	0,476	0,763
0,5	20,505	22,606
1	45,301	27,348
1,5	46,996	24,052
2	45,693	20,030
2,5	47,438	17,809
3	47,531	15,172
4	43,600	14,624
6	42,928	14,782
8	33,169	12,560
12	16,862	7,303

[0667] O resultado da tabela 4 é apresentado também na figura 2.

Tabela 5: Concentração plasmática média de buprenorfina versus tempo após a administração transdérmica única de buprenorfina (emplastro de 20 mg).

Butrans 20/Placebo IR		n=31
Tempo (h)	Média (ng/ml)	SD
-1	0,286	0,132
0	0,272	0,125
0,25	0,266	0,114
0,5	0,273	0,125
1	0,272	0,120
1,5	0,269	0,112
2	0,276	0,116
2,5	0,280	0,121
3	0,274	0,116
4	0,280	0,122
6	0,263	0,111
8	0,263	0,105
12	0,285	0,112

[0668] O resultado da tabela 5 é apresentado também nas Figuras 3, 4 e 16.

Tabela 6: Concentração plasmática média de buprenorfina versus tempo combinado de administração transdérmica de buprenorfina (emplastro de 20 mg) e de administração oral de oxicodona (IR de 20 mg).

20 mg de Butrans/20 mg de IR de Oxicodona		n=31
Tempo (h)	Média (ng/ml)	SD
-1	0,287	0,130
0	0,275	0,123
0,25	0,273	0,123
0,5	0,272	0,121
1	0,273	0,117
1,5	0,273	0,119
2	0,279	0,124
2,5	0,276	0,124
3	0,279	0,119
4	0,280	0,125
6	0,254	0,097
8	0,263	0,100
12	0,262	0,095

[0669] O resultado da tabela 6 é apresentado também na Figura 4.

Tabela 7: Concentração plasmática média de buprenorfina versus tempo combinado de administração transdérmica de buprenorfina (emplastro de 20 mg) e de administração oral de oxicodona (IR de 40 mg).

20mg de Butrans/40 mg de IR de Oxicodona		n=31
Tempo (h)	Média (ng/ml)	SD
-1	0,278	0,115
0	0,278	0,113
0,25	0,265	0,115
0,5	0,272	0,113
1	0,273	0,112
1,5	0,273	0,114
2	0,279	0,121
2,5	0,275	0,112
3	0,283	0,122
4	0,287	0,126
6	0,273	0,110
8	0,271	0,114
12	0,289	0,125

[0670] O resultado da tabela 7 é apresentado também na Figura 4.

Tabela 8: Sumário de resultados farmacocinéticos de oxicodona.

	Cmáx média (ng/ml)	SD	Tmáx média (h)	SD
IR de Oxicodona 20 (N=32)	35,403	13,299	1,797	1,570
IR de Oxicodona 40 (N=32)	67,088	19,249	1,766	1,576
Butrans 20/ IR de Oxicodona 20 (N=31)	33,339	10,927	3,177	2,271
Butrans 20/ IR de Oxicodona 40 (N=31)	60,068	23,524	3,183	2,329

Tabela 9: Sumário de resultado farmacocinéticos de buprenorfina.

	Cmáx média (ng/ml)	SD	Tmáx média (h)	SD
Butrans 20	0,319	0,133	5,532	4,959
Butrans 20/IR de Oxicodona 20	0,317	0,125	5,129	4,485
Butrans 20/IR de Oxicodona 40	0,324	0,134	5,661	4,383

RESULTADO DE CONTROLE DE DOR DA ITERAÇÃO 2

Tabela 10: Pontuação Média de Dor Fria por Tempo: 0 hora (antes da dosagem oral)

Pontuação média de dor fria por tempo: 0 hora (antes da dosagem oral)						
Tempo (segundos)	Placebo (N=16)	SD	IR de Oxicodona 20 (N=16)	SD	IR de Oxicodona 40 N=16	SD
15	30,375	25,796	28,750	24,797	29,000	24,339
30	48,188	26,898	49,000	28,083	49,688	25,829
45	64,500	27,166	65,063	28,748	66,688	25,578
60	80,438	23,978	75,813	27,694	79,750	23,606
75	89,000	18,250	88,375	18,966	89,438	17,682
90	98,938	2,909	96,875	9,831	98,250	4,837
105	99,938	0,250	98,750	5,000	99,500	2,000
120	100,000	0,000	99,375	2,500	100,000	0,000

Pontuação média de dor fria por tempo: 0 hora (antes da dosagem oral)						
Tempo (segundos)	Butrans 20 (N=16)	SD	Butrans 20/IR de Oxicodona 20 N=16	SD	Butrans 20/ IR de Oxicodona 40 N=14	SD
15	24,500	20,229	25,125	22,536	19,500	16,104
30	38,250	21,742	36,875	25,044	34,286	21,766
45	54,063	29,655	52,188	28,119	49,357	31,132
60	62,750	30,944	63,188	30,965	59,643	35,976
75	75,813	30,387	77,250	30,006	66,714	36,152
90	80,500	28,336	87,188	22,266	78,357	29,791
105	84,563	27,154	92,063	18,542	83,571	28,224
120	88,063	25,473	94,125	15,148	85,857	25,813

[0671] O resultado da tabela 10 é apresentado também na Figura 11.

Tabela 11: Pontuação Média de Dor Fria por Tempo: uma hora.

Pontuação média de dor fria por tempo: uma hora						
Tempo (segundos)	Placebo (N=16)	SD	IR de Oxicodona 20 (N=16)	SD	IR de Oxicodona 40 (N=16)	SD
15	30,563	25,004	18,813	14,927	15,625	15,435
30	51,750	26,552	33,625	20,251	23,125	17,925
45	68,375	27,931	50,375	27,242	31,938	22,422
60	79,625	26,412	61,938	26,923	41,313	29,599
75	91,625	18,994	69,813	24,468	48,750	30,976
90	95,188	15,698	82,875	22,181	56,813	32,927
105	99,875	0,500	86,000	20,675	66,125	35,119
120	100,000	0,000	90,250	19,932	69,000	35,064

Pontuação média de dor fria por tempo: uma hora						
Tempo (segundos)	Butrans 20 N=16	SD	Butrans 20/ IR de Oxicodona 20 (N=16)	SD	Butrans 20/ IR de Oxicodona 40 (N=14)	SD
15	25,000	22,636	21,875	22,175	16,071	17,336
30	36,563	23,082	32,438	21,655	21,714	19,420
45	50,188	26,116	45,500	24,345	29,786	22,029
60	61,875	29,154	57,500	28,946	37,714	25,778
75	70,563	28,057	67,188	29,530	45,714	31,190
90	82,500	24,350	81,500	29,947	52,714	35,582
105	86,250	22,296	84,625	28,345	57,357	37,749
120	88,813	19,654	86,500	27,122	60,357	38,973

[0672] O resultado da tabela 11 é apresentado também na Figura 12.

Tabela 12: Pontuação Média de Dor Fria por Tempo: duas horas

Pontuação média de dor fria por tempo: duas horas						
Tempo (segundos)	Placebo (N=16)	SD	IR de Oxicodona 20 N=16	SD	IR de Oxicodona 40 N=16	SD
15	33,250	24,659	19,563	16,801	12,938	12,266
30	54,313	28,439	30,688	18,460	22,063	15,190
45	68,750	27,312	43,500	22,583	32,688	22,691
60	81,125	22,727	56,500	27,679	41,875	26,976
75	96,188	7,494	65,188	26,334	49,188	28,566
90	98,938	2,909	73,125	27,205	57,375	31,644
105	99,938	0,250	78,125	26,648	69,375	32,964
120	99,938	0,250	82,188	27,605	72,938	33,065

Pontuação média de dor fria por tempo: duas horas						
Tempo (segundos)	Butrans 20 (N=16)	SD	Butrans 20/ IR de Oxicodona 20 N=16	SD	Butrans 20/ IR de Oxicodona 40 N=14	SD
15	22,875	25,113	16,750	15,390	14,071	15,760
30	33,250	28,177	26,625	17,297	19,286	19,205
45	45,188	34,210	38,875	19,245	26,571	23,300
60	53,563	38,575	52,125	25,781	33,286	27,550
75	59,563	40,980	63,563	30,913	39,786	31,499
90	68,688	41,130	71,500	33,303	45,786	34,608
105	71,875	42,363	77,313	33,736	51,857	38,544
120	73,500	42,729	79,813	33,465	56,000	39,329

[0673] O resultado da tabela 12 é apresentado também na Figura 13.

Tabela 13: Pontuação Média de Dor Fria por Tempo: 3 horas

Pontuação média de dor fria por tempo: 3 horas						
Tempo (segundos)	Placebo (N=16)	SD	IR de Oxicodona 20 N=16	SD	IR de Oxicodona 40 N=16	SD
15	32,313	23,329	20,563	17,359	16,750	12,646
30	54,625	27,592	34,250	22,317	25,625	15,995
45	69,313	25,458	50,125	26,904	37,688	20,908
60	82,813	20,299	60,875	25,610	48,125	24,055
75	92,250	15,914	70,188	22,382	60,938	26,639
90	98,625	3,775	81,563	22,827	74,875	26,800
105	99,813	0,750	88,813	21,173	81,938	25,339
120	99,813	0,750	90,500	20,255	87,813	22,477

Pontuação média de dor fria por tempo: 3 horas						
Tempo (segundos)	Butrans 20 (N=16)	SD	Butrans 20/ IR de Oxicodona 20 N=16	SD	Butrans 20/ IR de Oxicodona 40 N=14	SD
15	24,938	25,785	17,938	16,307	15,214	15,616
30	36,500	28,071	28,688	17,427	22,357	18,274
45	47,875	32,658	41,438	21,329	30,357	21,059
60	61,875	37,067	56,375	27,758	36,143	24,788
75	68,000	37,667	67,750	31,731	43,571	28,319
90	72,000	38,269	75,563	32,851	56,000	34,728
105	74,938	37,830	81,938	33,133	62,000	36,484
120	76,375	37,382	84,438	33,361	67,500	37,348

[0674] O resultado da tabela 13 é apresentado também na Figura 14.

Tabela 14: Pontuação Média de Dor Fria por Tempo: 4 horas

Pontuação média de dor fria por tempo: 4 horas						
Tempo (segundos)	Placebo (N=16)	SD	IR de Oxicodona 20 N=16	SD	IR de Oxicodona 40 N=16	SD
15	33,313	24,341	21,938	16,089	19,938	13,820
30	54,375	28,909	36,250	18,614	31,313	14,961
45	68,250	26,264	54,125	25,298	48,563	25,171
60	81,188	22,918	66,938	28,151	58,250	25,112
75	88,750	20,417	77,375	25,745	71,188	27,147
90	96,125	12,252	84,063	23,314	82,313	24,600
105	97,500	10,000	90,188	20,948	86,313	23,320
120	98,125	7,500	92,750	19,475	90,063	19,730

Pontuação média de dor fria por tempo: 4 horas						
Tempo (segundos)	Butrans 20 (N=16)	SD	Butrans 20/ IR de Oxicodona 20 N=16	SD	Butrans 20/ IR de Oxicodona 40 N=14	SD
15	23,688	24,918	18,625	16,116	17,214	17,747
30	37,875	26,818	27,750	19,372	24,929	20,477
45	49,688	31,313	38,563	24,862	33,286	23,669
60	62,375	35,035	48,250	30,220	41,000	27,746
75	68,375	34,314	58,375	35,659	48,929	31,222
90	77,375	33,894	65,563	38,356	57,143	36,249
105	81,375	33,248	73,875	38,147	64,143	37,461
120	83,125	31,991	77,125	38,392	69,643	39,244

[0675] O resultado da tabela 14 é apresentado também na figura 15.

Tabela 15: Média preferência por fármaco "no momento", VAS, versus tempo.

n=32	Placebo		IR de Oxicodona 20		IR de Oxicodona 40	
	Tempo (h)	Média	SD	Média	SD	Média
0,25	50,281	1,611	50,031	0,177	49,581	2,335
50 (0,5)	50,219	1,070	51,625	7,832	57,938	14,655
1	50,188	1,256	69,344	18,654	88,438	13,833
150 (1,5)	50,219	1,263	75,469	18,286	87,219	14,298
2	49,750	1,796	74,375	19,265	83,688	14,875
2,5	49,563	2,475	72,250	19,827	79,688	15,507
3	49,750	1,606	69,344	19,221	74,563	16,317
4	49,813	1,256	65,281	18,908	65,406	21,596
6	49,750	1,796	60,875	17,529	62,727	17,445
8	49,688	1,768	58,188	14,248	58,000	14,731
12	49,500	3,016	53,094	9,379	53,871	8,578

n=31	Butrans 20		Butrans20/IR de Oxicodona 20		Butrans20/IR de Oxicodona 40	
	Tempo (h)	Média	SD	Média	SD	Média
0,25	53,129	14,710	53,839	11,079	55,129	13,263
50 (0,5)	53,452	16,252	56,097	12,682	55,581	13,458
1	55,700	13,931	58,871	14,892	69,226	18,059
150 (1,5)	57,742	17,673	61,774	16,683	70,968	18,830
2	60,097	16,382	66,194	18,570	69,258	18,281
2,5	60,194	15,791	64,129	16,673	67,065	17,928
3	57,645	15,026	63,355	15,821	66,839	18,179
4	57,677	15,248	61,484	15,002	65,742	17,349
6	53,968	10,400	59,290	13,874	61,452	17,542
8	55,258	11,287	56,000	11,883	59,452	14,780
12	52,613	9,358	54,516	10,427	56,065	13,481

[0676] O resultado da tabela 15 é apresentado também na Figura 5. A comparação de Emáx é apresentada na Figura 6.

Tabela 16: Sensação média de bem-estar, VAS, versus tempo.

n=32	Placebo		IR de Oxicodona 20		IR de Oxicodona 40	
Tempo (h)	Média	SD	Média	SD	Média	SD
0	2,281	12,723	0,031	0,177	1,515	8,704
0,25	1,813	10,253	0,000	0,000	0,000	0,000
50 (0,5)	1,938	10,960	3,406	17,698	18,469	32,513
1	1,875	10,607	43,938	39,934	84,188	25,332
150 (1,5)	1,813	9,891	50,406	37,512	82,906	23,935
2	1,625	9,012	51,719	38,802	76,000	26,404
2,5	1,688	9,546	46,969	38,826	69,032	27,860
3	1,250	7,071	38,063	37,418	60,000	31,382
4	1,156	6,541	29,563	37,065	38,219	34,213
6	0,031	0,177	23,969	33,238	23,242	31,642
8	0,031	0,177	15,250	26,612	17,484	29,074
12	0,000	0,000	8,406	19,875	6,710	17,702

n=31	Butrans 20		Butrans20/IR de Oxicodona 20		Butrans20/IR de Oxicodona 40	
Tempo (h)	Média	SD	Média	SD	Média	SD
0	16,032	27,218	6,688	16,225	8,613	21,730
0,25	13,548	26,514	8,871	19,679	9,968	24,243
50 (0,5)	15,516	26,761	10,387	21,363	12,194	25,379
1	18,452	28,258	21,677	31,173	40,419	37,486
150 (1,5)	23,000	31,638	30,645	34,876	48,677	38,326
2	23,194	31,846	32,548	36,099	43,548	37,260
2,5	23,194	30,979	30,290	33,944	41,194	37,236
3	18,452	30,285	29,258	32,915	37,935	39,629
4	15,194	27,844	24,419	31,314	36,645	39,665
6	11,161	22,026	18,645	25,643	29,419	36,674
8	8,742	20,062	12,516	22,212	23,032	30,417
12	5,097	14,084	6,226	15,601	14,613	25,106

[0677] O resultado da tabela 16 é apresentado também na figura 7. A comparação de $E_{máx}$ é apresentada na Figura 8.

[0678] A comparação e $E_{máx}$ de "preferência geral por fármaco" e "tomada de fármaco novamente" tem também como base a VAS e o resultado é apresentado nas Figuras 9 e 10 respectivamente.

EXEMPLO 2:

[0679] Exemplo 2 foi conduzido como um estudo de dose única cruzado aberto e não randomizado em 8 indivíduos saudáveis masculinos e femininos sob bloqueio de naltrexona para avaliar os elementos farmacocinéticos de cloridrato oral de buprenorfina. Os tratamentos são cloridrato de buprenorfina orais e intravenosos e um período de lavagem de 6 dias entre as administrações de fármaco em estudo.

[0680] Os tratamentos de estudo foram conforme a seguir:

- Solução oral de Buprenorfina com HCl (quantidade equimolar a 5 mg de base de buprenorfina a 467,64 g/mol).
- A injeção de Buprenorfina com HCl (quantidade equimolar a 0,3 mg de base de buprenorfina a 467,64 g/mol) administrada de modo intravenoso por 15 minutos.

[0681] Para cada tratamento, os comprimidos de naltrexona com HCl (50 mg) administraram pré-dose de 12 h em 12 h até 36 h após a dose a fim de minimizar eventos adversos (AEs) relacionados ao opioide. A critério do investigador, uma dose de naltrexona com HCl de 25 mg foi administrada a indivíduos que relatam intolerância à dose de 50 mg. Os indivíduos receberam a naltrexona com HCl com 240 ml de água.

SELEÇÃO DE INDIVÍDUO

[0682] Considerou-se os indivíduos saudáveis masculinos e femininos com idade de 18 a 55 anos, inclusive, sem histórico médico clinicamente significativo, adequados para participar desse estudo clínico pelo investigador.

[0683] Os indivíduos que atendem a todos os critérios de inclusão e

nenhum dos critérios de exclusão foram randomizados no estudo.

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

- [0684] 1. Fornecer consentimento informado por escrito.
- [0685] 2. Indivíduos masculinos ou femininos de 18 a 55 anos de idade, inclusive.
- [0686] 3. Índice de massa corporal (BMI) contido na faixa de 18,0 a 34,0 kg/m², inclusive, e um peso mínimo de pelo menos 50,0 kg na triagem.
- [0687] 4. Mulheres heterossexualmente ativas com potencial de engravidar devem usar um método adequado e confiável de contracepção durante o estudo e até pelo menos 30 dias após a administração de fármaco do último estudo. Mulheres heterossexualmente ativas que estão na pós-menopausa e não usam a contracepção aprovada devem ter pós-menopausa ≥1 ano e tem um nível elevado de hormônio de estimulação de folículo sérico (FSH) (isto é, ≥ 50 mIU/ml).
- [0688] 5. Indivíduos femininos devem ter um teste de gravidez negativo na triagem e/ou admissão.
- [0689] 6. Ter capacidade de falar, ler e entender suficientemente Inglês para entender a natureza do estudo para fornecer consentimento informado por escrito e para permitir a conclusão de todas as avaliações de estudo.
- [0690] 7. Deve estar disposto e ter capacidade de cumprir todos os requisitos e restrições.

CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- [0691] 1. Anormalidade clinicamente significativa no exame físico, histórico médico, eletrocardiograma de 12 derivações (ECG), sinais vitais ou valores de laboratório conforme julgado pelo investigador ou pessoa responsável na triagem.
- [0692] 2. Histórico ou presença de doença clinicamente

significativa (por exemplo, cardiovascular, pulmonar, hepática, renal, hematológica, gastrointestinal, endócrina, imunológica, dermatológica, neurológica, oncológica, musculoesquelética ou psiquiátrico) ou qualquer outra afecção, que, na opinião do investigador comprometeria a segurança do indivíduo ou a validade de resultados de estudo.

[0693] 3. Qualquer histórico pessoal ou familiar de intervalo de QT prolongado ou distúrbios de ritmo cardíaco.

[0694] 4. Afecções cardíacas anormais incluindo qualquer dentre os seguintes:

- Intervalo de QTcF > 450 ms na triagem
- Intervalo de QTcF > 480 ms na verificação ou observado durante quaisquer ECGs durante o período de tratamento.

[0695] 5. Histórico ou presença de hipotensão, considerado como sendo clinicamente significativo com base no julgamento do investigador ou pessoa responsável pelo julgamento.

[0696] 6. Uso de medicamentos proibidos (isto é, sem prescrição e medicações sujeitas à prescrição, produtos saudáveis à base de plantas ou naturais).

[0697] 7. Indivíduos femininos que estão atualmente grávidos ou amamentando ou que estão planejando engravidar durante o estudo ou em 30 dias após a administração de fármaco do último estudo.

[0698] 8. Evidência de comprometimento hepático ou renal clinicamente significativo incluindo alanina aminotransferase (ALT) ou aspartato aminotransferase (AST) >1,5 x o limite superior de bilirrubina normal (ULN) ou total sérica > 10% acima de ULN.

[0699] 9. Histórico de reação alérgica grave (incluindo anafilaxia) a qualquer alimento, medicação ou picada de abelha ou situação anterior à asma.

[0700] 10. Histórico de alergia ou hipersensibilidade à oxicodona, buprenorfina, naloxona ou fármacos relacionados (por exemplo, outros

opioides ou antagonistas opioides), ou qualquer um dos excipientes do fármaco ou outros componentes de produto de fármaco.

- [0701] 11. Histórico de alergia à lactose.
- [0702] 12. Positivo para Hepatite B, Hepatite C.
- [0703] 13. Todo o sangue doadado em 56 dias antes de entrar na fase de qualificação ou através da visita de EOS e por 30 dias após a conclusão da visita de EOS, exceto conforme exigido por este protocolo.
- [0704] 14. Plasma doadado em 14 dias antes de entrar na fase de qualificação ou através da visita de fim de estudo (EOS), exceto conforme exigido por este protocolo.
- [0705] 15. Dificuldade com acesso venoso ou inadequada ou indisposta para se submeter à inserção de cateter.
- [0706] 16. Tratamento com qualquer fármaco investigacional em 30 dias antes da primeira administração de fármaco do Desafio com Naloxona.
- [0707] 17. Resultados positivos de cotinina de urina ou tabagismo frequente (> 1x por semana) ou uso de produtos de nicotina em 45 dias de administração de fármaco em estudo.
- [0708] 18. Triagem positiva de fármaco de urina na triagem e/ou admissão. Resultados positivos podem ser repetidos e/ou indivíduos reprogramados a Critério de investigador.
- [0709] 19. Qualquer afecção médica que, na opinião do investigador, interferia no procedimento ou dados de estudo ou na integridade de dados ou compromete a segurança do indivíduo.
- [0710] 20. Um indivíduo que, na opinião do investigador ou pessoa responsável, é considerado inadequado ou improvável de atender o protocolo de estudo por qualquer outra razão.
- [0711] 21. Os indivíduos que são considerados inadequados pelo investigador por qualquer razão não descrita acima (por exemplo, uma preocupação com segurança para o indivíduo ou uma preocupação em

relação à integridade científica do estudo).

ADMINISTRAÇÃO:

[0712] Cada indivíduo recebeu tanto tratamento oral quanto intravenoso.

[0713] Em um tratamento oral, os indivíduos administraram a solução fármaco de estudo. Seguido por quatro lavagens de 35 ml com água. O volume total de água consumido foi 240 ml (incluindo água na solução de dose + 4 lavagens).

[0714] O tratamento de solução oral foi precedido por um jejum noturno (isto é, pelo menos 10 horas) de alimento, e foi seguido por um jejum de 4 horas (não incluindo água).

COLEÇÃO E ANÁLISE DE AMOSTRAS SANGUÍNEAS

[0715] As amostras sanguíneas para determinar concentrações plasmáticas de buprenorfina foram obtidas para cada indivíduo durante cada período nos momentos a seguir:

[0716] Solução oral de IR: Pré-dose e 0,25, 0,5, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 4, 5, 6, 8 e 12 horas após a administração de fármaco em estudo.

[0717] IV: Pré-dose, 2, 5, 10 e 15 minutos (interromper a infusão em 15 minutos) e 2, 5, 10, 15, 30 minutos, e 1, 1,5, 2, 4, 6, 8 e 12 horas após a interrupção da infusão.

[0718] As concentrações de buprenorfina foram quantificadas a partir de 150 pL de plasma humano com o uso de Buprenorfina-d4 como padrões internos. As amostras foram extraídas com o uso de um método de extração de precipitação de proteína (PPE). Os extratos foram cromatografados sob condições de fase reversas em uma coluna de HPLC Xbridge C18 (4,6 x 50 mm, 3,5 pm) com o uso de um sistema de gradiente com ácido fórmico a 0,1% em água e ácido fórmico a 0,1% em acetonitrila. A buprenorfina foi detectada e quantificada por espectrometria de massa em tandem em um modo de íon positivo em um MDS Sciex API 5000™ equipado com uma interface de Turbo

Ionspray. A faixa linear de quantificação para Buprenorfina foi de 25-2,500 pg/ml.

RESULTADOS

Tabela 17: Concentração plasmática média de buprenorfina versus tempo após a administração oral de 5 mg de IR de buprenorfina.

IR oral de buprenorfina com HCl		
(quantidade equimolar a 5 mg de base de buprenorfina Mw =467,64 g/mol), oral solução		n=8
Tempo (h)	Média (ng/ml)	SD
0	0,016	0,025
0,25	0,218	0,241
50 (0,5)	0,424	0,315
1	0,579	0,429
150 (1,5)	0,501	0,268
2	0,444	0,244
2,5	0,401	0,171
3	0,337	0,125
4	0,298	0,156
5	0,344	0,262
6	0,321	0,230
8	0,260	0,124
12	0,283	0,137

[0719] O resultado da tabela 17 é apresentado também nas Figuras 3 e 16.

Tabela 18: Concentração plasmática média de buprenorfina versus tempo após a administração intravenosa de 0,3 mg de buprenorfina por 15 minutos.

Buprenorfina i.v.		
(quantidade equimolar a 0,3 mg de base de buprenorfina, Mw = 467,64 g/mol) por 15 min		n=8
Tempo (h)	Média (ng/ml)	SD
0	0,146	0,117
0,033	0,186	0,145
0,083	1,377	2,126
0,167	2,380	3,158
0,25	2,832	3,349
0,283	3,511	3,189
0,333	3,709	2,728
0,417	2,314	0,944
50 (0,5)	1,838	0,512
0,75	1,420	0,206
1,25	1,186	0,180
1,75	0,962	0,178
2,25	0,786	0,173
4,25	0,535	0,180
6,25	0,453	0,224
8,25	0,323	0,143
12,25	0,237	0,101

[0720] O resultado da tabela 18 é apresentado também na figura 3.

Tabela 19: Sumário de resultado farmacocinéticos de buprenorfina.

n=8	Cmáx média (ng/ml)	SD	Tmáx média (h)	SD
IR de buprenorfina com HCl (quantidade equimolar a 5 mg de base de buprenorfina, Mw = 467,64 g/mol), oral	0,628	0,392	2,500	3,891
Injeção de buprenorfina com HCl, (quantidade equimolar a 0,3 mg de base de buprenorfina, Mw = 467,64 g/mol) administrada por 15 min	4,26	3,6043	0,337	0,073

ANÁLISE DE BIODISPONIBILIDADE:

[0721] Biodisponibilidade absoluta (F) foi definida como $AUC_{total}/AUC_{tIV} \times Dose_{tV}/Dose_{oral}$,

Tabela 20: Biodisponibilidade Média Absoluta.

	Solução oral de IR oral de buprenorfina com HCl (quantidade equimolar a 5 mg de base de buprenorfina Mw = 467,64 g/mol) (n=8)
Buprenorfina	Meio ± SD
Biodisponibilidade absoluta (F%)	5,18±2,47

EXEMPLO 3:

PROJETO EXPERIMENTAL.

[0722] Permitiu-se que os animais se aclimatizem a um ambiente controlado por luz (12 horas ligada/12 horas desligada), umidade e temperatura por pelo menos 6 dias após a chegada antes de serem

testados. Os animais são alojados em 2-3/gaiola para ratos e 5/gaiola para camundongos. Alimento e água estão disponíveis *ad libitum* antes do início de qualquer estudo comportamental. Os animais apenas são privados de alimento durante a noite (máx de 16-24 horas) para a administração de compostos de teste que devem ser administrados pela rota oral (PO).

[0723] Os experimentos incluem 8-12 animais por grupo experimental com cada animal sendo identificado com um número em sua calda. Cada estudo inclui 4-6 braços experimentais de modo que as relações de resposta à dose e/ou análises de curso temporal para os agentes terapêuticos potenciais possam ser conduzidas. Esse projeto permite também a inclusão tanto de controles negativos quanto negativos com cada experimento. Os experimentos individuais podem variar em relação à dose de teste e ao tempo de avaliação, mas são consistentes com as características conhecidas do agente de teste.

[0724] Para mais estudos, uma dose única do composto de teste é administrada 0,5- 1 hora antes da avaliação corporal. Tipicamente, o comportamento é avaliado ao longo de um curso temporal projetado por PK por até 24 horas após a dosagem.

[0725] Os volumes de dose de "boa prática" recomendados ou esses estudos são os seguintes para rato:

PO (oral)= 2 ml/kg;

SC (subcutâneo)= 2 ml/kg;

IP (intraperitoneal) = 2 ml/kg;

IV (intravenoso)= 1 ml/kg; e

IT (intratecal) = 50 µl.

[0726] Dose volumes para camundongo incluíram:

PO (oral) = 10 ml/kg;

SC (subcutâneo)= 10 ml/kg;

IP(intraperitoneal) =10 ml/kg; e

IV (intravenoso)= 5 ml/kg.

[0727] Os veículos incluíram água estéril, solução salina a 0,9%, tween a 2%/metilcelulose a 0,5% e 2 - Hidroxipropil-beta-ciclodextrina (HPBCD) a 25%. Um grupo de controle de veículo é executado simultaneamente com grupos tratados com fármaco em todos os ensaios definidos. Similarmente, um composto de controle positivo é incluído em todos os ensaios também.

[0728] Todos os testes são feitos de uma maneira cega, com todos os experimentadores envolvidos no estudo desconhecendo a atribuição de grupo de qualquer animal que estão testando. Os animais são dosados de um modo cego após a avaliação de linha de base de pré-tratamento de modo que os animais sejam atribuídos a grupos de tratamento com base nos limites de resposta de linha de base de modo que as médias de grupo sejam aproximadamente iguais.

ESPÉCIES DE ANIMAL

[0729] Os animais usados nos ensaios são supridos por Sage (Boyertown, PA), Jackson (Bar Harbor, Maine) ou Harlan Labs (Indianapolis, IN) ou alternativamente, criados internamente a partir dos pares de acasalamento (isto é, ratos Barrestin 2 e GRK 5 KO):

Ratos: Macho ou Fêmea de Sprague-Dawley ou Hans Wistar

Camundongos: Macho, CD-I, ICR ou C57BL/6; e

Camundongos transgênicos/*knockout* (antecedentes 129/C57BL/6)

ANÁLISE DE RESULTADOS

[0730] Para determinar significância estatística de um composto em comparação com um tratamento de veículo, uma ANOVA de mão única ou mão dupla é realizada nos dados brutos (isto é, latência, tempo, distância percorrida, temperatura: com o uso de Graph Pad Prism™. O critério para significância é definido a P< 0,05.

EXEMPLO 3A DEPRESSÃO RESPIRATÓRIA

[0731] Para avaliar a depressão respiratória, a análise de níveis

arteriais de PCO₂ e PO₂ foi realizada. Os ratos com cateteres arteriais permanentes foram adquiridos a partir de Harlan.

[0732] Os ratos foram codosados com SC de opioide e buprenorfina na parte caudal do dorso, ou aos ratos foi administrada uma dose de SC de um opioide ou buprenorfina isolado. A coadministração envolve injetar compostos em locais alternados, mas de um modo conservativo.

[0733] Após a dosagem de composto, uma amostra de sangue arterial (*isto é*, 180-200 microlitros) foi retirada de um cateter permanente (Harlan Labs, IN) na linha de base (tempo 0) e, então, 1, 3 e 5 horas após a dosagem de SC. As amostras foram coletadas com o uso de seringas heparinizadas (Innovative Med Tech) que foram travadas na máquina ABL. As amostras foram analisadas imediatamente por pH, níveis de pCO₂, pO₂ e sO₂ (*isto é*, saturação de oxigênio) com o uso de um analisador de gás sanguíneo (ABL805, Radiometer America, Westlake, OH) de acordo com os métodos de Hoffman *et al.* (Efeitos de antagonistas receptores de NMDA na depressão induzida por opioide e antinocicepção em ratos. *Pharmacol Biochem Behav* 74:933-941, 2003).

[0734] Para avaliar pH, pCO₂, pO₂ e sO₂ nos animais, alguns ratos são submetidos à cirurgia de cateterização de artéria carótida.

Resultados

[0735] Os efeitos de cada um dentre buprenorfina, oxicodona, hidromorfona e fentanila isoladas em parâmetros de gás sanguíneo: A) pCO₂; e B) sO₂ (*isto é*, saturação de oxigênio), em ratos foram apresentados nas Figuras 17 a Figuras 20. Conforme mostrado nas Figuras, a buprenorfina tem efeitos sutis, mas significativos na pCO₂ de sangue arterial e na saturação de oxigênio em ratos (0,05 -3 mg/kg, sc), oxicodona (3 & 8 mg/kg), hidromorfona (1-10 mg/kg) e fentanila (0,5-1,5 mg/kg) tem efeitos significativos na pCO₂ de sangue arterial e na saturação de oxigênio em ratos.

[0736] As Figuras 21 A)-D) apresentam o efeito de buprenorfina nos déficits induzidos por oxicodona em parâmetros de gás sanguíneo arterial (ABG): A) sO₂%, B) pO₂, C) pCO₂ e D) pH de sangue arterial, em ratos (ratos machos Sprague-Dawley, peso = 192-262 g; n= 6-13/grupo) respectivamente. As Figuras 22 A)-B) retratam o efeito de buprenorfina em déficits induzidos por oxicodona nos parâmetros de gás sanguíneo arterial (ABG): A) pCO₂ e B) sO₂%, em ratos, em uma hora após a administração. Conforme mostrado nas Figuras, 8 mg/kg de Oxicodona de sc causaram uma elevação significativa em pCO₂ e uma diminuição significativa em sO₂% que foi normalizada com 0,5-3 mg/kg de Buprenorfina de sc.

[0737] Adicionalmente, a Figura 23 mostra que 8 mg/kg de Oxicodona de sc produziram analgesia em película no rato que não foi corroída pelas mesmas doses de buprenorfina que resgataram aberrações na função respiratória.

[0738] As Figuras 24 A)-E) apresentam o efeito de buprenorfina nos déficits induzidos por fentanila em parâmetros de gás sanguíneo arterial (ABG): A) sO₂%, B) pO₂, C) pCO₂, e D) pH de sangue arterial, e também E) situação de ácido-base em ratos (ratos machos cirurgiados Sprague-Dawley, peso = 217- 270 g; n= 8-18/grupo; Harlan Surgery), respectivamente. As Figuras 25 A) e B) apresentam o efeito de buprenorfina nos déficits induzidos por fentanila em parâmetros de gás sanguíneo arterial (ABG): A) pCO₂%; e B) sO₂% em ratos em uma hora após a administração. Conforme mostrado nas Figuras, 0,5 mg/kg fentanila de sc causaram uma elevação significativa em pCO₂ e uma diminuição significativa em sO₂% que foi normalizada com 0,5 mg/kg de buprenorfina de sc. Adicionalmente, a Figura 26 mostra que 0,5 mg/kg fentanila de sc produziram analgesia completa no rato que não foi corroída pelas mesmas doses de buprenorfina que resgataram aberrações na função respiratória.

[0739] As Figuras 27 A)-D) apresentam o efeito de buprenorfina nos déficits induzidos por hidromorfona em parâmetros de gás sanguíneo arterial (ABG): A) sO₂%, B) pO₂, C) pCO₂ e D) pH de sangue arterial, em ratos (ratos machos cirurgiados Sprague-Dawley, peso = 217-270 g; n= 8-18/grupo; Harlan Surgery), respectivamente. As Figuras 28 A) e B) apresentam o efeito de buprenorfina nos déficits induzidos por hidromorfona em parâmetros de gás sanguíneo arterial (ABG): A) pCO₂% e B) sO₂% em ratos em uma hora após a administração. Conforme mostrado nas Figuras, 10 mg/kg de hidromorfona de sc causaram uma elevação significativa em pCO₂ e uma diminuição significativa em sO₂% que foi normalizada com 0,5 mg/kg de buprenorfina de sc. Adicionalmente, a Figura 29 mostra que 10 mg/kg hidromorfona de sc produziram analgesia completa no rato que não foi corroída pelas mesmas doses de buprenorfina que resgataram aberrações na função respiratória.

[0740] O resumo dos efeitos de vários opioides em modelos, sem ou com buprenorfina, em parâmetros arteriais de gás sanguíneo em ratos é apresentado na Tabela 21 e na Tabela 22 respectivamente:

Tabela 21

			MODELO			
Opioide	Dose de opioide (mg/kg) sc	Tempo de amostragem após a dosagem (hora)	pH	pCO ₂	pO ₂	sO ₂ %
Hidromorfona HCl	10	1	7,268	58,99	87,36	94,4
Citrato de Fentanila	0,5	1	7,1568	74,41	74,74	89,53
Oxicodona com HCl	8	1	7,266	60,5	67,78	87,38
Sulfato de morfina	30	1	7,279	60,29	65,07	86,47

Tabela 22

Opioide			MODELO + BUPRENORFINA				
	Dose de opioide (mg/kg) sc	Tempo de amostragem após dosagem (hora)	Dose de buprenorfina (mg/kg) sc	pH (7,27-7,4)	pCO ₂ (37,9-56,4)	pO ₂ (80, -109)	sO ₂ % (90, -100)
Hidromorfona HCl	10	1	50 (0,5)	7,39	43,76	96,45	97,15
Citrato de Fentanila	0,5	1	50 (0,5)	7,408	39,46	108,65	97,94
Oxicodona com HCl	8	1	50 (0,5)	7,437	38,408	79,93	94,65
Sulfato de morfina	30	1	nd				

nd = não determinado

EXEMPLO 3B ESTUDO DE LETALIDADE

[0741] O propósito do estudo consiste em avaliar a letalidade. Espera-se que os animais pareçam moribundos. Prevê-se que tais animais expirem logo após parecerem moribundos. Adicionalmente, o estado de moribundo não é acompanhado por dor ou sofrimento. Isso é devido ao mecanismo de letalidade induzida por opioide que envolve inconsciência rápida, aumento de profundidade de sedação com depressão respiratória e de ventilador.

[0742] Ratos machos Sprague-Dawley ou Hans Wistar (supridos por Harlan Labs, Indianapolis, IN) são observados para efeitos colaterais evidentes incluindo rigidez, sedação e falta de resposta ao toque e/ou ao sobressalto. A ocorrência de morte é confirmada pela ausência de resposta a um beliscão de cauda, pela ausência de respiração e/ou aparecimento de rigor mortis.

[0743] Para mais estudos, uma única dose do composto de teste ou combinação é administrada. Os volumes de dose de "boa prática" ou esses estudos são os seguintes para o rato: IV (intravenoso) =1-2 ml/kg.

[0744] Os resultados de estudos de letalidade em ratos com combinações de agonistas opioides (oxicodona, fentanila e hidromorfona) e buprenorfina são apresentados nas Figuras 30 a 32. Notavelmente, a buprenorfina nas doses IV de 0,46875 mg/kg, 0,9375 mg/kg, e 1,875 mg/kg forneceram reversão total de letalidade induzida por oxicodona (30 mg/kg, IV) (Figuras 30 A & B). A buprenorfina na dose IV de 0,5625 mg/kg forneceu reversão total de letalidade induzida por fentanila (2,25 mg/kg, IV) (Figuras 31 A & B).

[0745] E, a buprenorfina nas doses IV de 0,5 mg/kg, 3,125 mg/kg e 12,5 mg/kg reduziu também significativamente a incidência de morte induzida por incidência de morte induzida por hidromorfona (100 mg/kg, IV) (Figuras 32 A & B).

EXEMPLO 4:

[0746] Um estudo passo a passo, duplo cego, randomizado e de centro único em indivíduos saudáveis e/ou usuários saudáveis de opioide recreativo, consistindo em 2 partes é projetado. Cada parte tem iterações severas. Uma iteração consiste em até 6 períodos. Um coorte inclui Indivíduos saudáveis ou de indivíduos usuários saudáveis de opioide recreativo apenas.

[0747] Cada parte consiste em 3 fases: Triagem, Tratamento e Acompanhamento.

[0748] Cada parte pode incluir uma fase de qualificação para examinar indivíduos (por exemplo, que não demonstram tolerabilidade apropriada, HCVR, PK ou outros parâmetros). A qualificação (se aplicável) não é exigida se um indivíduo já tiver se qualificado em uma Parte/Iteração anterior. Cada coorte de qualificação consiste em até 4 períodos. Os coortes são dosados em paralelo. Um coorte inclui Indivíduos saudáveis ou de indivíduos usuários saudáveis de opioide recreativo apenas. Para cada coorte, até 2 opioides, cada uma até duas intensidades de dose é administrada a fim de determinar uma dose que

induz a depressão respiratória. Há uma lavagem mínima de aproximadamente 24 horas entre as doses.

PROJETO DE ESTUDO

[0749] A parte 1 consiste em identificar um regimento de dosagem de opioide de segurança que produz prontamente depressão respiratória induzida por opioide quantificável (OIRD). Cada iteração consiste em até 4 coortes com até 20 indivíduos cada. Cada coorte consiste em até 4 períodos. Os coortes são dosados em paralelo. Para cada coorte, até 2 opioides (fentanila IV, hidromorfona IV, morfina IV ou oxicodona oral), cada uma até duas intensidades de dose é administrada a fim de determinar uma dose de segurança e tolerada que induz a depressão respiratória. Em um coorte, as doses são aumentadas de baixa a alta para cada opioide. Há uma lavagem mínima de aproximadamente 24 horas entre as doses.

[0750] A parte 2 avaliou o efeito de buprenorfina transdérmica com a hidromorfona em depressão respiratória induzida por opioide.

[0751] Na parte 2a), 16 usuários saudáveis de opioide recreativo receberam buprenorfina transdérmica (Butrans® 20 mcg/h) ou emplastro de placebo (aplicado por ~4,5 dias) em um cruzamento duplo cego de 2 períodos não randomizados. Em cada período, 3 doses separadas de hidromorfona foram administradas em 48, 72 e 96 horas após a aplicação de emplastro:

[0752] A infusão IV de 1,5 mg de Hidromorfona (dividida em duas infusões)

- 0,625 mg de Hidromorfona, administrados por 10 minutos (dose de carregamento)
- 0,875 mg de Hidromorfona, administrados por 30 minutos (dose de manutenção)

[0753] A infusão IV de 3 mg de Hidromorfona (dividida em duas infusões)

- 1,25 mg de Hidromorfona, administrados em 10 minutos (dose de carregamento)
 - 1,75 mg de Hidromorfona, administrados por 30 minutos (dose de manutenção)
 - 3 mg de Hidromorfona repetidos conforme indicado acima.

[0754] Houve uma lavagem mínima de aproximadamente 24 horas entre as doses IV de hidromorfona. Há uma lavagem mínima de aproximadamente 36 horas entre aplicações de emplastro. O esquema de administração é resumido nas Figuras 33 A)-B).

[0755] Na parte 2b, 16 usuários saudáveis de opioide recreativo receberam buprenorfina transdérmicas ou emplastros de placebo em um projeto não randomizado e duplo cego. Um aumento de dose nominal de emplastro transdérmico planejada realizou O (placebo), 5, 10 e 15 mcg/h. O emplastro de placebo foi aplicado por 2 dias, os emplastros de buprenorfina foram aplicados por 4 dias. Essa sequência foi alterada para a última dose de buprenorfina. Com base na revisão de dados de doses anteriores, uma dose inferior de 2,5 mcg/h foi administrada. Durante cada aplicação de emplastro, duas doses de Hidromorfona IV de 3 mg foram infundidas separadas por 24 horas. Cada dose IV de hidromorfona foi dividida em duas infusões para um total de 3 mg:

- 1,25 mg de Hidromorfona, administrados em 10 minutos (dose de carregamento)
- 1,75 mg de Hidromorfona, administrados por 30 minutos (dose de manutenção)

[0756] O esquema de administração é resumido na Figura 37.

CRITÉRIOS PARA INCLUSÃO/EXCLUSÃO

[0757] Considera-se os indivíduos saudáveis masculinos e femininos com idade de 18 a 55 anos, inclusive, sem histórico médico

clisticamente significativo, adequados para participar desse estudo clínico pelo investigador.

TESTE, TRATAMENTO, DOSE E MODO DE ADMINISTRAÇÃO

- Citrato de fentanila (até 150 mcg), intravenosamente
- Cloridrato de hidromorfona (até 3 mg), intravenosamente
- IR de Oxicodona (até 40 mg), oral
- Sulfato de morfina (até 20 mg), intravenosamente
- Butrans® (até 20 mcg/hour), transdérmica

TRATAMENTO DE REFERÊNCIA, DOSE E MODO DE ADMINISTRAÇÃO

- Placebo, intravenosamente
- Emplastros de placebo, transdérmicos
- Placebo, oral

MEDICAÇÃO CONCOMITANTE

- Teste de desafio com Naloxona com HCl (pelo menos aproximadamente 12 horas antes da primeira administração de fármaco em estudo).
- O uso de outras medicações concomitantes durante este teste é desencorajado, salvo se necessário para tratar eventos adversos (AEs).

DURAÇÃO DE TRATAMENTO E DURAÇÃO DE ESTUDO

[0758] Os indivíduos são examinados não mais de 28 dias antes da verificação do Período 1 ou antes da fase de qualificação.

FASE DE QUALIFICAÇÃO

[0759] Um fármaco em estudo é administrado em cada período de acordo com a programação de randomização de estudo (se aplicável). Os indivíduos são confinados para a unidade no dia anterior ao primeiro fármaco em estudo aproximadamente 24 horas após a última dose de fármaco em estudo ou após a descontinuação precoce do estudo. Os

indivíduos podem receber alta após a Fase de Qualificação ou permanecem confinados na unidade até que a Fase de Tratamento. Os indivíduos que recebem alta após a Fase de Qualificação passam por procedimentos de fim de qualificação. Uma ligação telefônica de acompanhamento é feita para (ou recebida de) cada indivíduo de 7 a 10 dias após o fim de qualificação para indivíduos não iniciados no tratamento, ou após a retirada precoce do estudo, para avaliar eventos adversos (AEs) e medicações concomitantes tomadas desde a última visita de estudo.

FASE DE TRATAMENTO

[0760] O fármaco em estudo é administrado em cada período de acordo com a programação de randomização de estudo. Os indivíduos são confinados para a unidade que começa no dia anterior à administração de fármaco em estudo (Verificação) no período 1 até EOS (ou após a descontinuação precoce). Os indivíduos podem receber alta entre os períodos, mas repetirão procedimentos de verificação quando retornam às instalações.

[0761] Os indivíduos têm procedimentos de EOS conduzidos antes de receber alta do estudo em um momento em que quaisquer efeitos farmacológicos significativos foram resolvidos ou diminuídos a um nível clinicamente aceitável tendo em vista a PI ou pessoa responsável ou após a descontinuação precoce do estudo.

[0762] Uma ligação telefônica de acompanhamento é feita para (ou recebida de) cada indivíduo de 7 a 10 dias após EOS ou após a retirada precoce do estudo, para avaliar AEs e medicações concomitantes tomadas desde a última visita de estudo.

[0763] Duração total de estudo: Parte 1 - até aproximadamente 48 dias. Parte 2 - até aproximadamente 54 dias.

PROCEDIMENTOS DE ESTUDO

[0764] Os procedimentos de estudo e momentos são observados

na programação de atividades. AEs e medicações concomitantes são gravadas a partir do momento de consentimento informado.

FASE DE TRIAGEM

[0765] Os indivíduos são examinados em 28 dias de verificação, e isso inclui uma sessão de treinamento com a resposta ventilatória hipercápica (HCVR). Isso pode ser feito como parte de triagem ou procedimentos de parte de admissão no dia 1 ou em ambos.

FASE DE QUALIFICAÇÃO (SE APLICÁVEL)

[0766] A qualificação (se aplicável) não será exigida se um indivíduo já tiver se qualificado em uma Parte/Iteração anterior.

[0767] Verificação: Os indivíduos se registraram na unidade no dia anterior à dosagem do período 1.

[0768] Os indivíduos recebem um teste de desafio de naloxona com HCl e uma avaliação com o uso de OOWS de pelo menos aproximadamente 12 horas antes à primeira administração de fármaco em estudo para confirmar que os indivíduos que não são dependentes de opioide.

[0769] Os indivíduos são administrados fármaco em estudo de acordo com a programação de randomização em momentos específicos. Em momentos específicos, o monitoramento para depressão respiratória (CO_2 e HCVR transcutâneos) é conduzida com oxigênio suplementar.

FASE DE TRATAMENTO

[0770] **Verificação:** Os indivíduos se registraram na unidade no dia anterior à dosagem do período 1. Se ainda não foi realizado na Fase de Qualificação, um teste de desafio de naloxona com HCl e uma avaliação com o uso de OOWS é realizado pelo menos aproximadamente 12 horas antes da primeira administração de fármaco em estudo para confirmar que os indivíduos não são dependentes de opioide.

[0771] **Tratamento:** Os indivíduos são administrados fármaco em

estudo de acordo com a programação de randomização em momentos específicos. Em momentos específicos, o monitoramento para depressão respiratória (CO_2 e HCVR transcutâneos) é conduzida com oxigênio suplementar. **Fim do estudo (EOS):** Os indivíduos têm procedimentos de EOS realizados antes de receberem alta do estudo em um momento em que quaisquer efeitos farmacológicos significativos têm resolvido ou diminuídos a um nível clinicamente aceitável tendo em vista a PI ou pessoa responsável ou após a descontinuação precoce do estudo.

[0772] **Acompanhamento:** Uma ligação telefônica de acompanhamento é feita para (ou recebida de) cada indivíduo de 7 a 10 dias após EOS ou após a retirada precoce do estudo, para avaliar AEs e medicações concomitantes tomadas desde a última visita de estudo.

CRITÉRIOS E MÉTODOS PARA AVALIAÇÃO

FARMACODINÂMICA

RESPOSTA VENTILATÓRIA HIPERCÁPNICA (HCVR)

[0773] A HCVR é calculada como a alteração na ventilação de minuto (volume inspiratório por vezes a frequência de respiração, em um quilograma por base) por aumento de mm Hg em pCO_2 . Esses valores são determinados durante um estado estacionário na condição de linha de base (nenhum aumento na respiração de CO_2 de normalmente) e durante a respiração de CO_2 adicionado. A HCVR é uma medida direta de impulso respiratório mediado pelos quimiorreceptores centrais.

IMPULSO RESPIRATÓRIO

[0774] A avaliação de impulso respiratório é feita por comparação da resposta ventilatória à hipercapnia com o uso de ventilação de minuto e pré-dose de CO_2 (ET CO_2) expirado e após o tratamento com fármaco em estudo. A HCVR é calculada pelo coeficiente angular da relação de ventilação de minuto e PETCO_2 (LPM/ mm Hg CO_2). A HCVR é linear na

faixa de CO₂ estudada com este protocolo; por conseguinte, a abordagem padrão deve medir a ventilação em 2 níveis de estado estacionário de CO₂ (um ar ambiente ou em CO₂ de linha de base e um com CO₂) adicionado e calcula a HCVR nessa base. CO₂ (PCO₂)

2) Transcutâneo

[0775] O CO₂ transcutâneo é uma medida importante de impulso respiratório e indicador de depressão respiratória induzida por opioide. Espera-se que o monitoramento de PCO₂ transcutâneo após a administração de fármaco seja altamente preditiva de uma diminuição de intensidade da HCVR.

EFEITOS SEDATIVOS SUBJETIVOS

- VAS de Sonolência/Prontidão (Emín)

EFEITOS SUBJETIVOS DE FALTA DE AR

- VAS de Dispneia (Emáx)

MEDIÇÕES DE CONCENTRAÇÃO DE FÁRMACO

[0776] As amostras sanguíneas para determinar concentrações plasmáticas de opioides e buprenorfina, conforme aplicável, são obtidas para cada indivíduo durante cada administração de fármaco em estudo conforme especificado na programação de atividades.

[0777] A temporização de desenhos de PK é ajustada se indicado.

POPULAÇÕES DE ANÁLISE

[0778] População matriculada: todos os indivíduos que fornecem consentimento informado.

[0779] População de segurança randomizada: todos os indivíduos que são randomizados e recebem fármaco em estudo.

[0780] População de análise completa: todos os indivíduos que são randomizados recebem fármaco em estudo e têm pelo menos 1 medições farmacodinâmicas (PD) válidas.

METODOLOGIA BIOANALÍTICA

[0781] As concentrações plasmáticas de opioides e buprenorfina

são quantificadas por um método bioanalítico validado.

SEGURANÇA

[0782] A segurança é avaliada com o uso de AEs gravados, resultados de teste de laboratório clínico, sinais vitais, SpO₂, exames físicos e ECGs convencionais de 12 derivações.

DEPRESSÃO RESPIRATÓRIA: ESTUDO DE DESAFIO COM CO₂ (PARTE 2a)

[0783] Um estudo da parte 2a) com o uso de hidromorfona (Hidromorfona IV), e Hidromorfona IV combinada com TDS (sistema de entrega transdérmica) de Buprenorfina foi conduzida. As vistas esquemáticas da parte 2a) projetada estão presentes nas Figuras 33 A)-B), que mostraram concentrações constantes de Hidromorfona & Buprenorfina durante as medições de HCVR.

[0784] Uma ventilação de minuto de amostra (volume inspiratório por vezes a frequência de respiração, em um quilograma por base) por aumento de mm Hg em pCO₂ em um indivíduo sem opioide foi medida. Um coeficiente angular de HCVR foi calculado conforme a seguir:

$$\text{Coeficiente angular de HCVR} = \frac{\text{Alteração na Ventilação (y)}}{\text{Alteração em ET CO}_2\text{ (x)}} = \frac{(24,5 - 8,0)}{(47 - 37)} = 1,65 \text{ (l/min/mmHg)}$$

[0785] Uma ventilação de minuto de amostra (volume inspiratório por vezes a frequência de respiração, em um quilograma por base) por aumento de mm Hg em pCO₂ em um indivíduo com 3,0 mg de hidromorfona IV (Hidromorfona) foi medida. Um coeficiente angular de HCVR foi calculado conforme a seguir:

$$\text{Coeficiente angular de HCVR} = \frac{\text{Alteração na Ventilação (y)}}{\text{Alteração em ET CO}_2\text{ (x)}} = \frac{(19 - 7,0)}{(53 - 40)} = 0,92 \text{ (l/min/mmHg)}$$

[0786] A Figura 34 mostra que a depressão respiratória induzida por opioide (OIRD) foi demonstrada para tratamentos de controle positivo (infusões de 1,5 mg e 3,0 mg de Hidromorfona) em comparação ao placebo:

37% para 1,5 mg de Hidromorfona IV apenas; e

49% para 3,0 mg de Hidromorfona IV apenas.

[0787] A Figura 34 mostra também que a OIRD foi demonstrada para Buprenorfina (Butrans®, 20 mcg/h) isolada. Os efeitos de OIRD após a adição de Buprenorfina (20 mcg/h) a 1,5 mg e 3,0 mg de Hidromorfona IV foram demonstrados na Figura 34.

[0788] As Figuras 35 e 36 apresentam as concentrações de hidromorfona (ng/ml) e buprenorfina (pg/ml) durante as medições de HCVR na parte 2a do Estudo).

PARTE 2b) DO ESTUDO

[0789] A parte 2b) do Estudo que usa infusões de Hidromorfona (3,0 mg, IV), e Hidromorfona (3,0 mg, IV) com doses de Buprenorfina aumentadas (BTDS, 0, 5, 10 e 15 mcg/h) foi conduzida. A vista esquemática da parte 2b) do projeto de estudo foi apresentada na Figura 37, com medições de HCVR conduzidas antes e durante as infusões IV e CPT após a medição de HCVR.

[0790] As Figuras 38 e 39 mostram as concentrações médias de Hidromorfona (ng/ml) e Buprenorfina (pg/ml) foram mantidas constante durante as avaliações de HCVR na parte 2b) do Estudo respectivamente.

[0791] A Figura 40 retrata as inclinações médias de HCVR normalizadas para o placebo, após a administração de Hidromorfona (3,0 mg, IV), BTDS (em doses de 2,5 mcg/h, 5 mcg/h e 10 mcg/h) e combinações de Hidromorfona e BTDS na parte 2b) do Estudo). Os resultados mostram que a Buprenorfina a 2,5 mcg/h reverteu o efeito de OIRD de Hidromorfona (3,0 mg, IV) em cerca de 1/3.

[0792] Os efeitos analgésicos de Hidromorfona (3,0 mg, IV), BTDS (em doses de 2,5 mcg/h, 5 mcg/h e 10 mcg/h), e combinações de Hidromorfona e BTDS em comparação ao placebo na parte 2b) do Estudo foram fornecidas na Figura 41. A dor, quantificada como AUC de VAS de Dor, foi medida a cada 15 s por 2 minutos no teste pressórico

ao frio. A Figura 41 mostra que a Hidromorfona (3,0 mg, IV) reduziu dor pressórico a frio, e a coadministração de Buprenorfina (em doses de 2,5, 5 & 10 mcg/h) não diminuiu (ou aumentou) os efeitos de analgesia de Hidromorfona.

REIVINDICAÇÕES

1. Forma de dosagem caracterizada pelo fato de que compreende

- (i) uma quantidade de oxicodona, e
- (ii) uma quantidade de buprenorfina,

em que, após administração de dose única, a forma de dosagem fornece num grupo de indivíduos uma razão entre a $C_{máx}$ média de buprenorfina e a $C_{máx}$ média de oxicodona de pelo menos cerca de 1:280.

2. Forma de dosagem, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que a razão entre a $C_{máx}$ média de buprenorfina e a $C_{máx}$ média de oxicodona é de cerca de 1:50 a cerca de 1:250.

3. Forma de dosagem, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que a razão entre a $C_{máx}$ média de buprenorfina e a $C_{máx}$ média de oxicodona é de cerca de 1:100 a cerca de 1:200.

4. Forma de dosagem, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizada pelo fato de que, após administração de dose única, a forma de dosagem fornece, ainda, no referido grupo de indivíduos, uma razão entre o $T_{máx}$ médio de buprenorfina e o $T_{máx}$ médio de oxicodona menor ou igual a cerca de 1,5:1.

5. Forma de dosagem, de acordo com a reivindicação 4, caracterizada pelo fato de que a razão entre o $T_{máx}$ médio de buprenorfina e o $T_{máx}$ médio de oxicodona é menor ou igual a cerca de 1:1.

6. Forma de dosagem, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizada pelo fato de que, após administração de dose única, a forma de dosagem fornece, ainda, no referido grupo de indivíduos, um $T_{máx}$ médio de buprenorfina que é anterior ao $T_{máx}$ médio de oxicodona.

7. Forma de dosagem, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, caracterizada pelo fato de que, após administração de dose única, a forma de dosagem fornece, ainda, no referido grupo de indivíduos, uma razão entre o $T_{máx}$ médio de buprenorfina e o $T_{máx}$ médio de oxicodona de cerca de 0,1:1 a cerca de 1:1 ou de cerca de 0,1:1 a cerca de 0,9:1.

8. Forma de dosagem, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, caracterizada pelo fato de que a forma de dosagem é uma forma de dosagem oral.

9. Forma de dosagem oral, de acordo com a reivindicação 8, caracterizada pelo fato de que a forma de dosagem compreende uma quantidade de oxicodona que é equimolar a de cerca de 5 mg a cerca de 50 mg de cloridrato de oxicodona ($Mw = 351,82$ g/mol).

10. Forma de dosagem oral, de acordo com a reivindicação 8, caracterizada pelo fato de que a forma de dosagem compreende uma quantidade de oxicodona que é equimolar a cerca de 40 mg de cloridrato de oxicodona ($Mw = 351,82$ g/mol), e uma quantidade de buprenorfina que é equimolar a de cerca de 1 mg a cerca de 6 mg de base de buprenorfina ($Mw = 467,64$ g/mol).

11. Forma de dosagem, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 10, caracterizada pelo fato de que a oxicodona é cloridrato de oxicodona e a buprenorfina é cloridrato de buprenorfina.

12. Forma de dosagem, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 11, caracterizada pelo fato de que a forma de dosagem compreende a referida quantidade de buprenorfina na forma de liberação imediata.

13. Forma de dosagem, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 12, caracterizada pelo fato de que a forma de dosagem compreende a referida quantidade de oxicodona na forma de liberação imediata e a dita quantidade de buprenorfina na forma de

liberação imediata.

14. Método para tratar dor caracterizado pelo fato de que compreende uma administração concomitante a um paciente que precisa do mesmo de

- (i) uma quantidade de oxicodona e
- (ii) uma quantidade de buprenorfina,

em que a referida administração concomitante fornece, num grupo de indivíduos, uma razão entre a $C_{máx}$ média de buprenorfina e a $C_{máx}$ média de oxicodona de pelo menos cerca de 1:280 após administração de dose única.

15. Método, de acordo com a reivindicação 14, caracterizado pelo fato de que a razão entre a $C_{máx}$ média de buprenorfina e a $C_{máx}$ média de oxicodona é de cerca de 1:50 a cerca de 1:250.

16. Método, de acordo com a reivindicação 14, caracterizado pelo fato de que a razão entre a $C_{máx}$ média de buprenorfina e a $C_{máx}$ média de oxicodona é de cerca de 1:100 a cerca de 1:200.

17. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 14 a 16, caracterizado pelo fato de que a referida administração concomitante fornece, ainda, no referido grupo de indivíduos, uma razão entre o $T_{máx}$ médio de buprenorfina e o $T_{máx}$ médio de oxicodona menor ou igual a cerca de 1,5:1 após administração de dose única.

18. Método, de acordo com a reivindicação 17, caracterizado pelo fato de que a razão entre o $T_{máx}$ médio de buprenorfina e o $T_{máx}$ médio de oxicodona é menor ou igual a cerca de 1:1.

19. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 14 a 16, caracterizado pelo fato de que a referida administração concomitante fornece, ainda, no referido grupo de indivíduos, um $T_{máx}$ médio de buprenorfina que é anterior ao $T_{máx}$ médio de oxicodona após administração de dose única.

20. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações

14 a 19, caracterizado pelo fato de que a referida administração concomitante fornece, ainda, no referido grupo de indivíduos, uma razão entre o $T_{máx}$ médio de buprenorfina e o $T_{máx}$ médio de oxicodona de cerca de 0,1:1 a cerca de 1:1 ou de cerca de 0,1:1 a cerca de 0,9:1 após administração de dose única.

21. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 14 a 20, caracterizado pelo fato de que o método fornece uma prevenção ou redução de uma resposta farmacodinâmica adversa de oxicodona.

22. Método, de acordo com a reivindicação 21, caracterizado pelo fato de que a resposta farmacodinâmica adversa é selecionada a partir do grupo que consiste em euforia, sensação extrema de bem-estar, disfunção intestinal, náusea, vômito, sonolência, tontura, dor de cabeça, boca seca, sedação, suadouro, astenia, hipotensão, disforia, delírio, miose, prurido, urticaria, retenção urinária, hiperalgésia, alodinia, dependência física e tolerância, de preferência, em que a resposta farmacodinâmica adversa é selecionada a partir do grupo que consiste em euforia, sensação extrema de bem-estar e disfunção intestinal.

23. Método, de acordo com a reivindicação 21, caracterizado pelo fato de que a resposta farmacodinâmica adversa é sensação extrema de bem-estar.

24. Método, de acordo com a reivindicação 23, caracterizado pelo fato de que o $E_{máx}$ médio de 'VAS de sensação extrema de bem-estar' é reduzido em pelo menos 15%, quando medido num estudo de comparação.

25. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 14 a 24, caracterizado pelo fato de que o método fornece uma prevenção ou redução de sensação de euforia de oxicodona.

26. Método, de acordo com a reivindicação 25, caracterizado

pelo fato de que o $E_{máx}$ médio de 'VAS de sensação de euforia no momento' é reduzido em pelo menos 15%, quando medido num estudo de comparação.

27. Método, de acordo com a reivindicação 25, caracterizado pelo fato de que o $E_{máx}$ médio de 'VAS de sensação de euforia global' é reduzido em pelo menos 15%, quando medido num estudo de comparação.

28. Método, de acordo com a reivindicação 25, caracterizado pelo fato de que o $E_{máx}$ médio de 'VAS de tomada de fármaco novamente' é reduzido em pelo menos 15%, quando medido num estudo de comparação.

29. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 14 a 28, caracterizado pelo fato de que o método fornece um efeito analgésico que não é substancialmente reduzido quando medido num estudo de comparação.

30. Método, de acordo com a reivindicação 29, caracterizado pelo fato de que a 'VAS de pontuação de dor fria' média medida num teste pressórico ao frio em 1, 2, 3 e 4 horas após a administração não aumenta mais de 10% em comparação com um método comparativo de tratamento quando medida num estudo de comparação.

31. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 14 a 30, caracterizado pelo fato de que o método previne ou reduz a formação de vício, a ocorrência de abuso de drogas ou a ocorrência de uso de droga recreativa.

32. Método para tratar dor caracterizado pelo fato de que compreende uma administração concomitante a um paciente que precisa do mesmo de

- (i) uma quantidade de oxicodona e
 - (ii) uma quantidade de buprenorfina,
- em que o $E_{máx}$ médio de 'VAS de sensação extrema de bem-

'estar' é reduzido em pelo menos 15%, quando medido num estudo de comparação, e/ou

em que o $E_{máx}$ médio de 'VAS de sensação de euforia no momento' é reduzido em pelo menos 15%, quando medido num estudo de comparação, e/ou

em que o $E_{máx}$ médio de 'VAS de sensação de euforia global' é reduzido em pelo menos 15%, quando medido num estudo de comparação, e/ou

em que o $E_{máx}$ médio de 'VAS de tomada de fármaco novamente' é reduzido em pelo menos 15%, quando medido num estudo de comparação, e/ou

em que a 'VAS de pontuação de dor fria' média medida num teste pressórico ao frio em 1, 2, 3 e 4 horas após a administração não aumenta mais de 10% em comparação com um método comparativo de tratamento quando medida num estudo de comparação.

33. Método para tratar dor caracterizado pelo fato de que compreende uma administração concomitante a um paciente que precisa do mesmo de

- (i) uma quantidade de oxicodona e
- (ii) uma quantidade de buprenorfina,

em que o $E_{máx}$ médio de 'VAS de sensação extrema de bem-estar' é reduzido em pelo menos 35%, quando medido num estudo de comparação, e/ou

em que o $E_{máx}$ médio de 'VAS de sensação de euforia no momento' é reduzido em pelo menos 30%, quando medido num estudo de comparação, e/ou

em que o $E_{máx}$ médio de 'VAS de sensação de euforia global' é reduzido em pelo menos 30%, quando medido num estudo de comparação, e/ou

em que o $E_{máx}$ médio de 'VAS de tomada de fármaco

novamente' é reduzido em pelo menos 30%, quando medido num estudo de comparação, e/ou

em que a 'VAS de pontuação de dor fria' média medida num teste pressórico ao frio em 1, 2, 3 e 4 horas após a administração não aumenta mais de 10% em comparação com um método comparativo de tratamento quando medida num estudo de comparação.

34. Forma de dosagem oral caracterizada pelo fato de que compreende

- (i) uma quantidade de oxicodona e
- (ii) uma quantidade de buprenorfina,

em que a razão ponderal entre a quantidade de buprenorfina e a quantidade de oxicodona é maior que 1:40 calculada com a quantidade de buprenorfina na forma de dosagem expressa como a quantidade equimolar de base de buprenorfina ($Mw = 467,64\text{ g/mol}$) em mg, e a quantidade de oxicodona na forma de dosagem expressa como a quantidade equimolar de cloridrato de oxicodona ($Mw = 351,82\text{ g/mol}$) em mg.

35. Método para tratar dor caracterizado pelo fato de que compreende administrar a um paciente que precisa do mesmo

(i) uma quantidade eficaz de hidromorfona durante um período de administração 1 a uma taxa de entrada média (em mg/h) de hidromorfona durante o referido período de administração 1, em que a referida taxa de entrada média de hidromorfona é expressa como a quantidade equimolar de base livre de hidromorfona administrada durante o referido período de administração 1 dividida pela duração do referido período de administração 1 e

(ii) outra quantidade eficaz de buprenorfina durante um período de administração 2 a uma taxa de entrada média (em mg/h) de buprenorfina durante o referido período de administração 2, em que a referida taxa de entrada média de buprenorfina é expressa como a

quantidade equimolar de base livre de hidromorfona administrada durante o referido período de administração 2 dividida pela duração do referido período de administração 2,

em que o período de administração 1 e o período de administração 2 se sobrepõem em pelo menos 75%, e em que a razão entre a dita taxa de entrada média de buprenorfina e a referida taxa de entrada média de hidromorfona é de cerca de 1:8000 a cerca de 1:100.

36. Método, de acordo com a reivindicação 35, caracterizado pelo fato de que o período de administração 1 e o período de administração 2 se sobrepõem em pelo menos 90%.

37. Método, de acordo com a reivindicação 35, caracterizado pelo fato de que o período de administração 1 e o período de administração 2 se sobrepõem em 95% a 100%.

38. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 35 a 37, caracterizado pelo fato de que hidromorfona e buprenorfina são administradas pela mesma via de administração.

39. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 35 a 37, caracterizado pelo fato de que hidromorfona e buprenorfina são administradas por vias de administração diferentes.

40. Método, de acordo com a reivindicação 38 ou 39, caracterizado pelo fato de que as vias de administração são selecionadas a partir do grupo que consiste em administração intravenosa, administração intramuscular, administração subcutânea, administração sublingual, administração bucal, administração subdérmica e administração transdérmica.

41. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 35 a 40, caracterizado pelo fato de que hidromorfona e buprenorfina são administradas numa forma de dosagem independentemente selecionada dentre uma composição intravenosa, uma composição intramuscular, uma composição subcutânea, uma composição

sublingual, uma composição bucal, um implante subdérmico ou um sistema terapêutico transdérmico.

42. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 35 a 38, caracterizado pelo fato de que hidromorfona e buprenorfina são administradas pela mesma via de administração, selecionada a partir do grupo que consiste em administração intravenosa, administração intramuscular e administração subcutânea.

43. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 35 a 38, caracterizado pelo fato de que hidromorfona e buprenorfina são administradas numa forma de dosagem que compreende hidromorfona e buprenorfina e a forma de dosagem é selecionada dentre uma composição intravenosa, uma composição intramuscular e uma composição subcutânea.

44. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 35 a 41, caracterizado pelo fato de que buprenorfina é administrada por administração transdérmica e o período de administração 2 é de 1 dia a 7 dias.

45. Método, de acordo com a reivindicação 44, caracterizado pelo fato de que o período de administração 2 é selecionado dentre 1 dia, 3 dias, 3,5 dias e 7 dias.

46. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 35 a 41, caracterizado pelo fato de que buprenorfina é administrada por administração subdérmica e o período de administração 2 é de 1 mês a 1 ano, ou de 1 mês a 4 meses, ou de 1 mês a 3 meses.

47. Método, de acordo com a reivindicação 46, caracterizado pelo fato de que o período de administração 2 é selecionado dentre 1 mês, 2 meses, 3 meses, 4 meses e 6 meses.

48. Método, de acordo com a reivindicação 42, caracterizado pelo fato de que hidromorfona e buprenorfina são administradas por meio de infusão intravenosa.

49. Método, de acordo com a reivindicação 42 ou 43, caracterizado pelo fato de que hidromorfona e buprenorfina são administradas por meio de infusão intravenosa de uma composição intravenosa que compreende tanto hidromorfona quanto buprenorfina.

50. Método, de acordo com a reivindicação 48 ou 49, caracterizado pelo fato de que o período de administração 1 e o período de administração 2 são selecionados dentre de cerca de 15 minutos a cerca de 24 horas, ou de cerca de 15 minutos a cerca de 12 horas, ou de cerca de 30 minutos a cerca de 6 horas, ou de cerca de 30 minutos a cerca de 3 horas.

51. Método, de acordo com a reivindicação 50, caracterizado pelo fato de que o período de administração 1 e o período de administração 2 são selecionados dentre de cerca de 30 minutes a cerca de 2 horas ou cerca de 1 hora.

52. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 35 a 51, caracterizado pelo fato de que hidromorfona é administrada a uma taxa de cerca de 1 mg/h a cerca de 10 mg/h.

53. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 35 a 52, caracterizado pelo fato de que, após uma administração de dose única, buprenorfina e hidromorfona, cada uma, fornecem uma $C_{máx}$ média ou uma C_{av} média, e a razão entre a $C_{máx}$ média ou a C_{av} média de buprenorfina e a $C_{máx}$ média ou a C_{av} média de hidromorfona é de cerca de 0,001 a cerca de 0,006.

54. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 35 a 53, caracterizado pelo fato de que a toxicidade é reduzida.

55. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 35 a 54, caracterizado pelo fato de que pelo menos um efeito colateral selecionado a partir do grupo que consiste em depressão respiratória, sensação de euforia, sedação e disfunção intestinal é reduzido.

56. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações

35 a 55, caracterizado pelo fato de que a depressão respiratória é reduzida.

57. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 35 a 56, caracterizado pelo fato de que a sensação de euforia é reduzida.

58. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 35 a 57, caracterizado pelo fato de que a sedação é reduzida.

59. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 35 a 58, caracterizado pelo fato de que a disfunção intestinal é reduzida.

60. Composição farmacêutica adequada para tratar doença caracterizada pelo fato de que compreende hidromorfona e buprenorfina, em que

(i) uma quantidade eficaz de hidromorfona é administrada durante um período de administração a uma taxa de entrada média (em mg/h) de hidromorfona durante o referido período de administração, em que a referida taxa de entrada média de hidromorfona é expressa como a quantidade equimolar de base livre de hidromorfona administrada durante o referido período de administração dividida pela duração do referido período de administração e

(ii) outra quantidade eficaz de buprenorfina é administrada durante o mesmo período de administração a uma taxa de entrada média (em mg/h) de buprenorfina durante o referido período de administração, em que a dita taxa de entrada média de buprenorfina é expressa como a quantidade equimolar de base livre de buprenorfina administrada durante o referido período de administração dividida pela duração do referido período de administração, em que a razão entre a referida taxa de entrada média de buprenorfina e a referida taxa de entrada média de hidromorfona é de cerca de 1:8000 a cerca de 1:100.

61. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 60, caracterizada pelo fato de que está na forma de uma

composição intravenosa, uma composição intramuscular e uma composição subcutânea.

62. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 60, caracterizada pelo fato de que está na forma de uma composição intravenosa.

63. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 60, caracterizada pelo fato de que hidromorfona é administrada a uma taxa de entrada média de cerca de 1 mg/h a cerca de 10 mg/h.

64. Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 60 a 63, caracterizada pelo fato de que é para uso nm método para tratar dor.

65. Uso da composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 60 a 63, caracterizado pelo fato de que é na fabricação de um medicamento para o tratamento de dor.

66. Método para tratar dor caracterizado pelo fato de que compreende administrar a um paciente que precisa do mesmo

(i) uma quantidade eficaz de fentanila durante um período de administração 1 a uma taxa de entrada média (em mg/h) de fentanila durante o referido período de administração 1, em que a referida taxa de entrada média de fentanila é expressa como a quantidade equimolar de base livre de fentanila administrada durante o referido período de administração 1 dividida pela duração do referido período de administração 1 e

(ii) outra quantidade eficaz de buprenorfina durante um período de administração 2 a uma taxa de entrada média (em mg/h) de buprenorfina durante o referido período de administração 2, em que a referida taxa de entrada média de buprenorfina é expressa como a quantidade equimolar de base livre de buprenorfina administrada durante o referido período de administração 2 dividida pela duração do

referido período de administração 2, em que o período de administração 1 e o período de administração 2 se sobrepõem em pelo menos 75%, e em que a razão entre a referida taxa de entrada média de buprenorfina e a referida taxa de entrada média de fentanila é de cerca de 1:80 a cerca de 1:0,5.

67. Método, de acordo com a reivindicação 66, caracterizado pelo fato de que o período de administração 1 e o período de administração 2 se sobrepõem em pelo menos 90%.

68. Método, de acordo com a reivindicação 66, caracterizado pelo fato de que o período de administração 1 e o período de administração 2 se sobrepõem em 95% a 100%.

69. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 66 a 68, caracterizado pelo fato de que fentanila e buprenorfina são administradas pela mesma via de administração.

70. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 66a 68, caracterizado pelo fato de que fentanila e buprenorfina são administradas por vias de administração diferentes.

71. Método, de acordo com a reivindicação 69 ou 70, caracterizado pelo fato de que as vias de administração são selecionadas a partir do grupo que consiste em administração intravenosa, administração intramuscular, administração subcutânea, administração sublingual, administração bucal, administração subdérmica e administração transdérmica.

72. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 66 a 71, caracterizado pelo fato de que fentanila e buprenorfina são administradas numa forma de dosagem independentemente selecionada dentre uma composição intravenosa, uma composição intramuscular, uma composição subcutânea, uma composição sublingual, uma composição bucal, um implante subdérmico ou um sistema terapêutico transdérmico.

73. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 66 a 69, caracterizado pelo fato de que fentanila e buprenorfina são administradas pela mesma via de administração, selecionada a partir do grupo que consiste em administração intravenosa, administração subdérmica e administração transdérmica.

74. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 66 a 69, caracterizado pelo fato de que fentanila e buprenorfina são administradas numa forma de dosagem que compreende fentanila e buprenorfina e a forma de dosagem é selecionada dentre uma composição intravenosa, um sistema implantável subdérmico ou um sistema terapêutico transdérmico.

75. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 66 a 72, caracterizado pelo fato de que buprenorfina é administrada por administração transdérmica e o período de administração 2 é de 1 dia a 7 dias.

76. Método, de acordo com a reivindicação 75, caracterizado pelo fato de que o período de administração 2 é selecionado dentre 1 dia, 3 dias, 3,5 dias e 7 dias.

77. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 66 a 72, caracterizado pelo fato de que buprenorfina é administrada por administração subdérmica e o período de administração 2 é de cerca de 1 mês a cerca de 1 ano, ou de cerca de 1 mês a cerca de 4 meses, ou de cerca de 1 mês a cerca de 3 meses.

78. Método, de acordo com a reivindicação 77, caracterizado pelo fato de que o período de administração 2 é selecionado dentre 1 mês, 2 meses, 3 meses, 4 meses e 6 meses.

79. Método, de acordo com a reivindicação 73, caracterizado pelo fato de que fentanila e buprenorfina são administradas por meio de administração transdérmica.

80. Método, de acordo com a reivindicação 73 ou 74,

caracterizado pelo fato de que fentanila e buprenorfina são administradas por meio de administração transdérmica de um sistema terapêutico transdérmico que compreende tanto fentanila quanto buprenorfina.

81. Método, de acordo com a reivindicação 79 ou 80, caracterizado pelo fato de que o período de administração 1 e o período de administração 2 são selecionados dentre de cerca de 1 dia a cerca de 7 dias, ou de cerca de 1 dia a cerca de 3 dias.

82. Método, de acordo com a reivindicação 81, caracterizado pelo fato de que o período de administração 1 e o período de administração 2 são selecionados dentre 1 dia, 3 dias, 3,5 dias e 7 dias.

83. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 66 a 82, caracterizado pelo fato de que fentanila é administrada a uma taxa de cerca de 12,5 µg/h, 25 µg/h, 50 µg/h, 75 µg/h, 100 µg/h, 150 µg/h ou 200 µg/h.

84. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 66 a 83, caracterizado pelo fato de que, após uma administração de dose única, buprenorfina e fentanila, cada uma, fornecem uma $C_{máx}$ média ou uma C_{av} média, e a razão entre a $C_{máx}$ média ou a C_{av} média de buprenorfina e a $C_{máx}$ média ou a C_{av} média de fentanila é de cerca de 0,02 a cerca de 0,3, ou de 0,02 a cerca de 0,2.

85. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 66 a 84, caracterizado pelo fato de que a toxicidade é reduzida.

86. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 66 a 85, caracterizado pelo fato de que pelo menos um efeito colateral selecionado a partir do grupo que consiste em depressão respiratória, sensação de euforia, sedação e disfunção intestinal é reduzido.

87. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 66 a 86, caracterizado pelo fato de que a depressão respiratória é reduzida.

88. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 66 a 87, caracterizado pelo fato de que a sensação de euforia é reduzida.

89. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 66 a 88, caracterizado pelo fato de que a sedação é reduzida.

90. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 66 a 89, caracterizado pelo fato de que a disfunção intestinal é reduzida.

91. Composição farmacêutica adequada para tratar doença caracterizada pelo fato de que compreende fentanila e buprenorfina, em que

(i) uma quantidade eficaz de fentanila é administrada durante um período de administração a uma taxa de entrada média de fentanila durante o referido período de administração (em mg/h), em que a referida taxa de entrada média de fentanila é expressa como a quantidade equimolar de base livre de fentanila administrada durante o referido período de administração dividida pela duração do referido período de administração, e

(ii) outra quantidade eficaz de buprenorfina é administrada durante o mesmo período de administração a uma taxa de entrada média de buprenorfina durante o referido período de administração (em mg/h), em que a referida taxa de entrada média de buprenorfina é expressa como a quantidade equimolar de base livre de buprenorfina administrada durante o referido período de administração dividida pela duração do referido período de administração,

em que a razão entre a referida taxa de entrada média de buprenorfina e a referida taxa de entrada média de fentanila é de cerca de 1:80 a cerca de 1:0,5.

92. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 91, caracterizada pelo fato de que está na forma de uma composição intravenosa, uma composição intramuscular, uma

composição subcutânea, uma composição sublingual, um sistema implantável subdérmico ou um sistema terapêutico transdérmico.

93. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 91, caracterizada pelo fato de que está na forma de um sistema terapêutico transdérmico.

94. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 91, caracterizada pelo fato de que fentanila é administrada a uma taxa de entrada média de cerca de 12,5 µg/h, 25 µg/h, 50 µg/h, 75 µg/h, 100 µg/h, 150 µg/h ou 200 µg/h.

95. Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 91 a 94, caracterizada pelo fato de que é para uso num método para tratar dor.

96. Uso da composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 91 a 94, caracterizado pelo fato de que é na fabricação de um medicamento para o tratamento de dor.

97. Método para tratar dor caracterizado pelo fato de que compreende administrar a um paciente que precisa do mesmo

(i) uma quantidade eficaz de um opioide selecionado a partir do grupo que consiste em fentanila, oxicodona, oximorfona, hidrocodona, hidromorfona e morfina durante um período de administração 1 a uma taxa de entrada média (em mg/h) do opioide durante o referido período de administração 1, em que a referida taxa de entrada média do opioide é expressa como a quantidade equimolar de sua forma de base livre administrada durante o referido período de administração 1 dividida pela duração do referido período de administração 1, e

(ii) outra quantidade eficaz de buprenorfina durante um período de administração 2 a uma taxa de entrada média (em mg/h) de buprenorfina durante o referido período de administração 2, em que a referida taxa de entrada média de buprenorfina é expressa como a

quantidade equimolar de base livre de hidromorfona administrada durante o referido período de administração 2 dividida pela duração do referido período de administração 2,

em que o período de administração 1 e o período de administração 2 se sobrepõem em pelo menos 75%.

98. Método, de acordo com a reivindicação 97, caracterizado pelo fato de que buprenorfina é administrada por uma administração subdérmica ou uma administração transdérmica

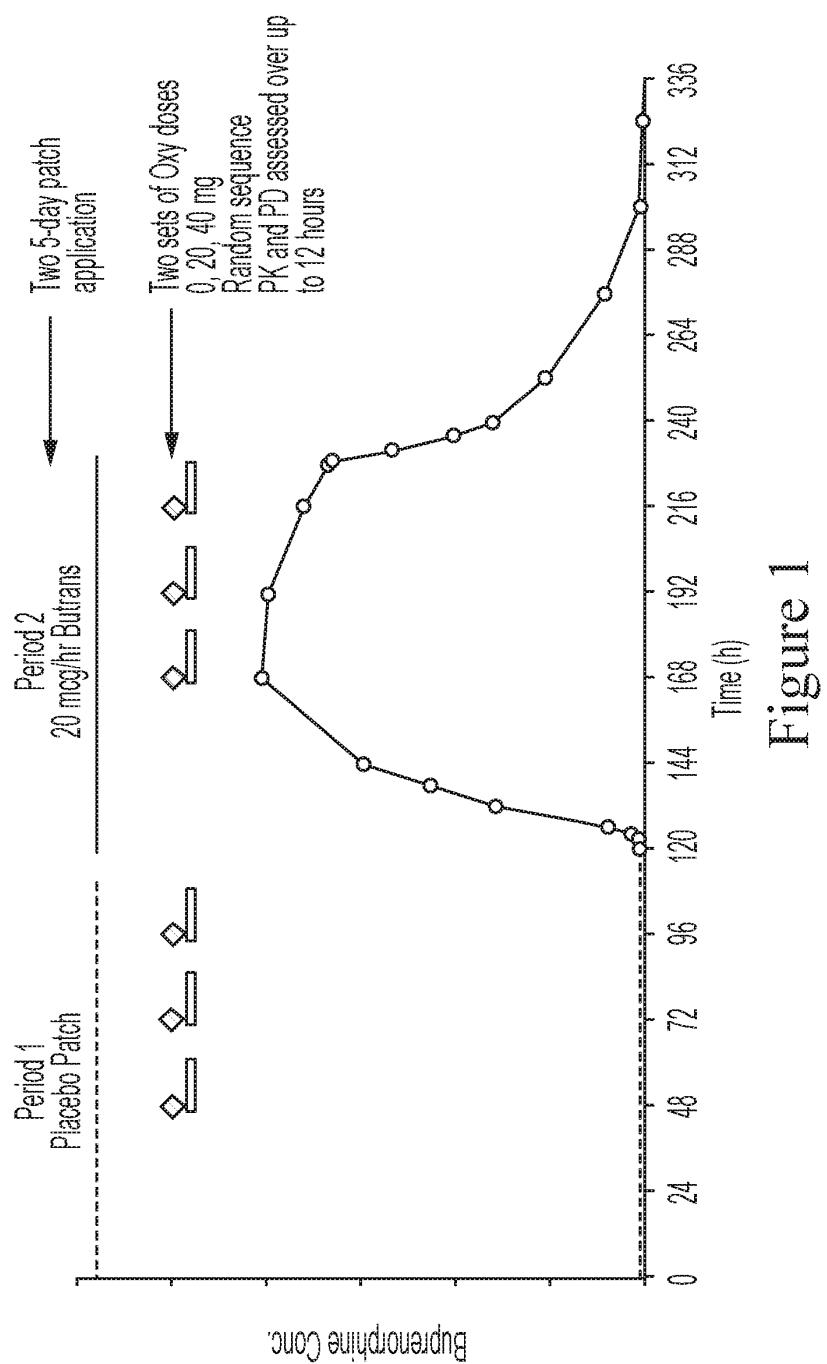


Figure 1

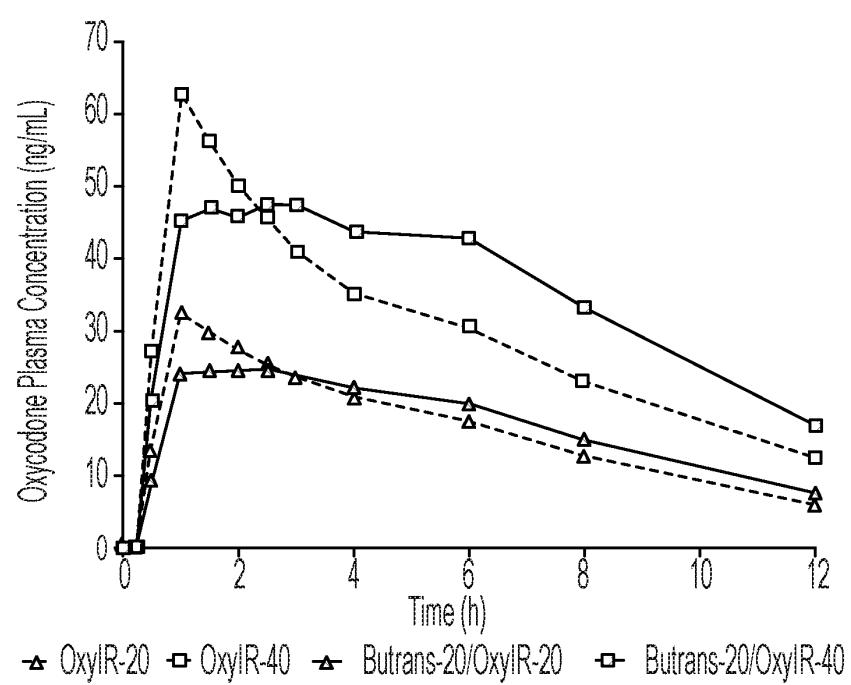


Figure 2

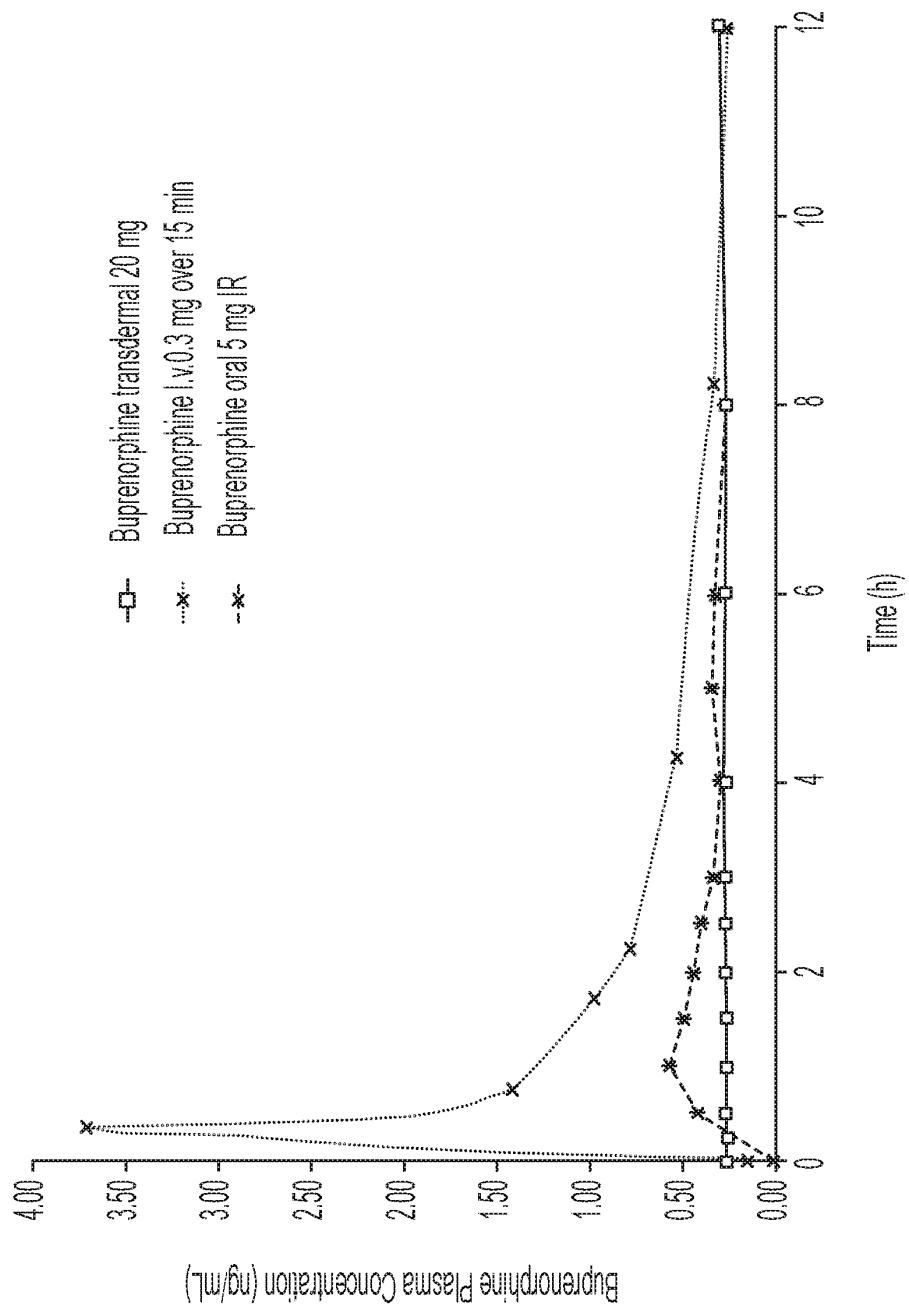


Figure 3

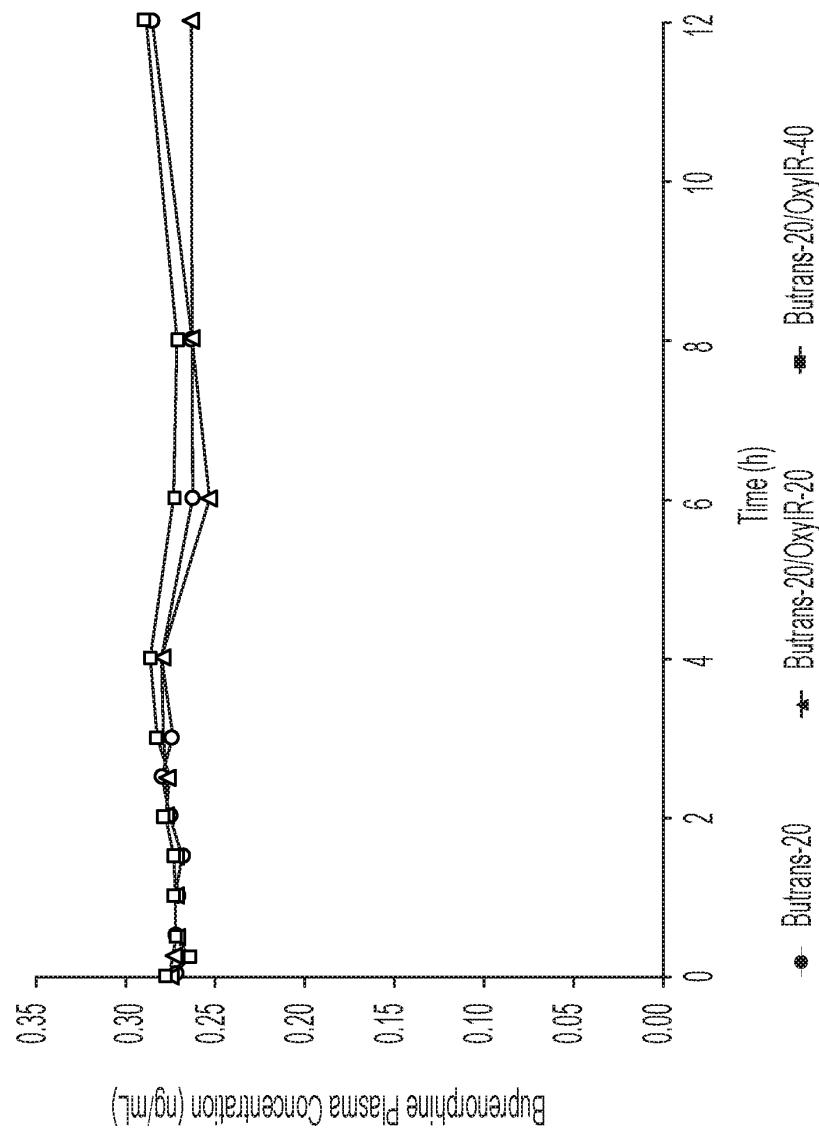


Figure 4

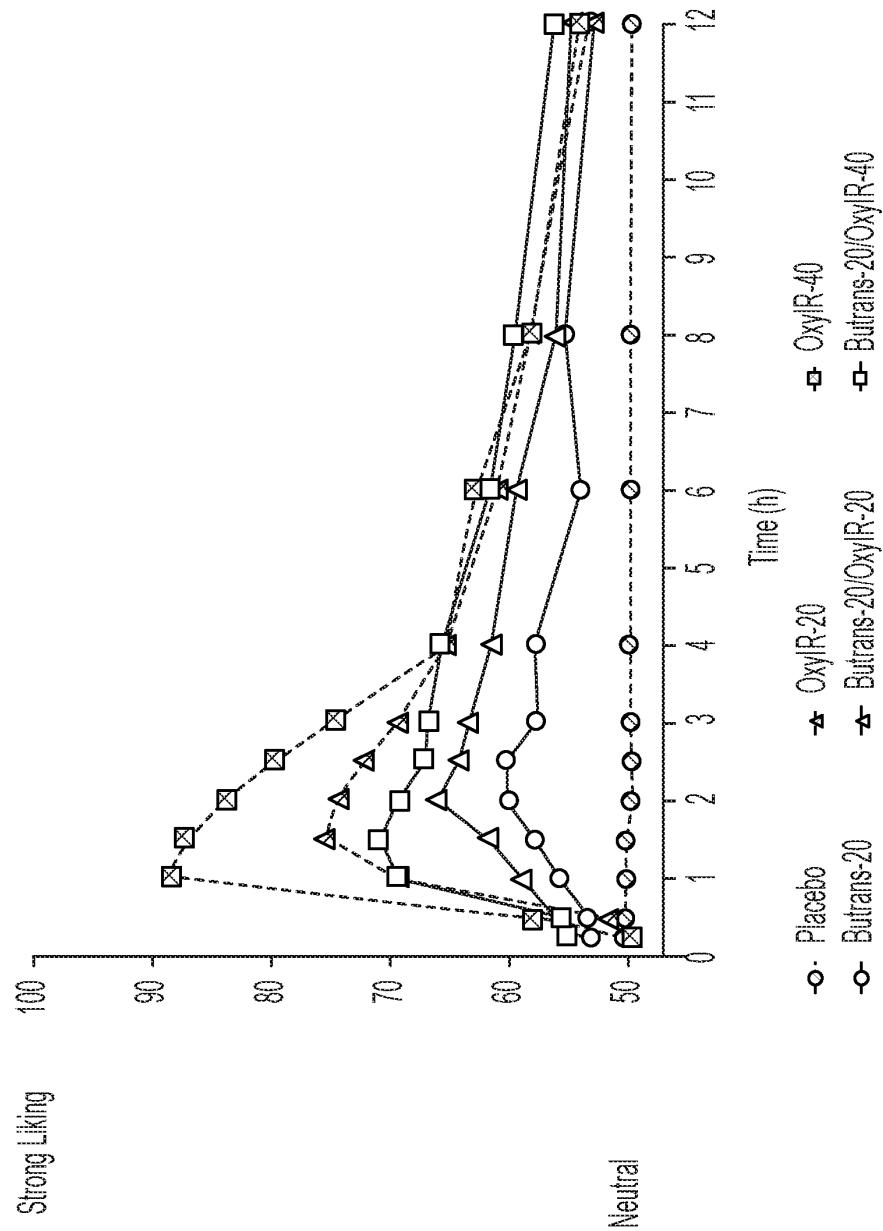


Figure 5

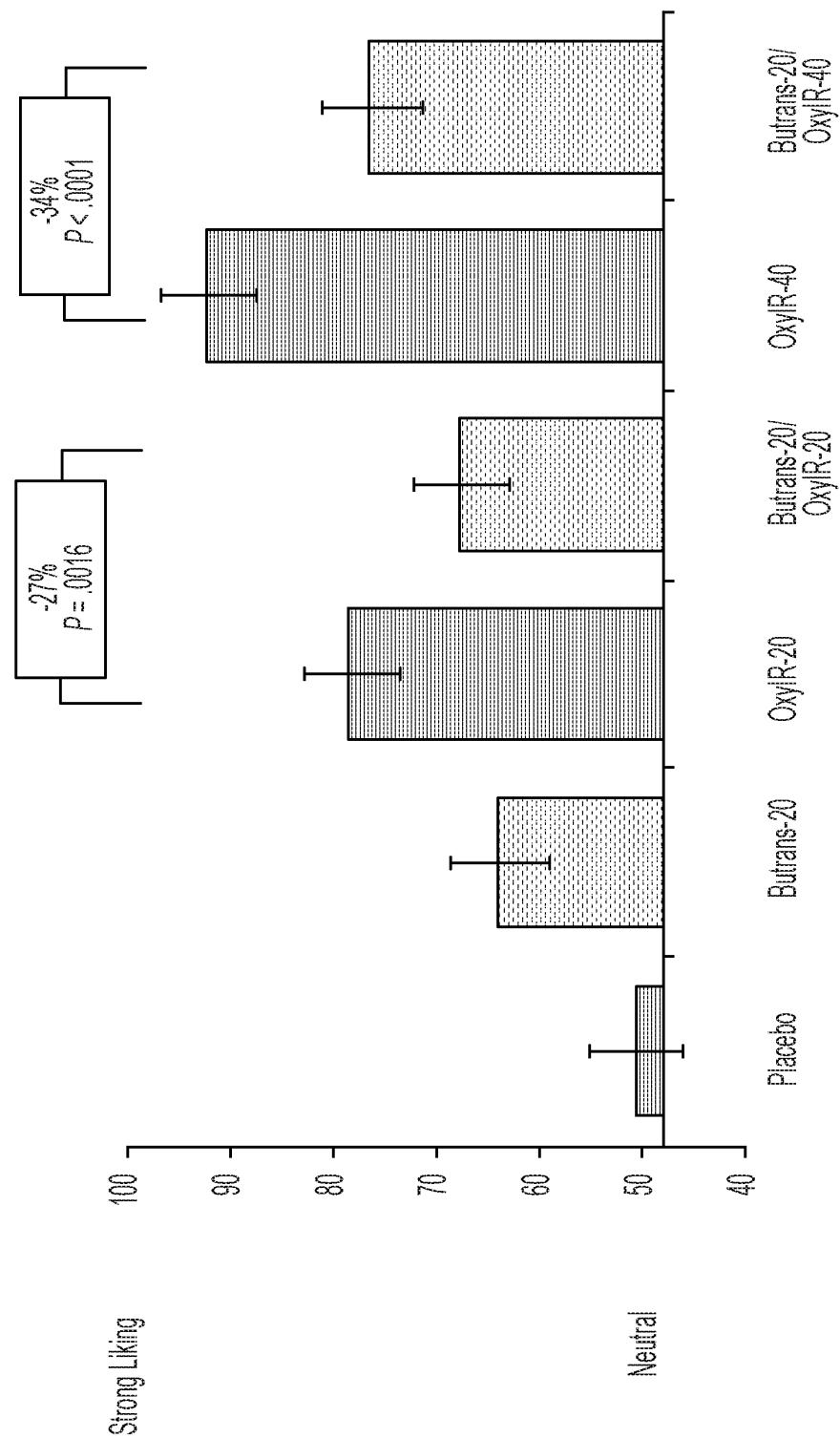


Figure 6

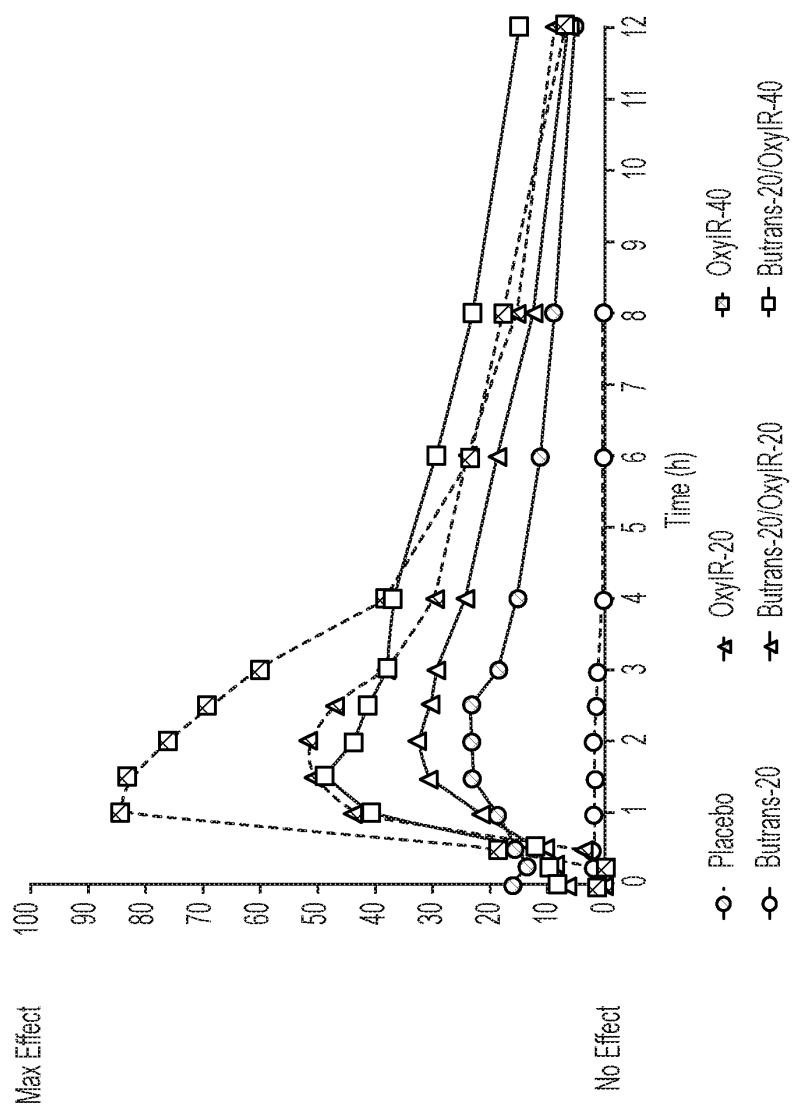


Figure 7

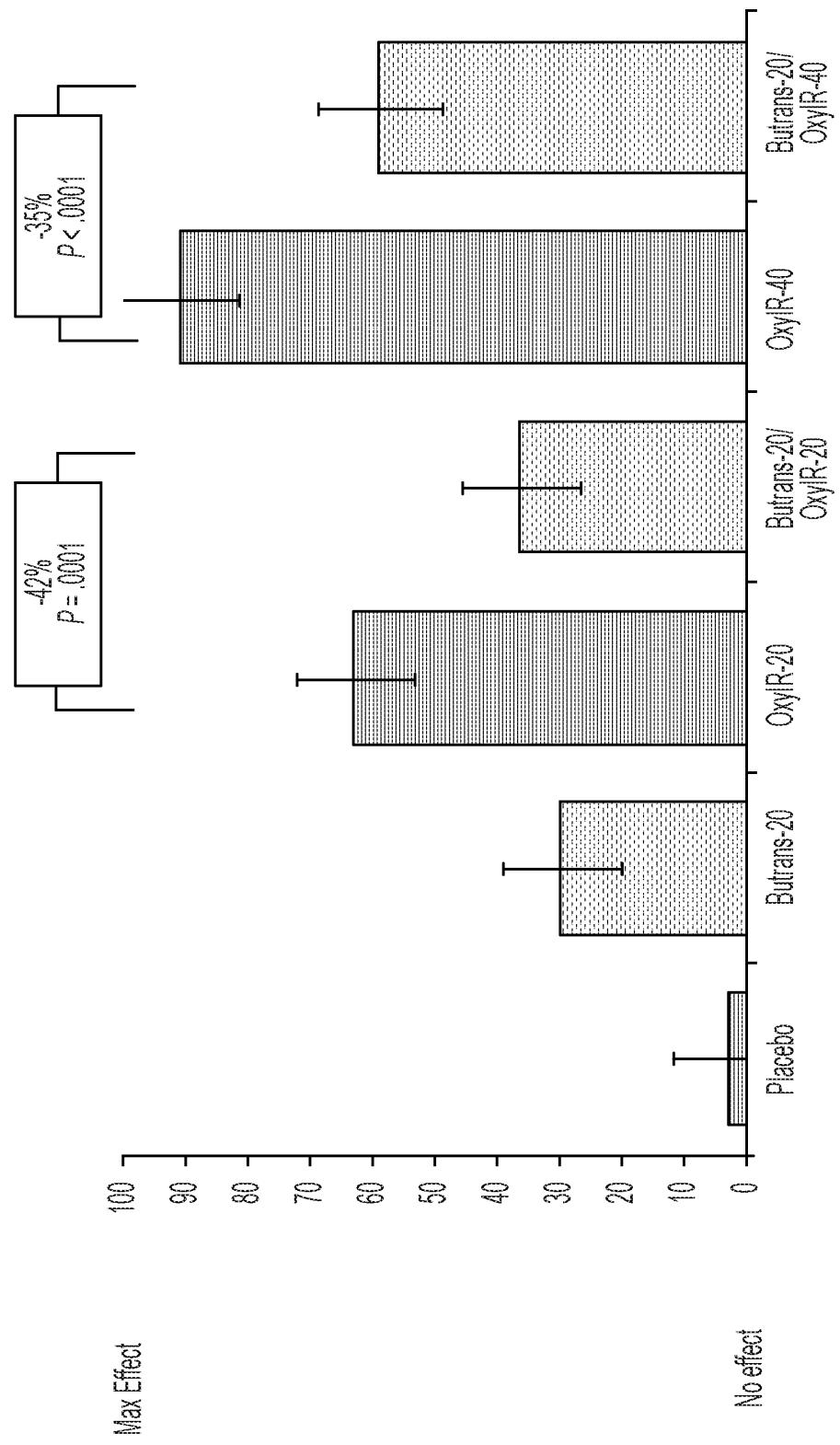


Figure 8

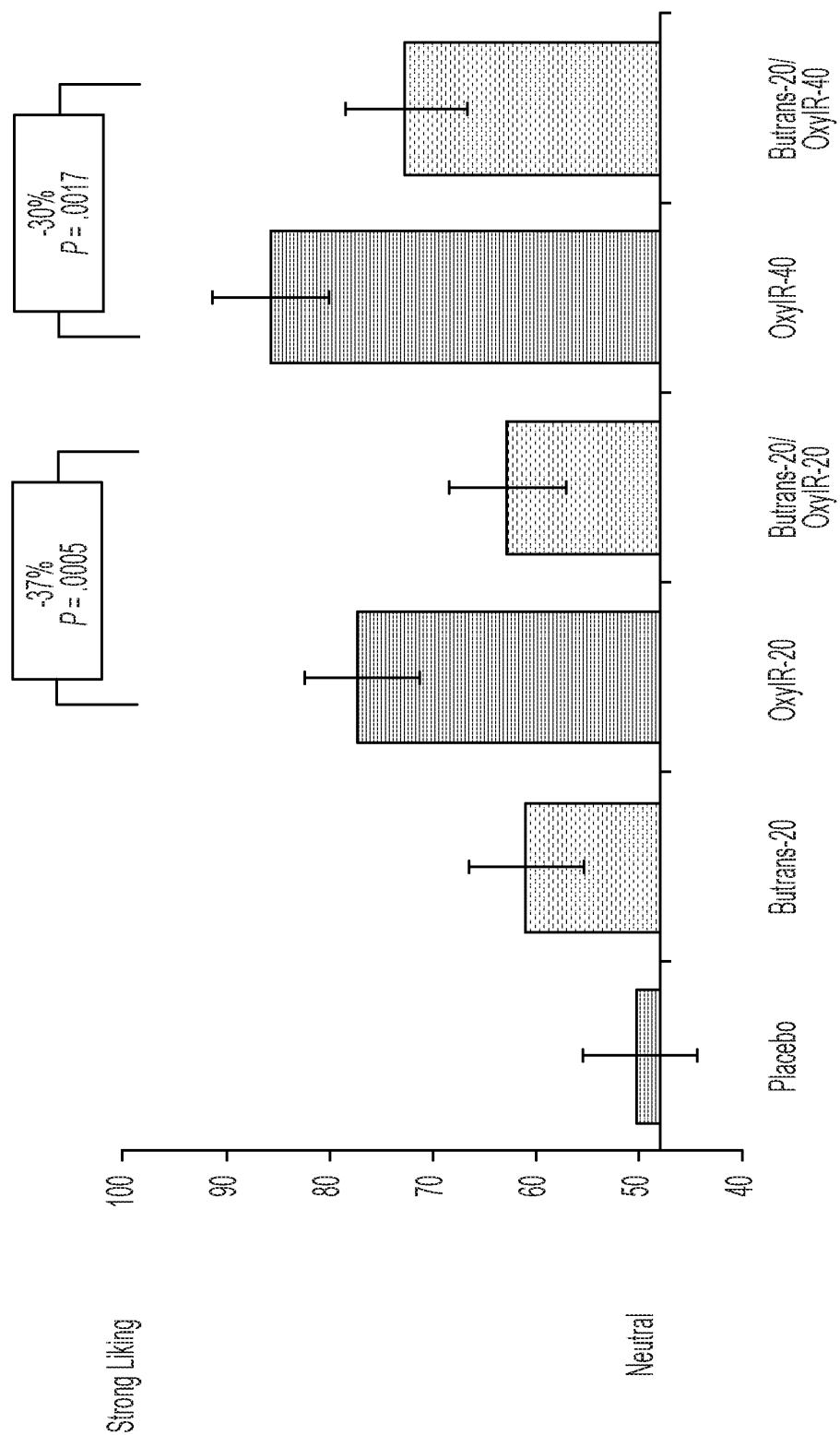


Figure 9

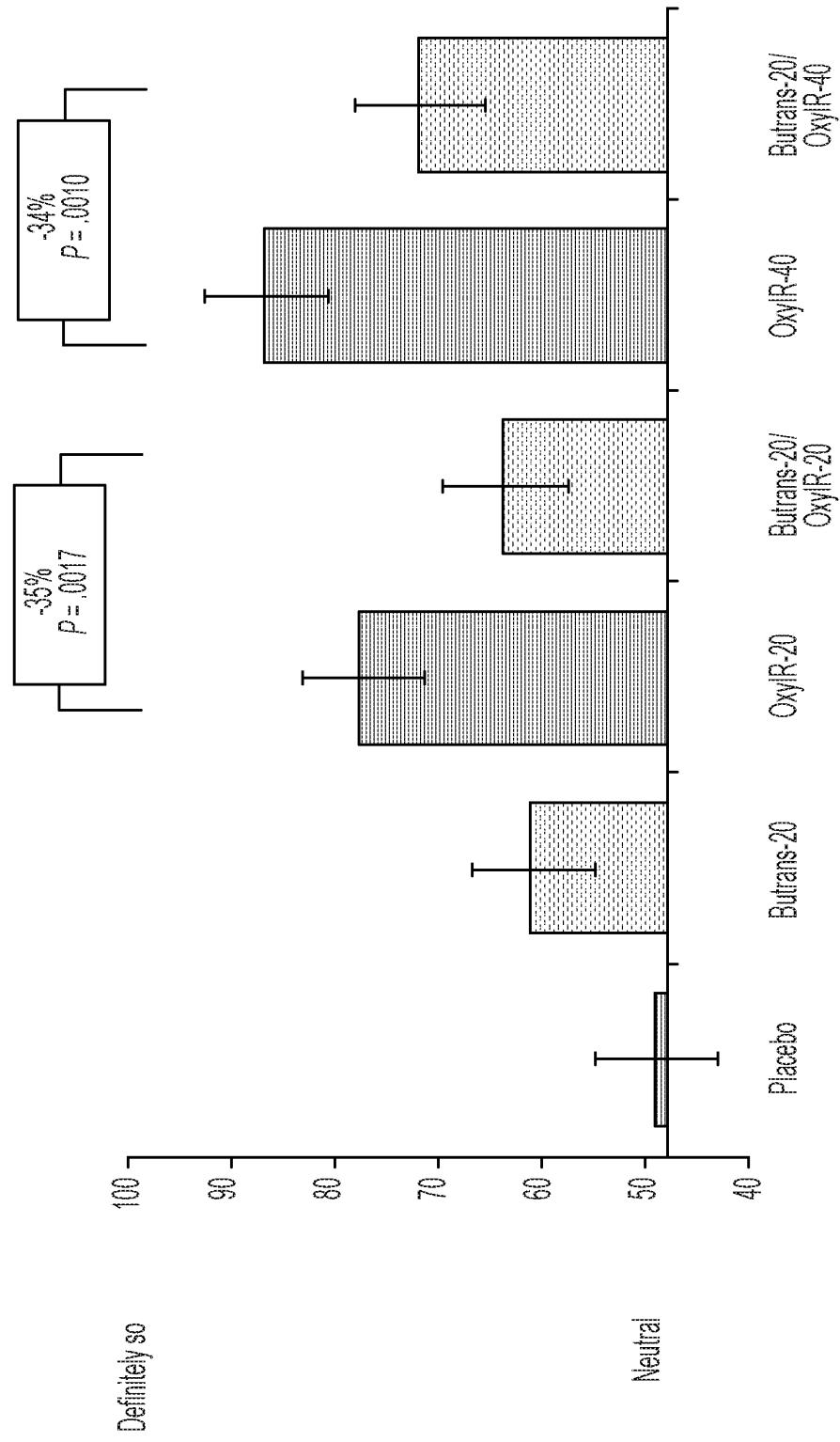


Figure 10

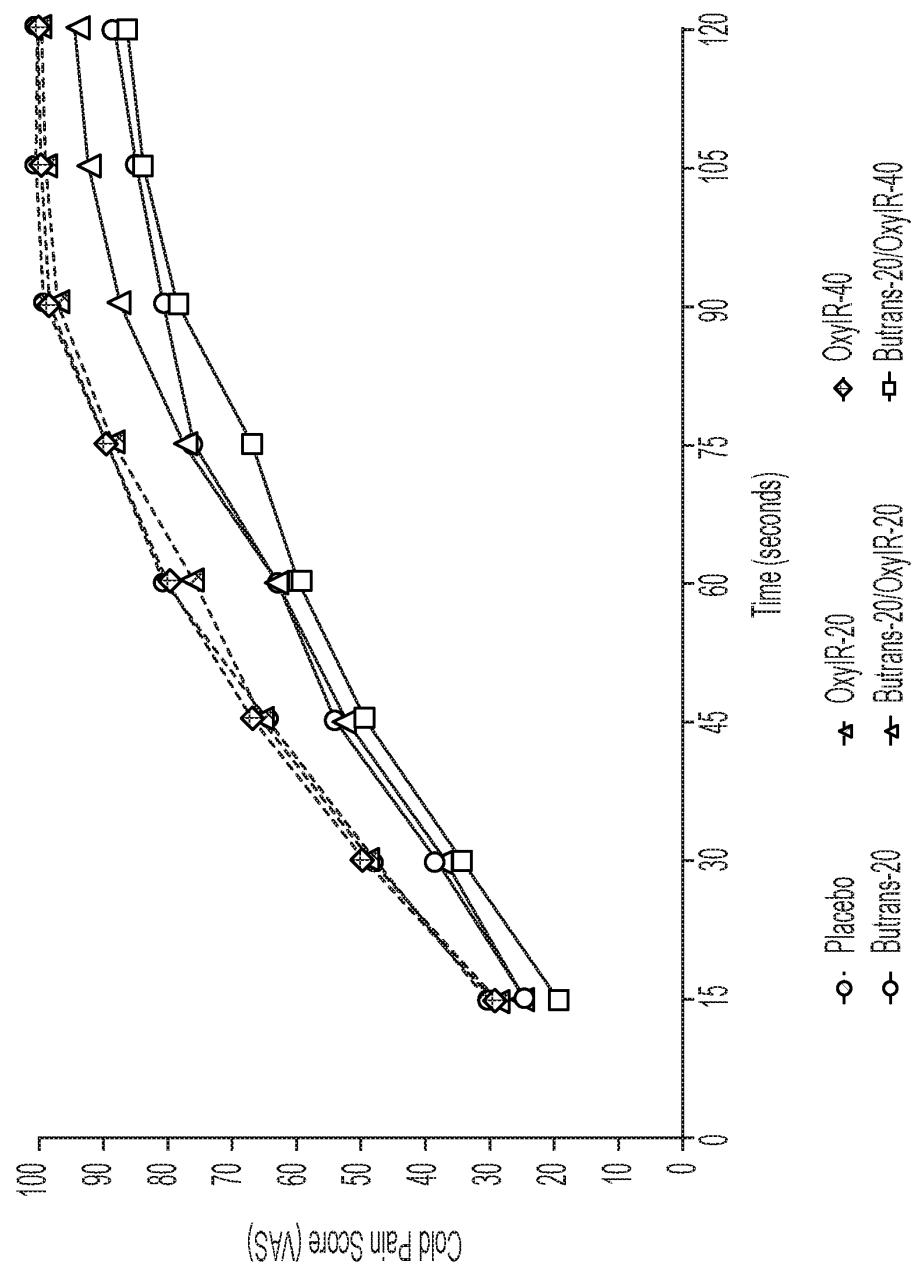


Figure 11

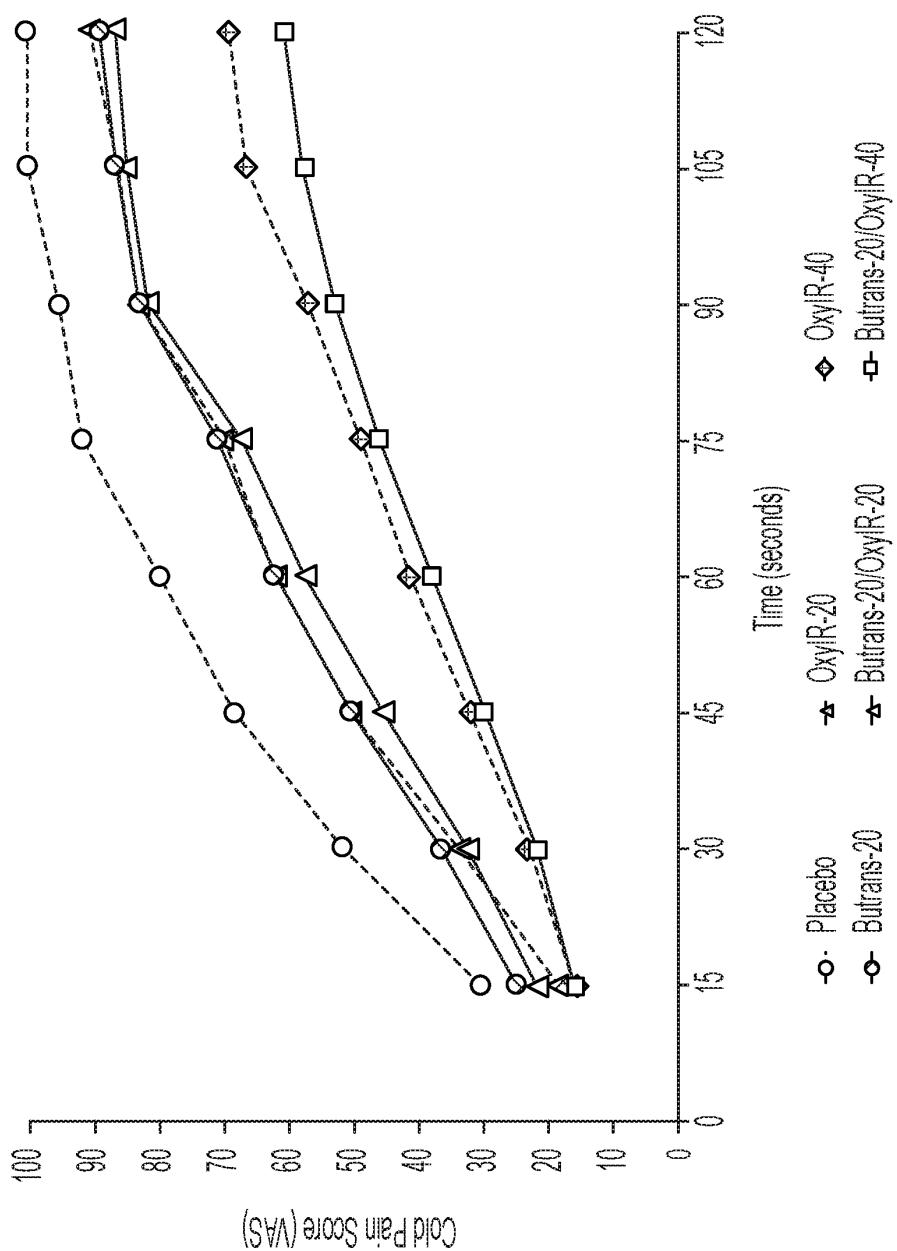


Figure 12

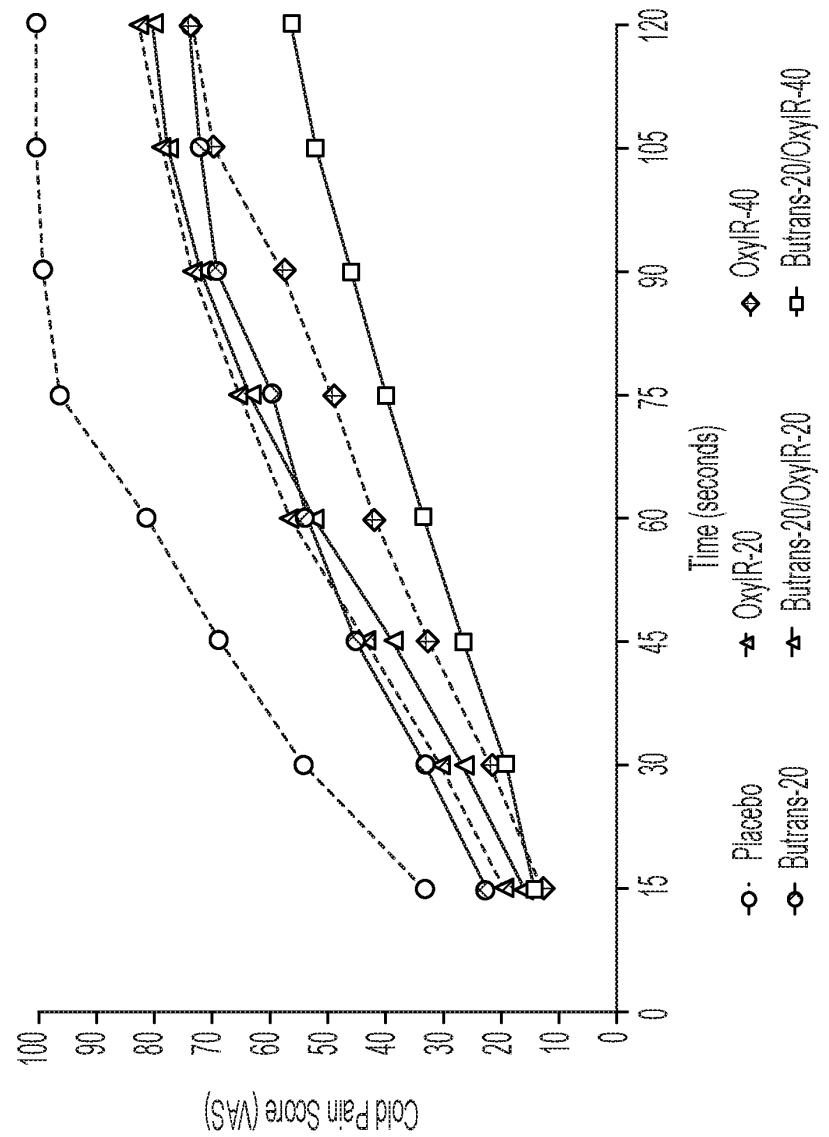


Figure 13

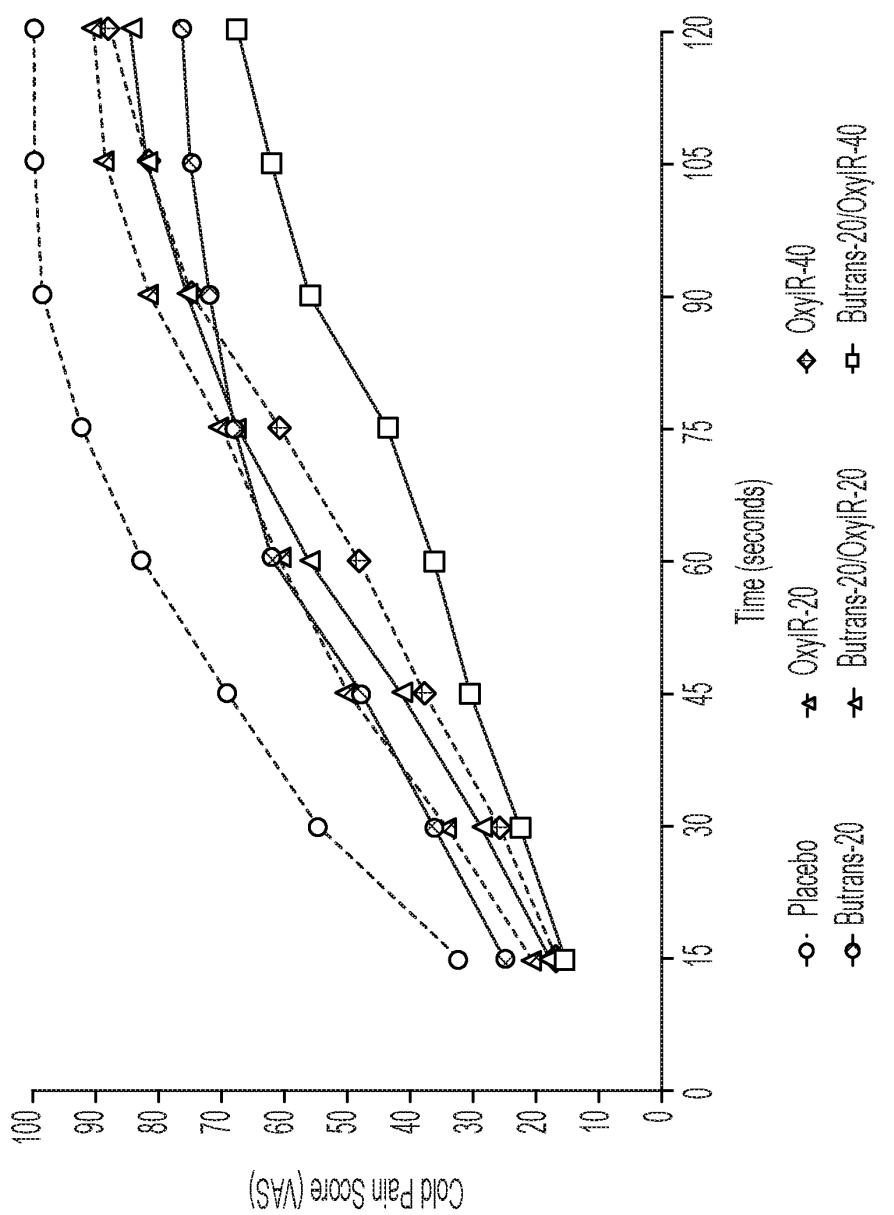
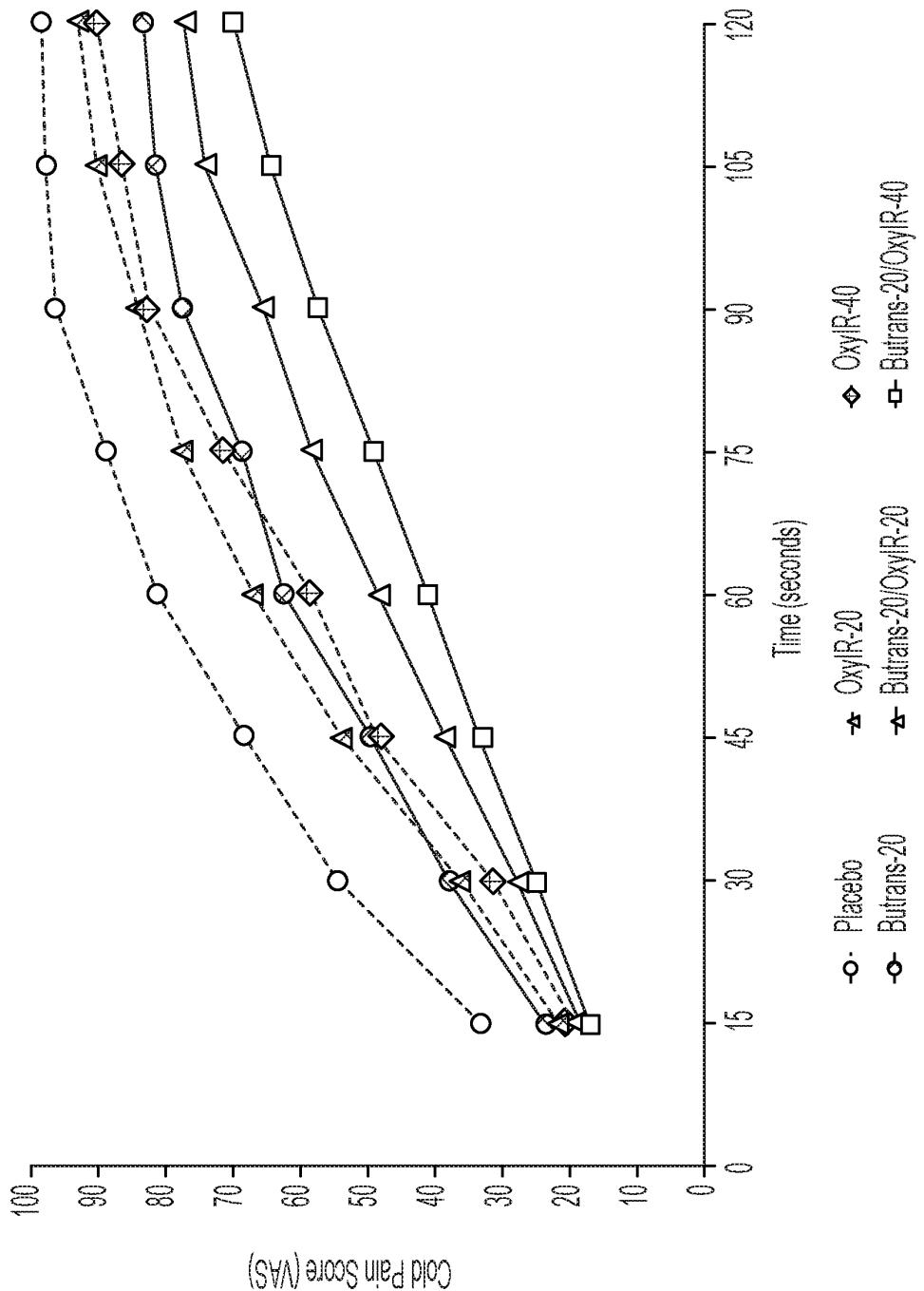
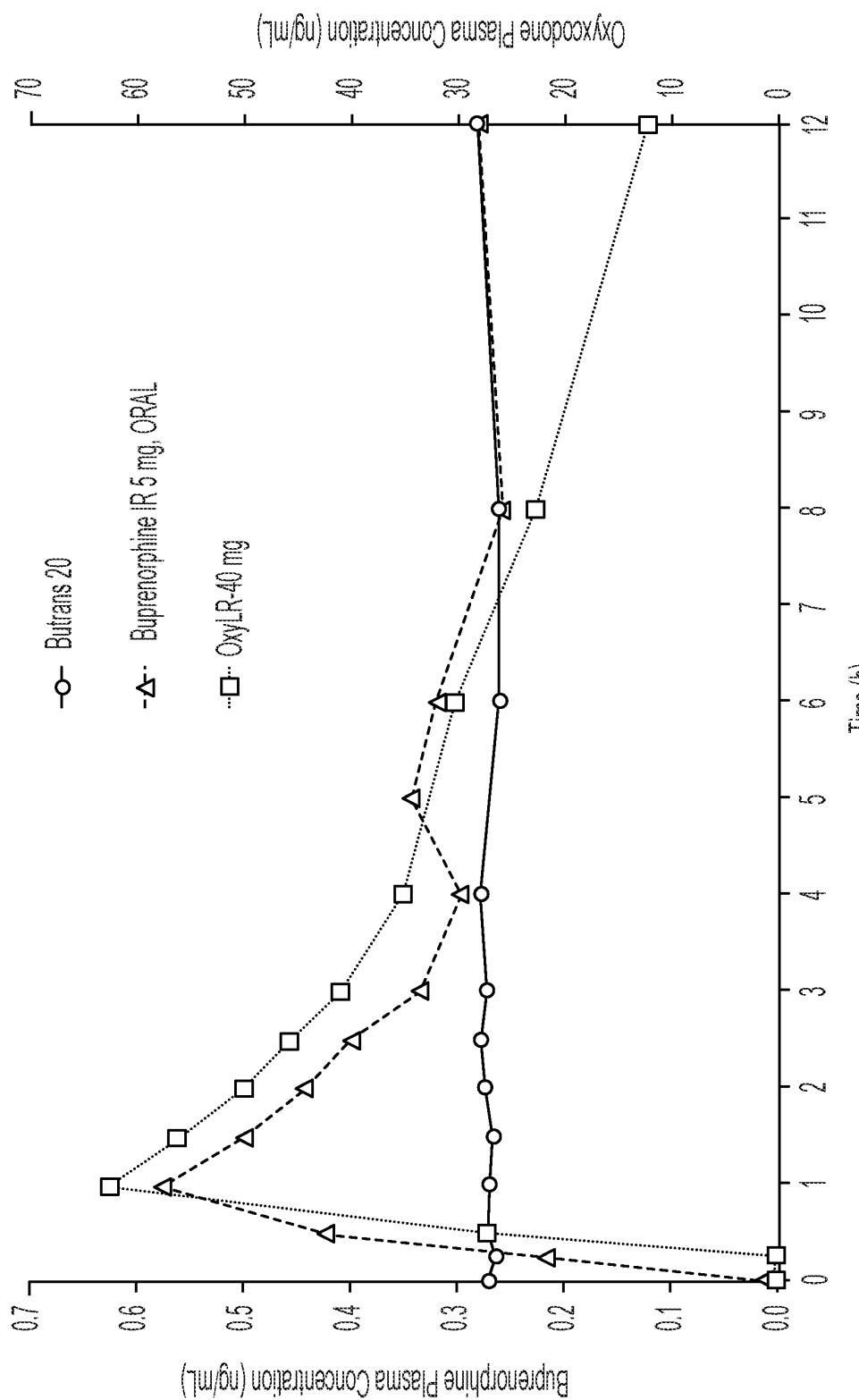


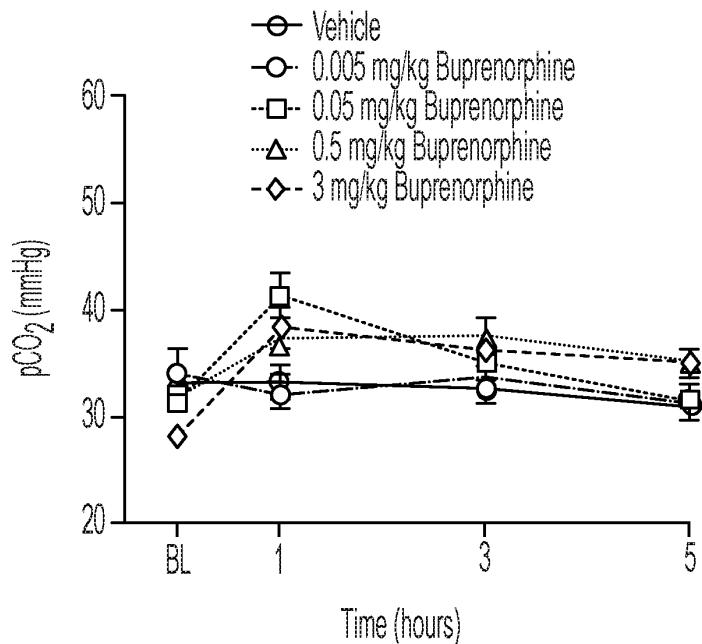
Figure 14



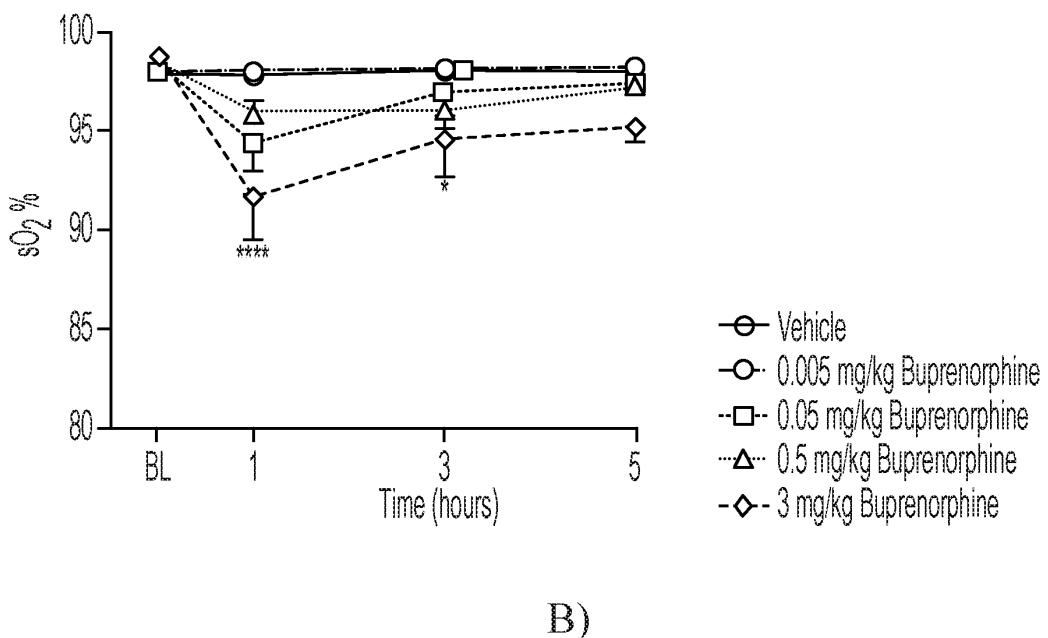
Figures 15



Figures 16

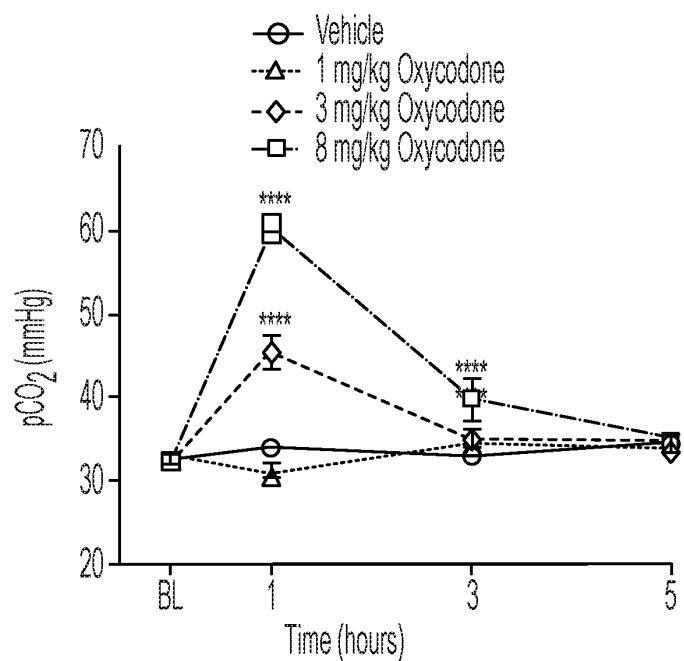


A)

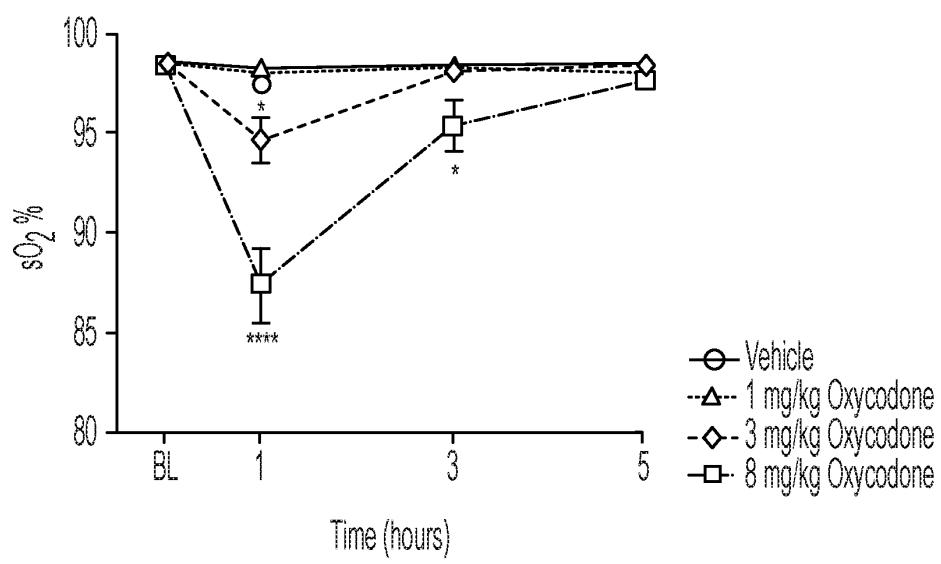


B)

Figures 17A)-B)

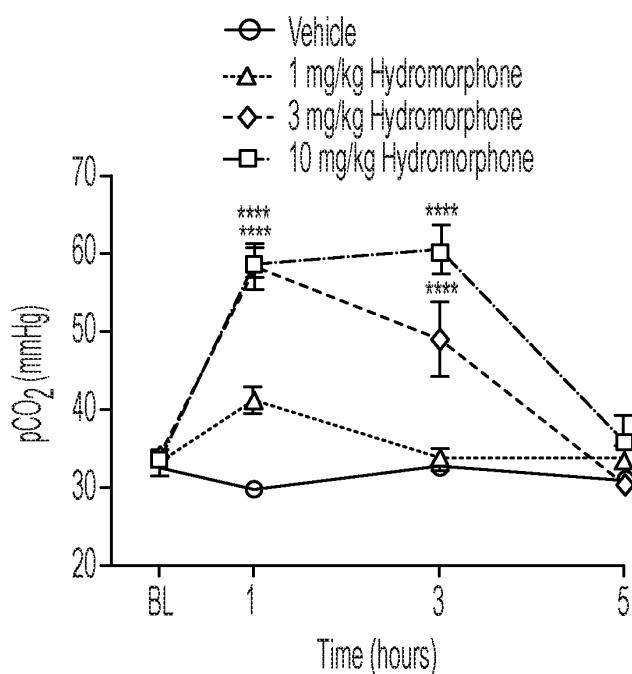


A)

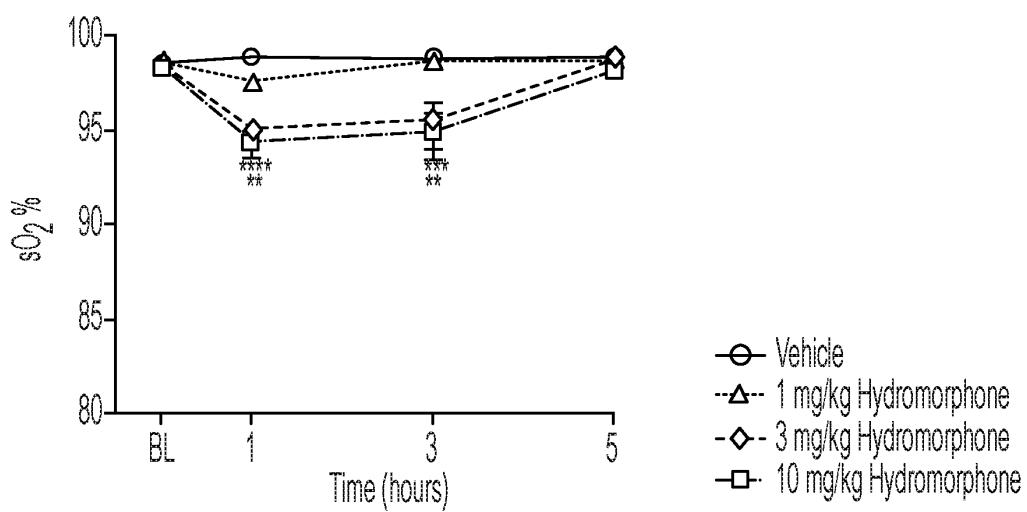


B)

Figures 18 A)- B)

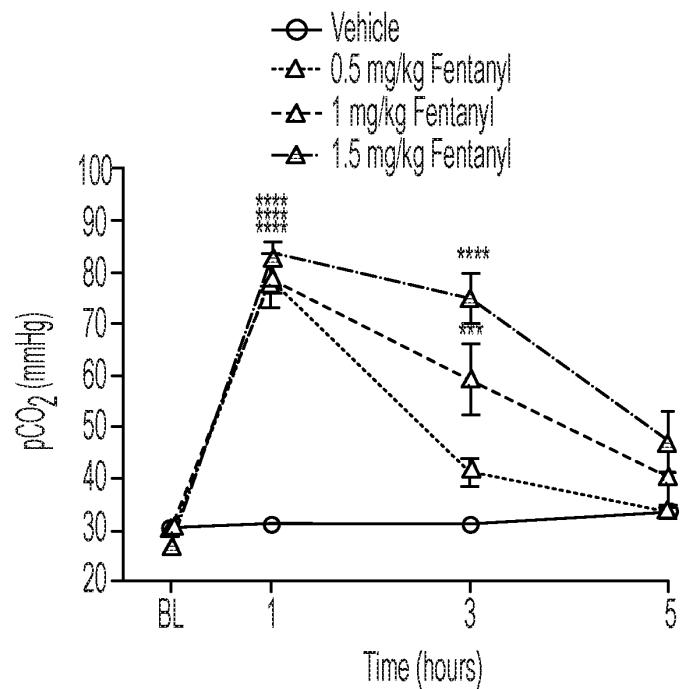


A)

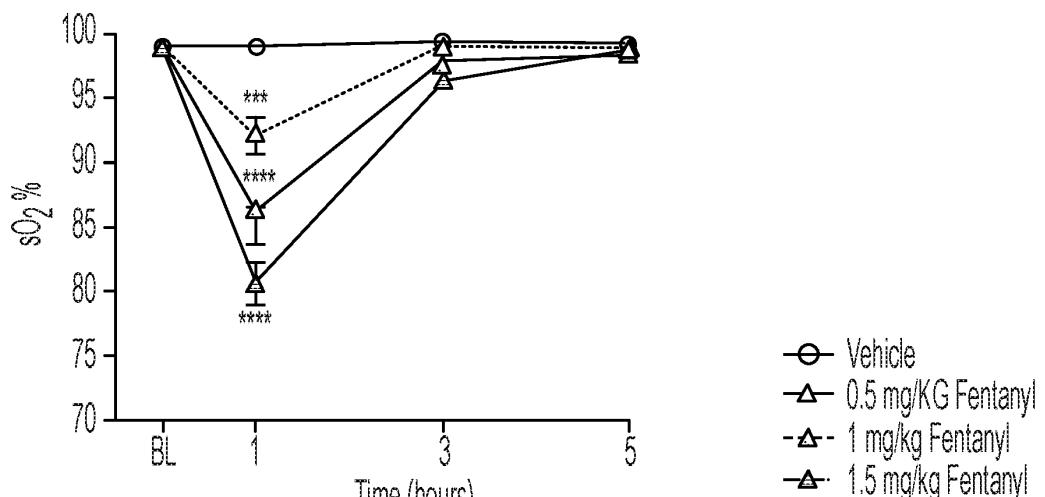


B)

Figures 19 A)-B)

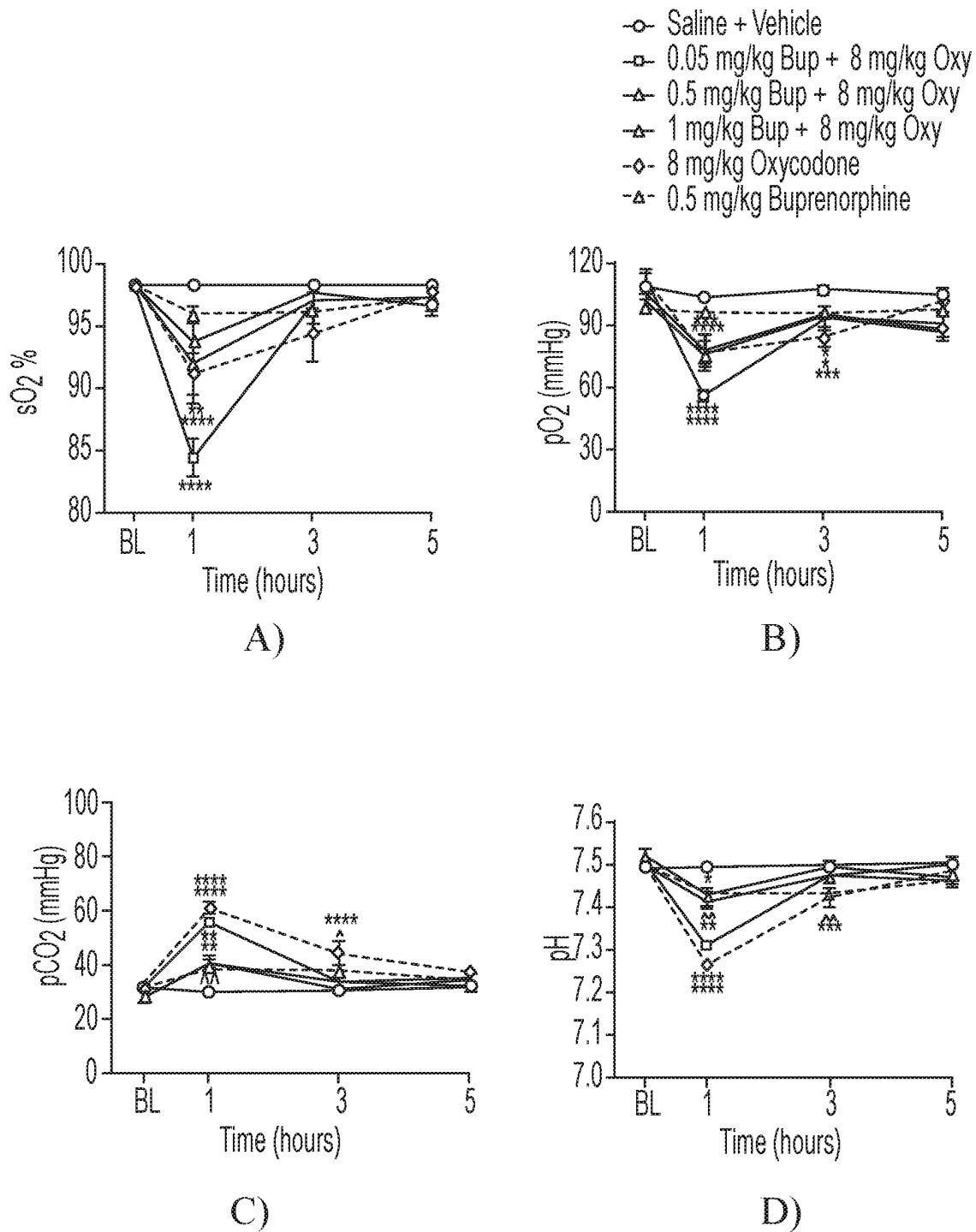


A)

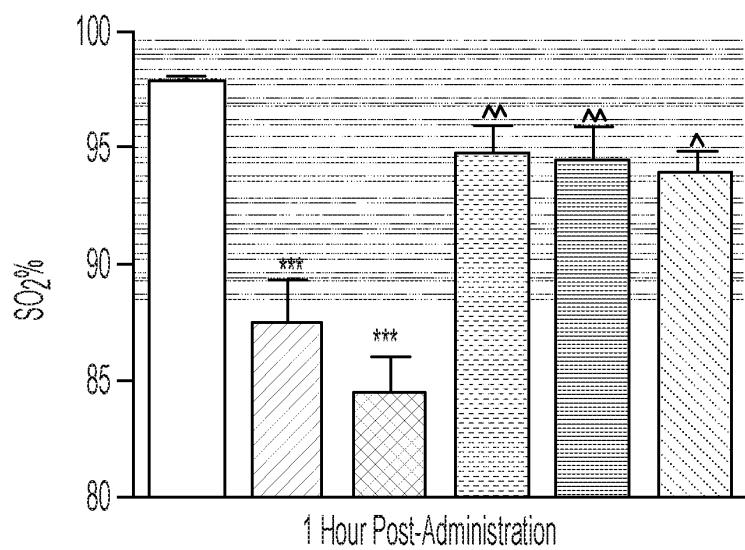
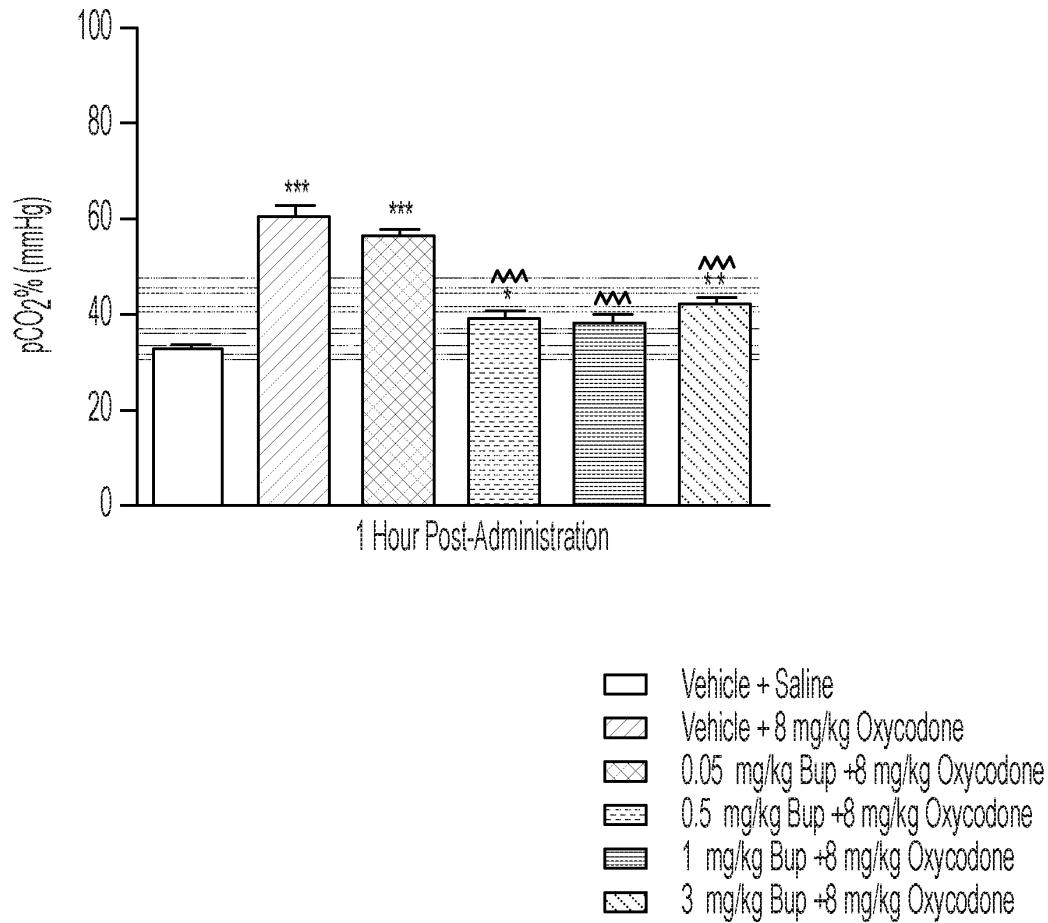


B)

Figures 20 A)-B)



Figures 21 A)-D)



Figures 22 A)-B)

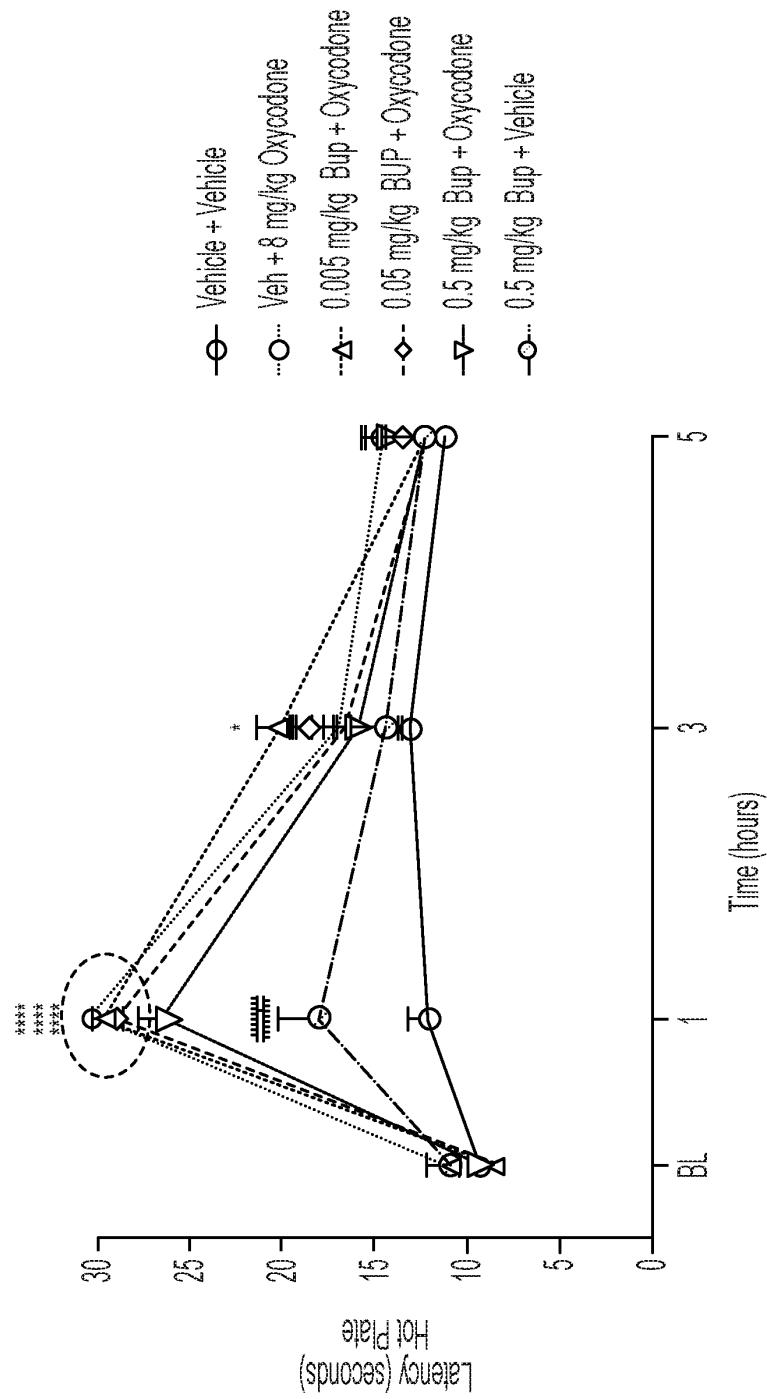
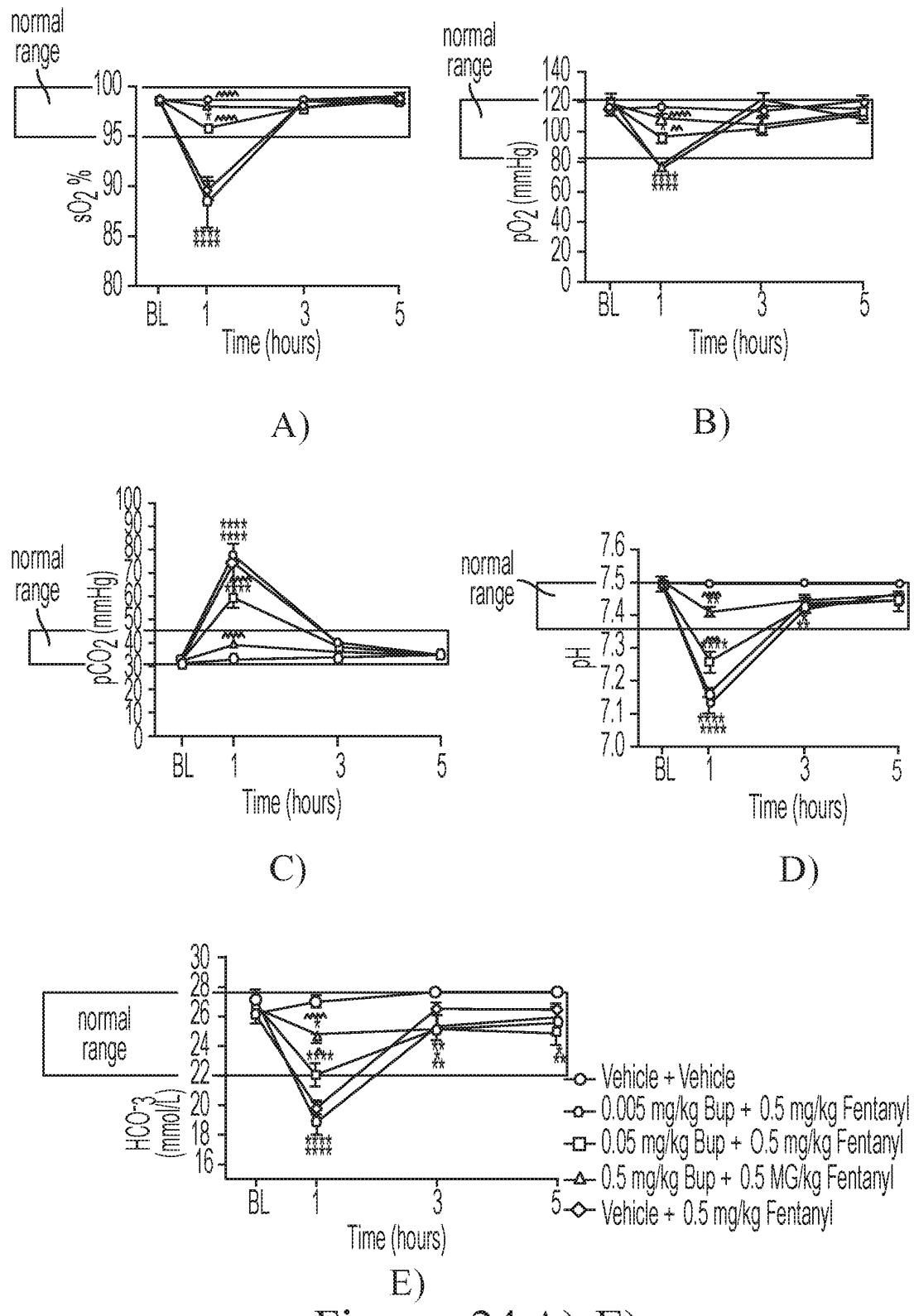
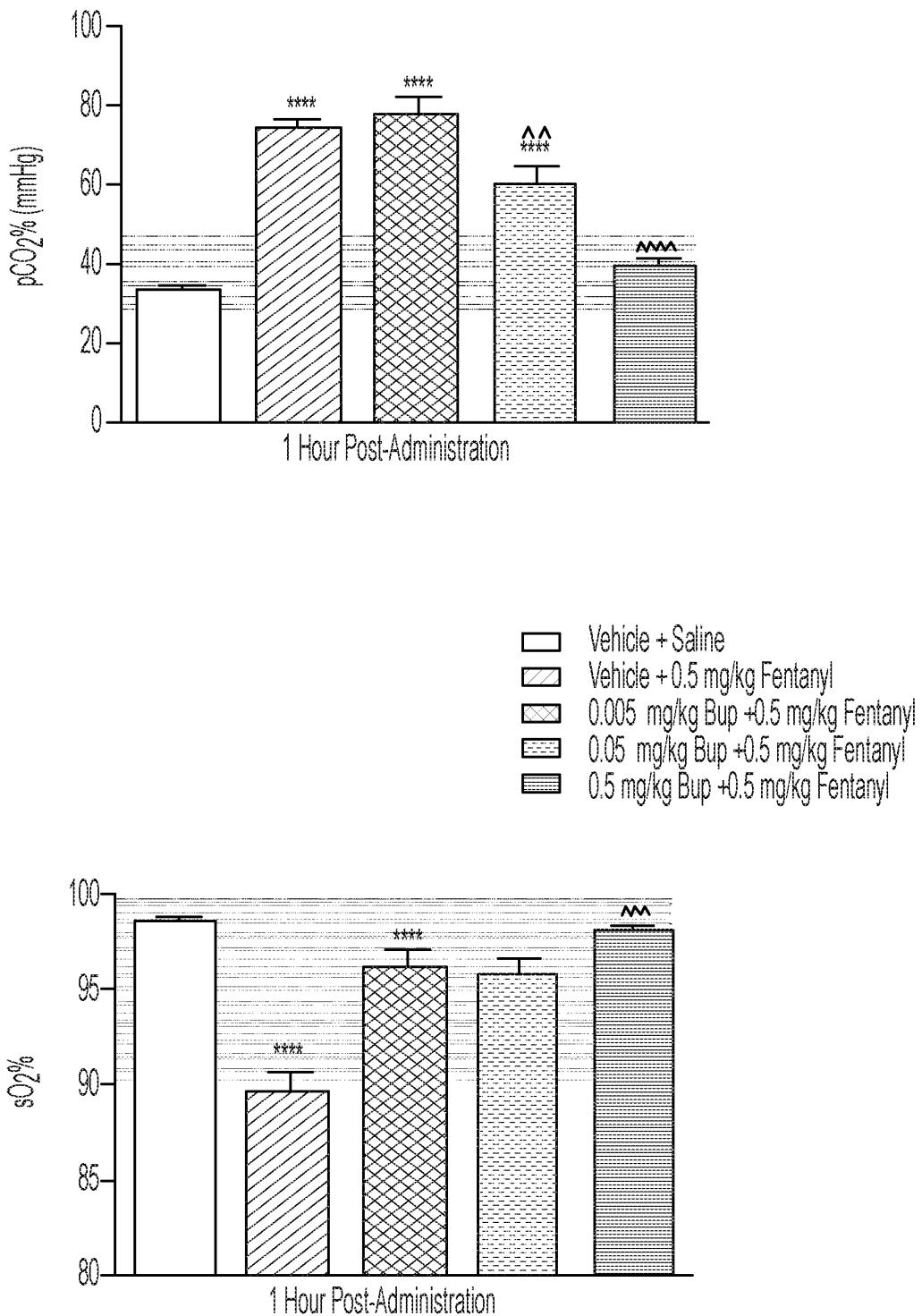


Figure 23



Figures 24 A)-E)



Figures 25A)-B)

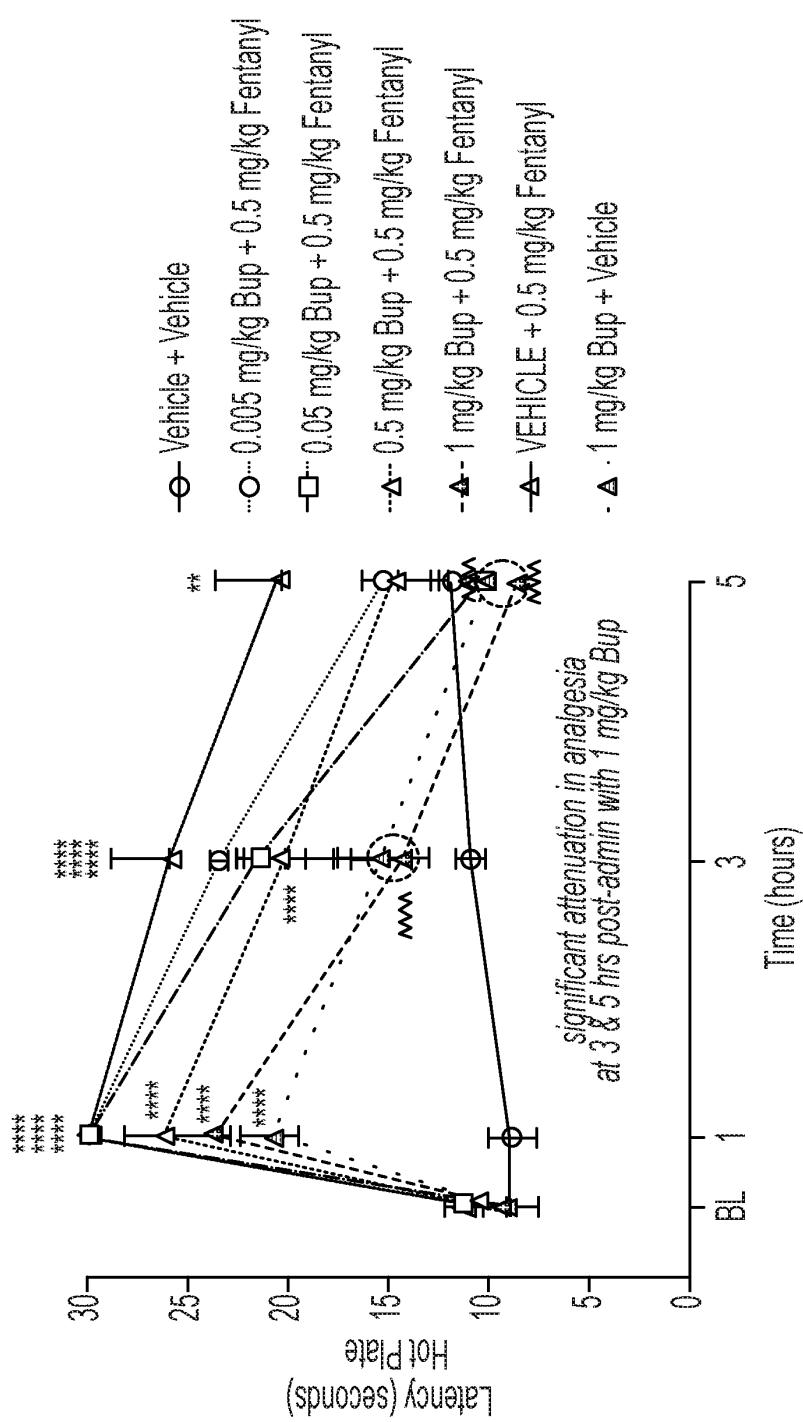
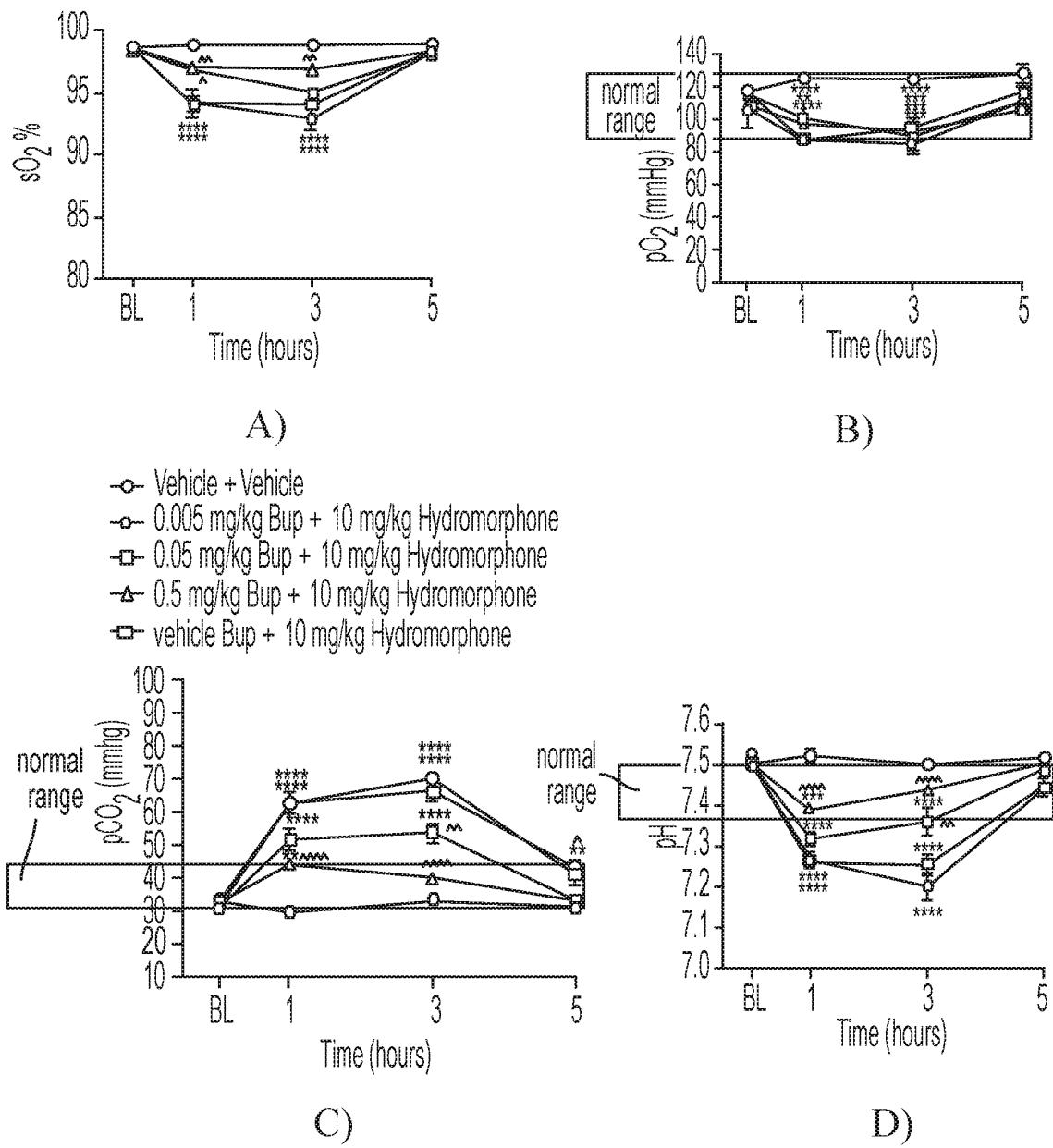
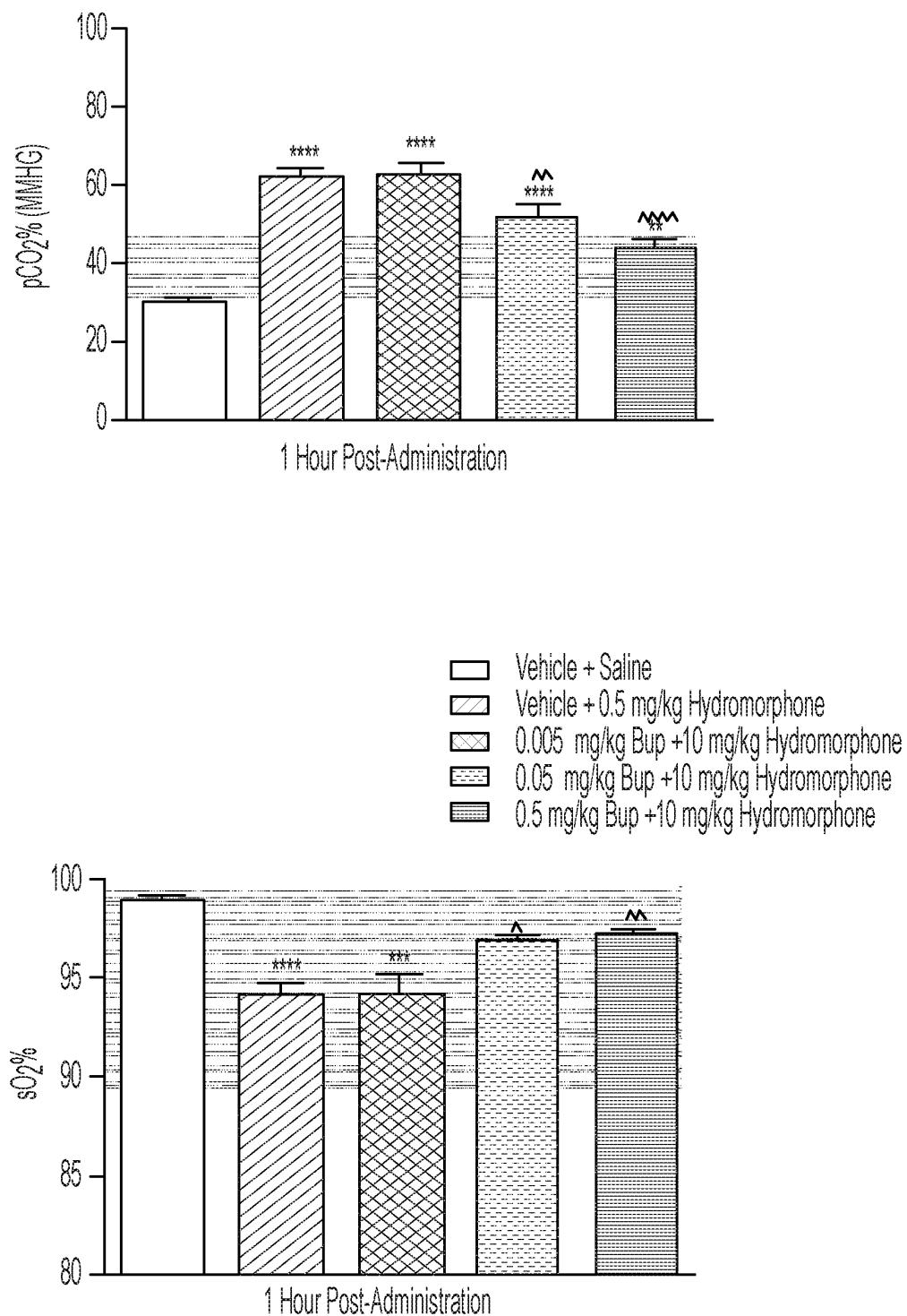


Figure 26



Figures 27 A)-D)



Figures 28A)-B)

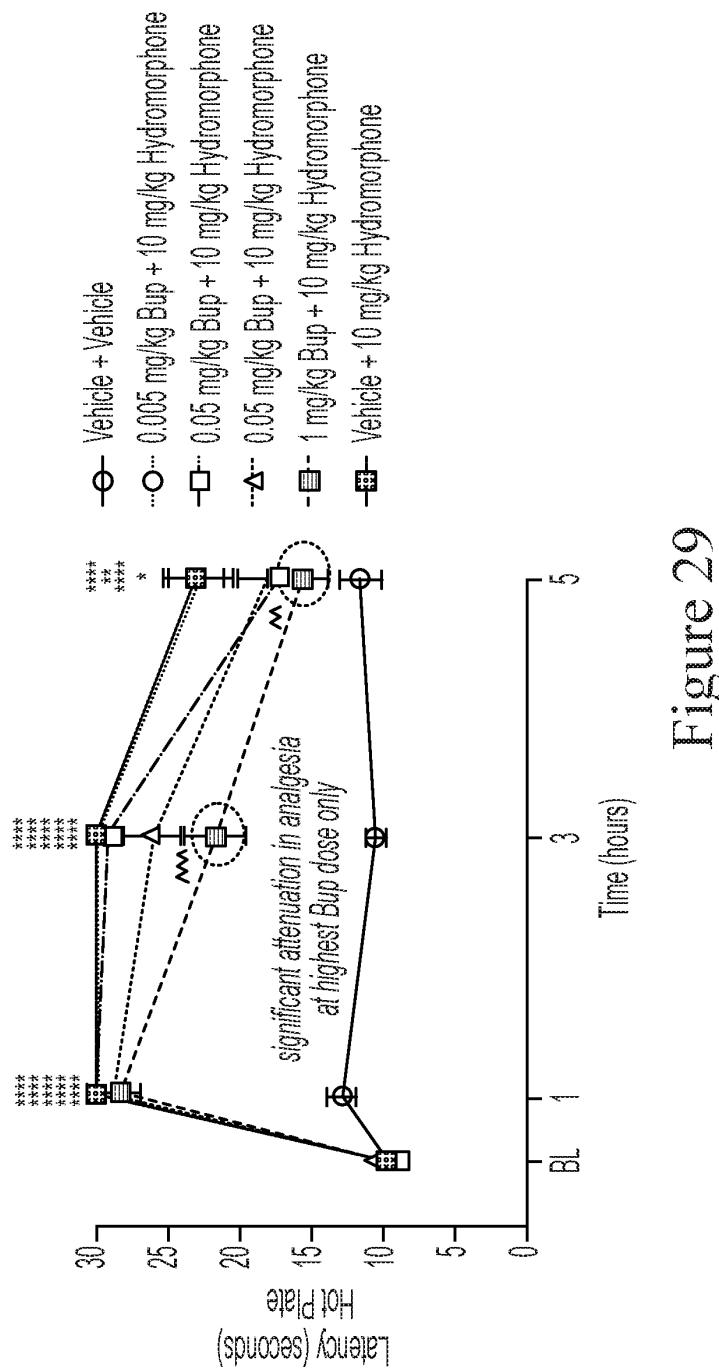
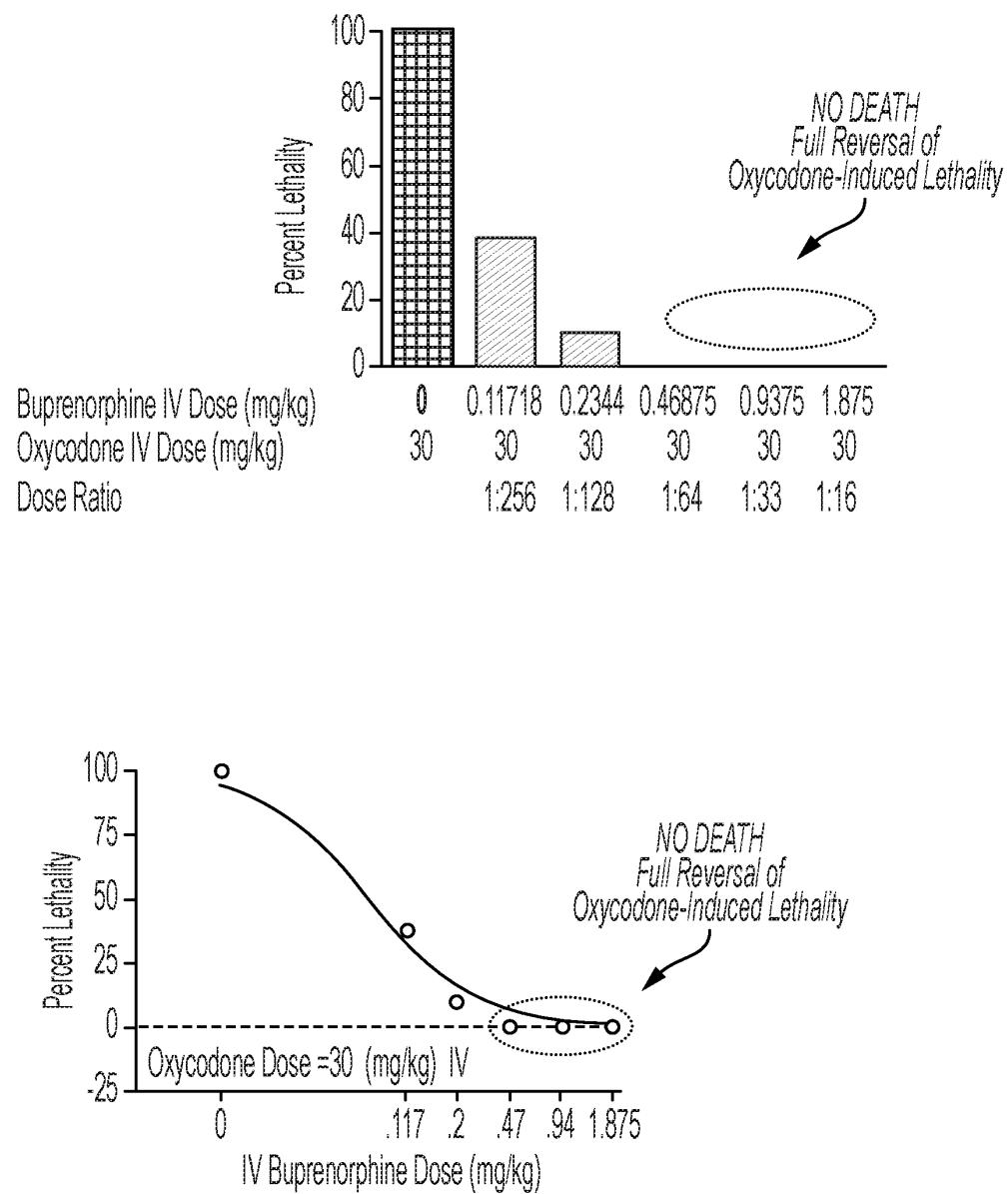
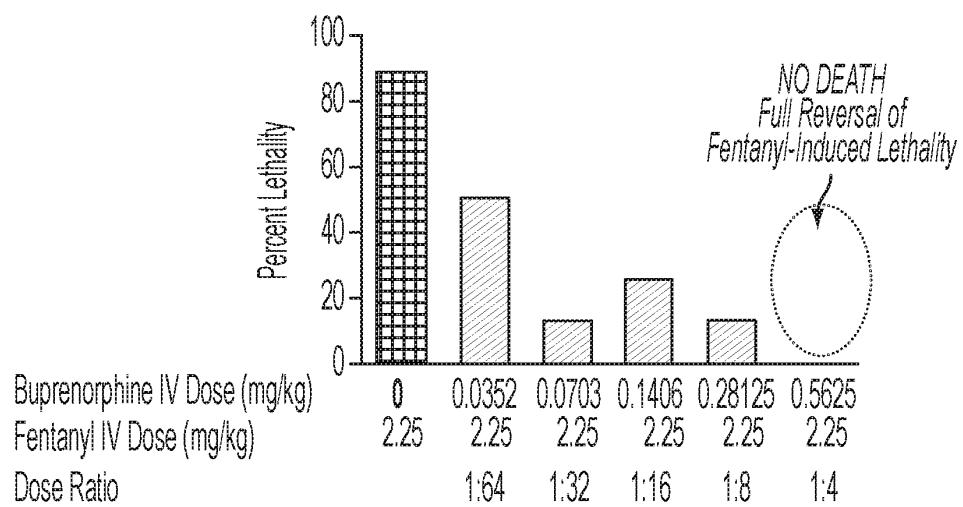
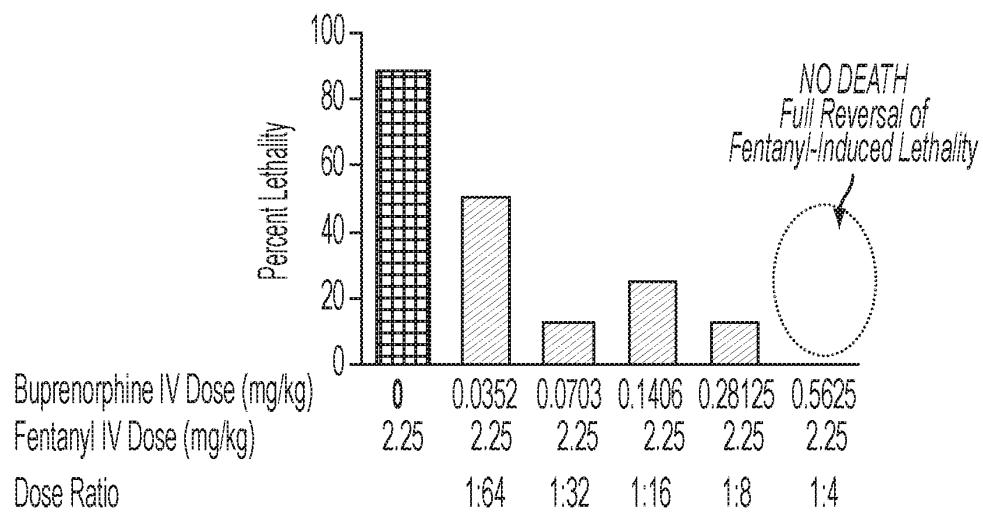


Figure 29

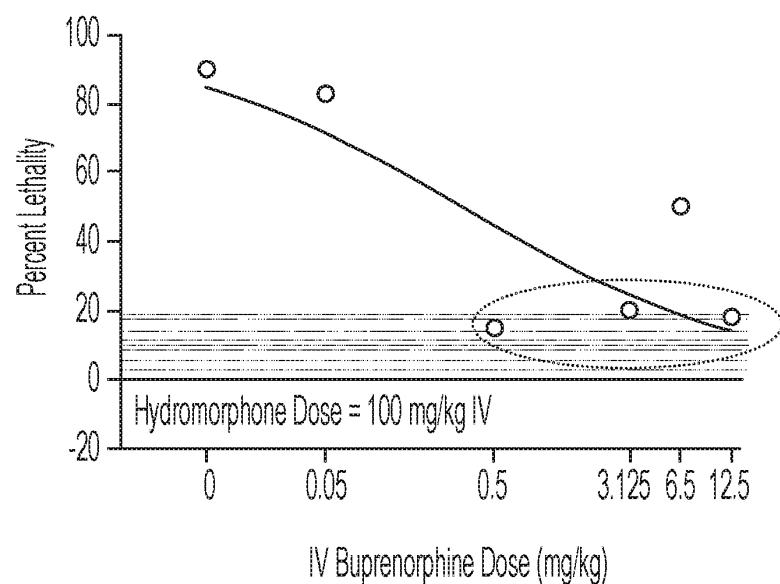
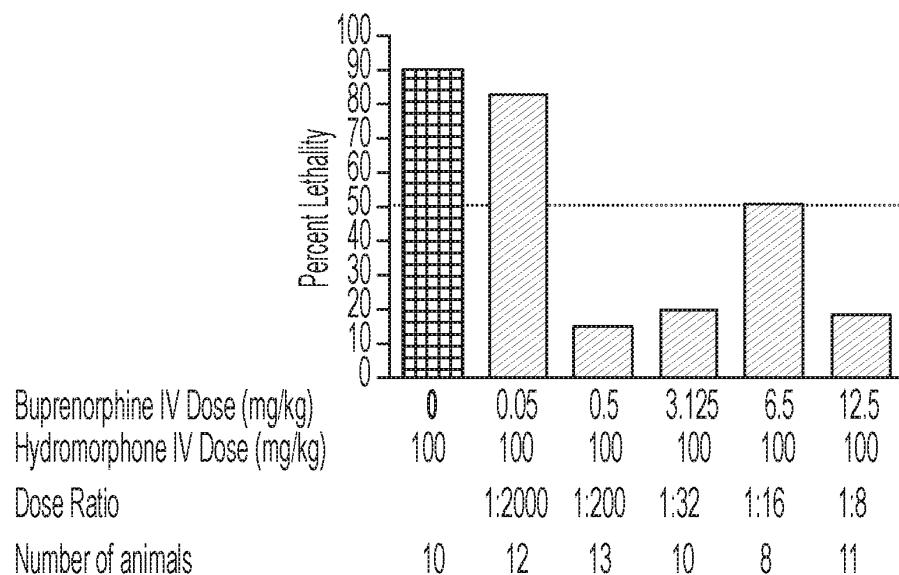
30/41



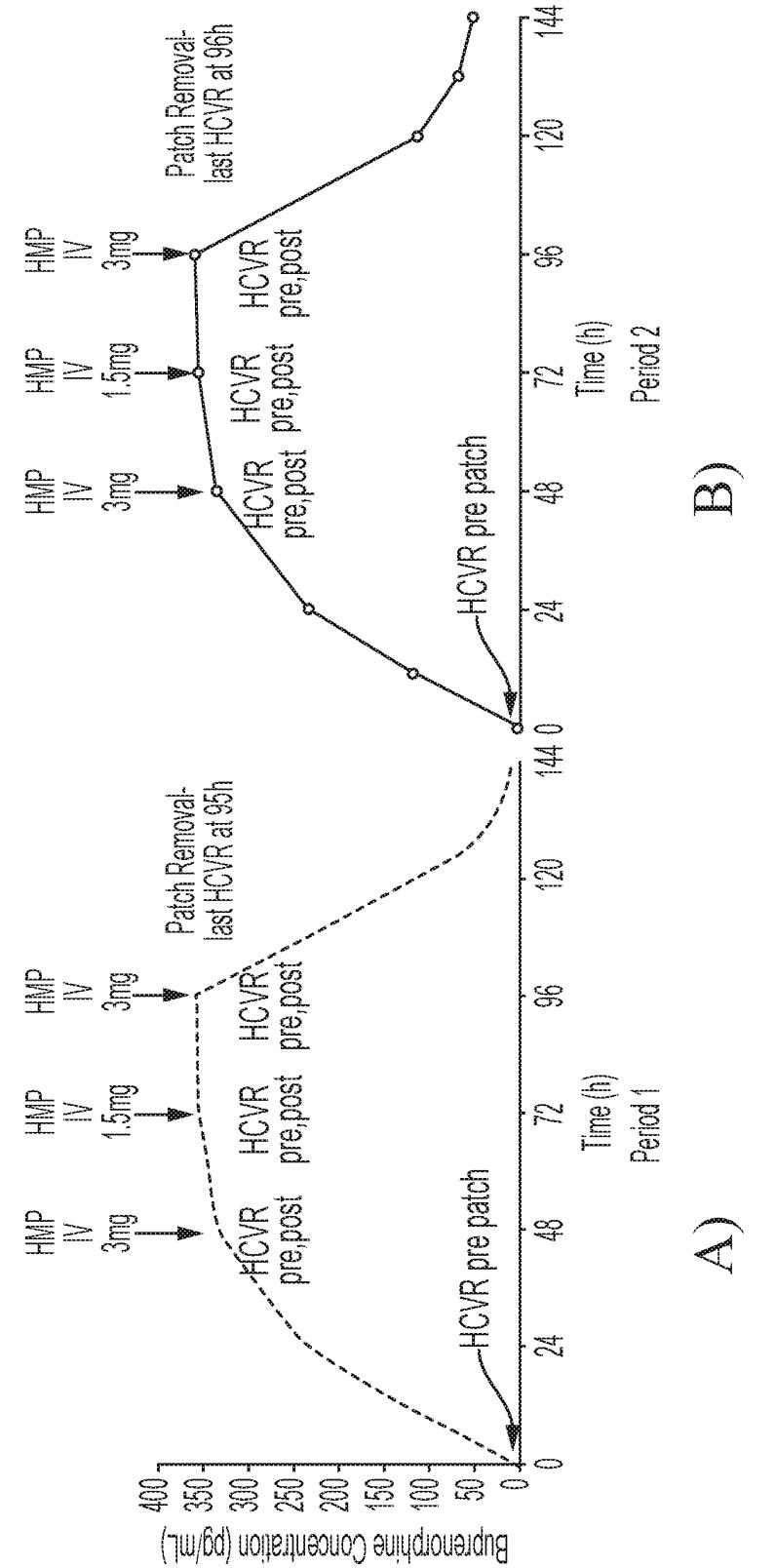
Figures 30A)-B)



Figures 31A)-B)



Figures 32A)-B)



Figures 33 A)-B)

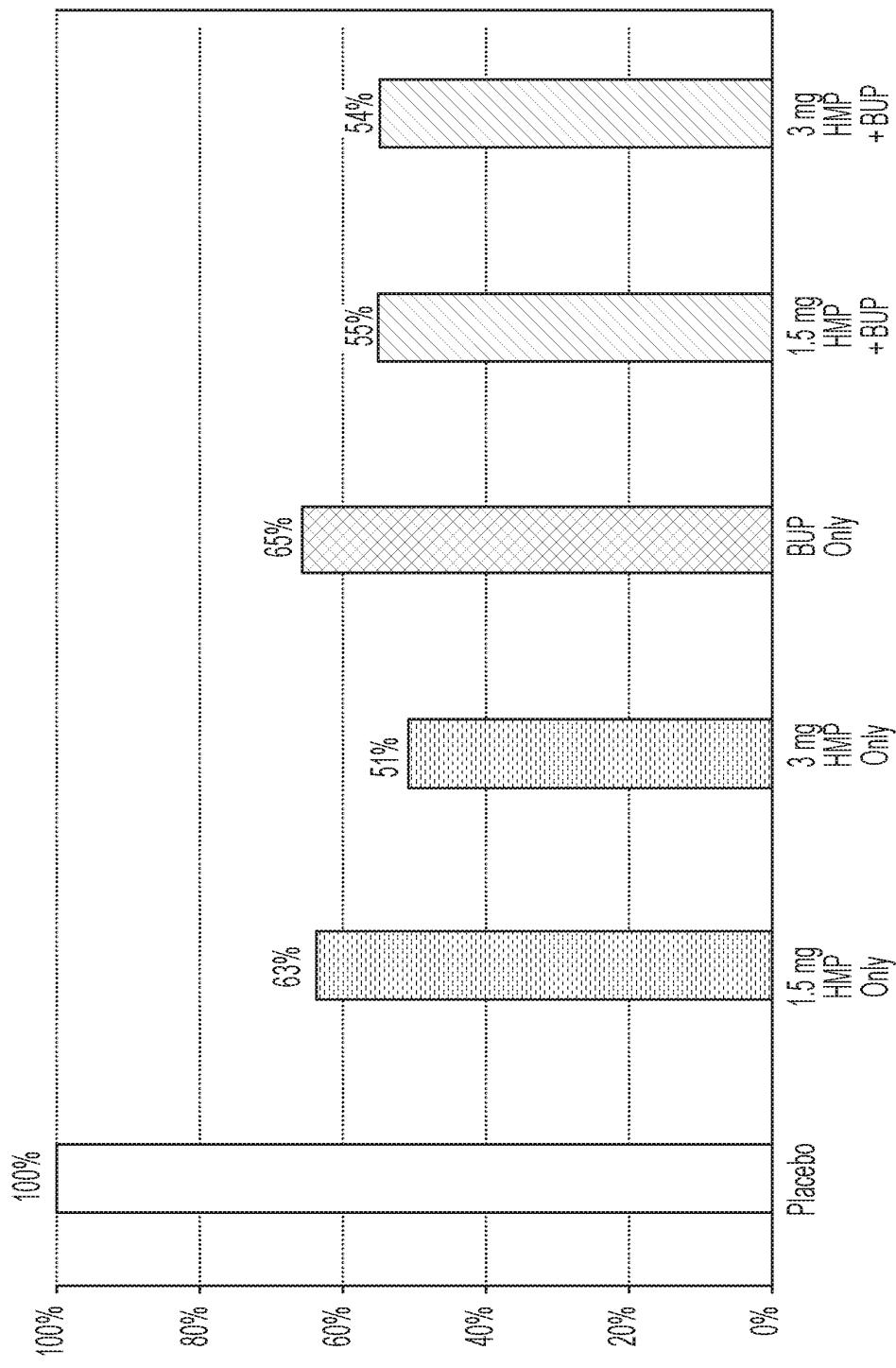


Figure 34

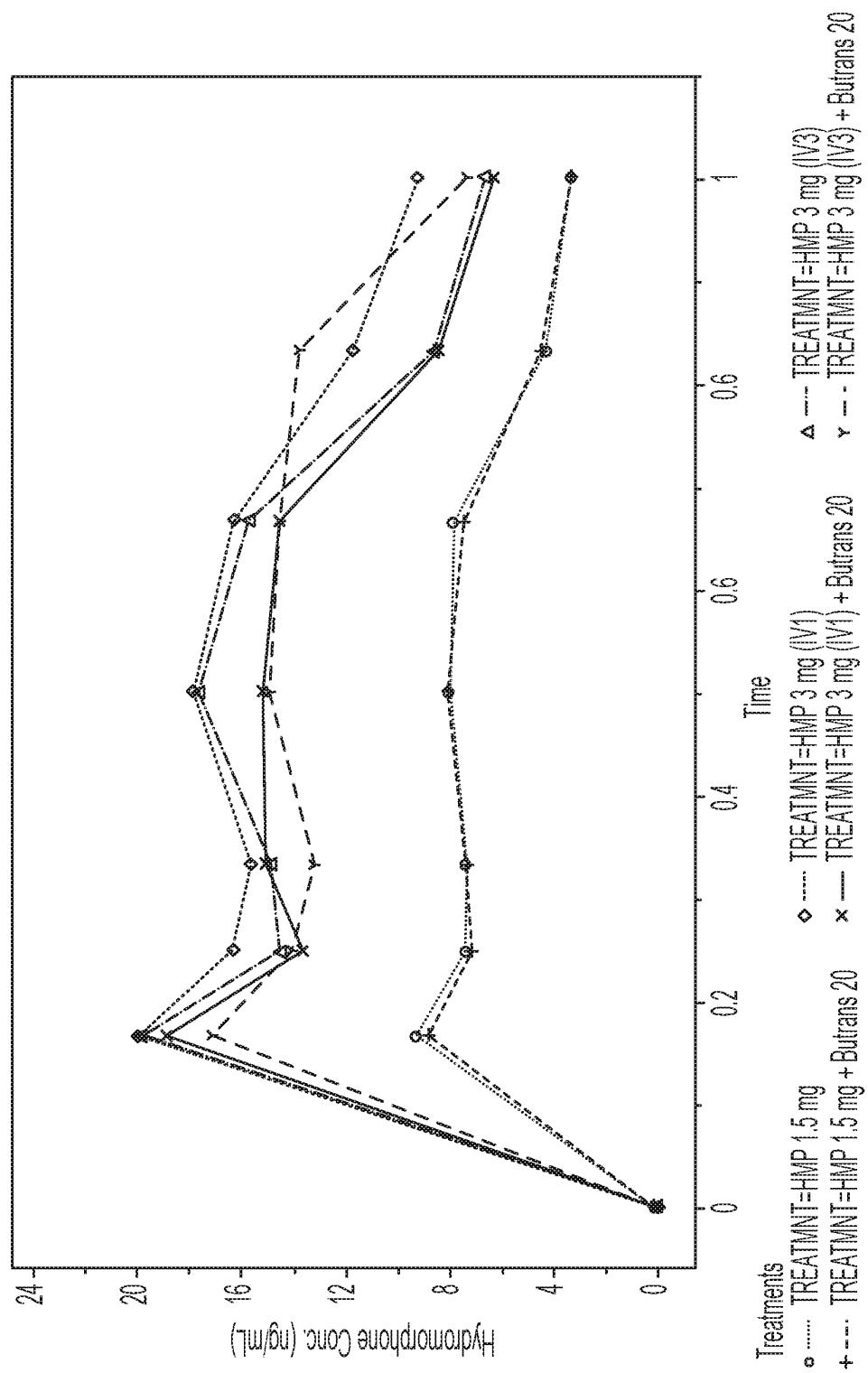


Figure 35

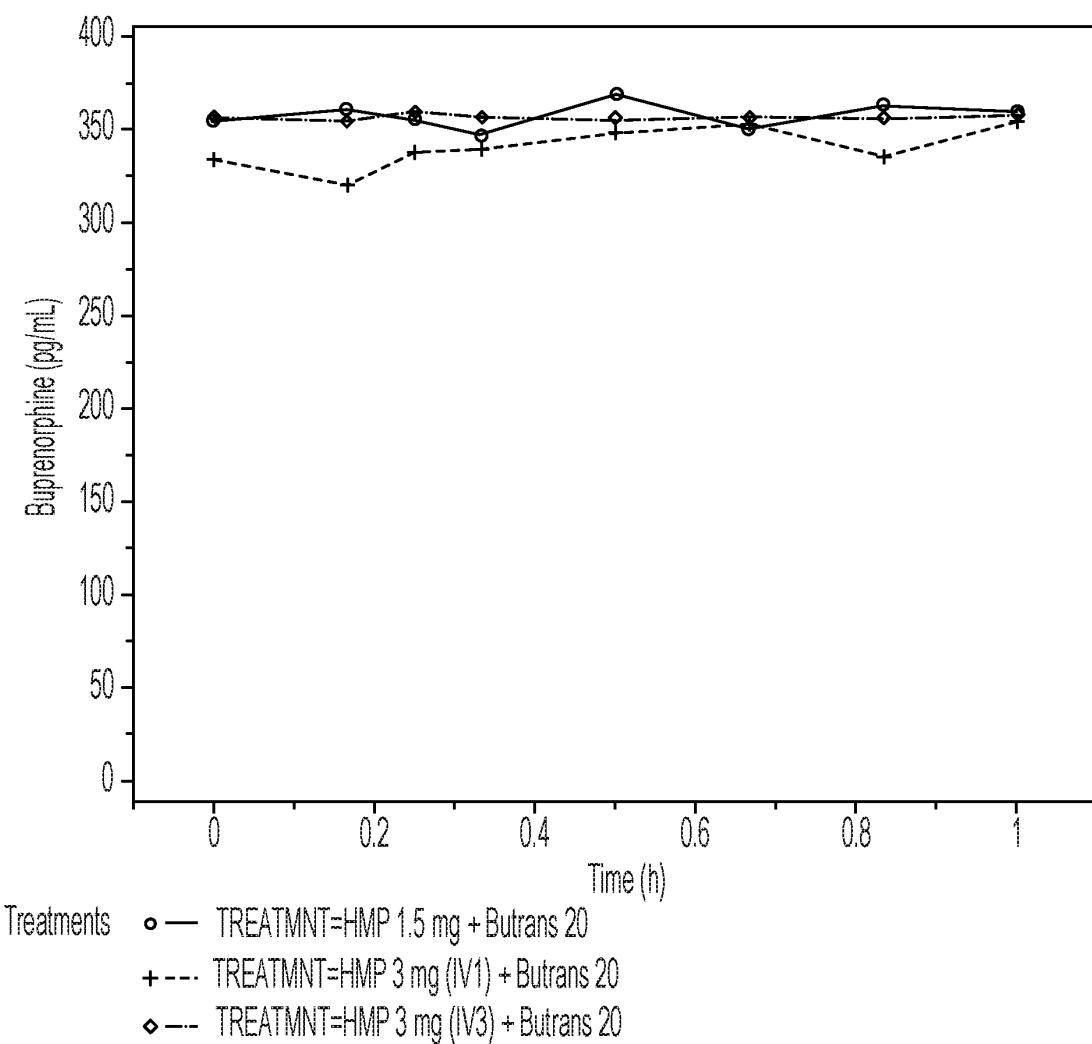


Figure 36

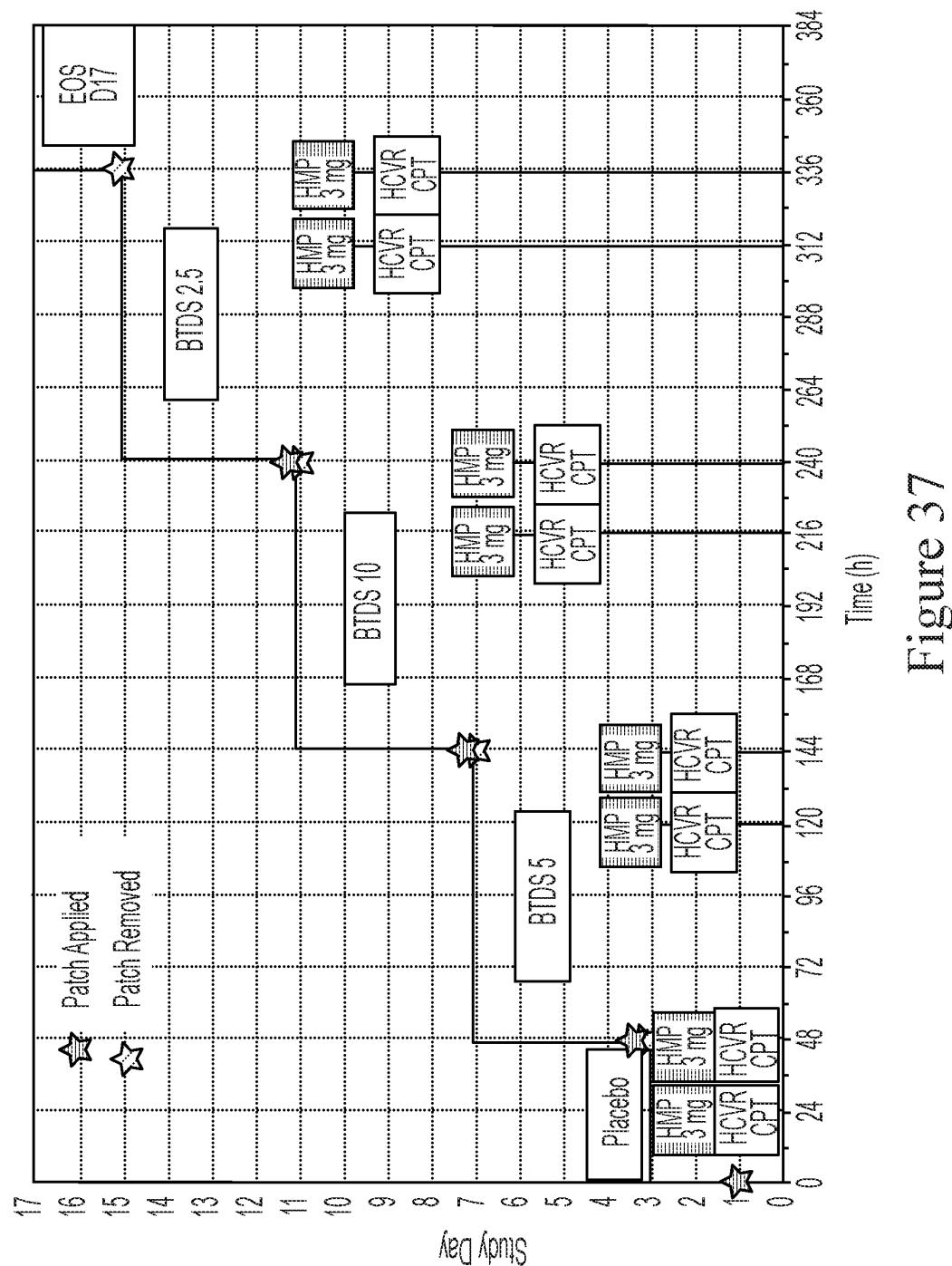


Figure 37

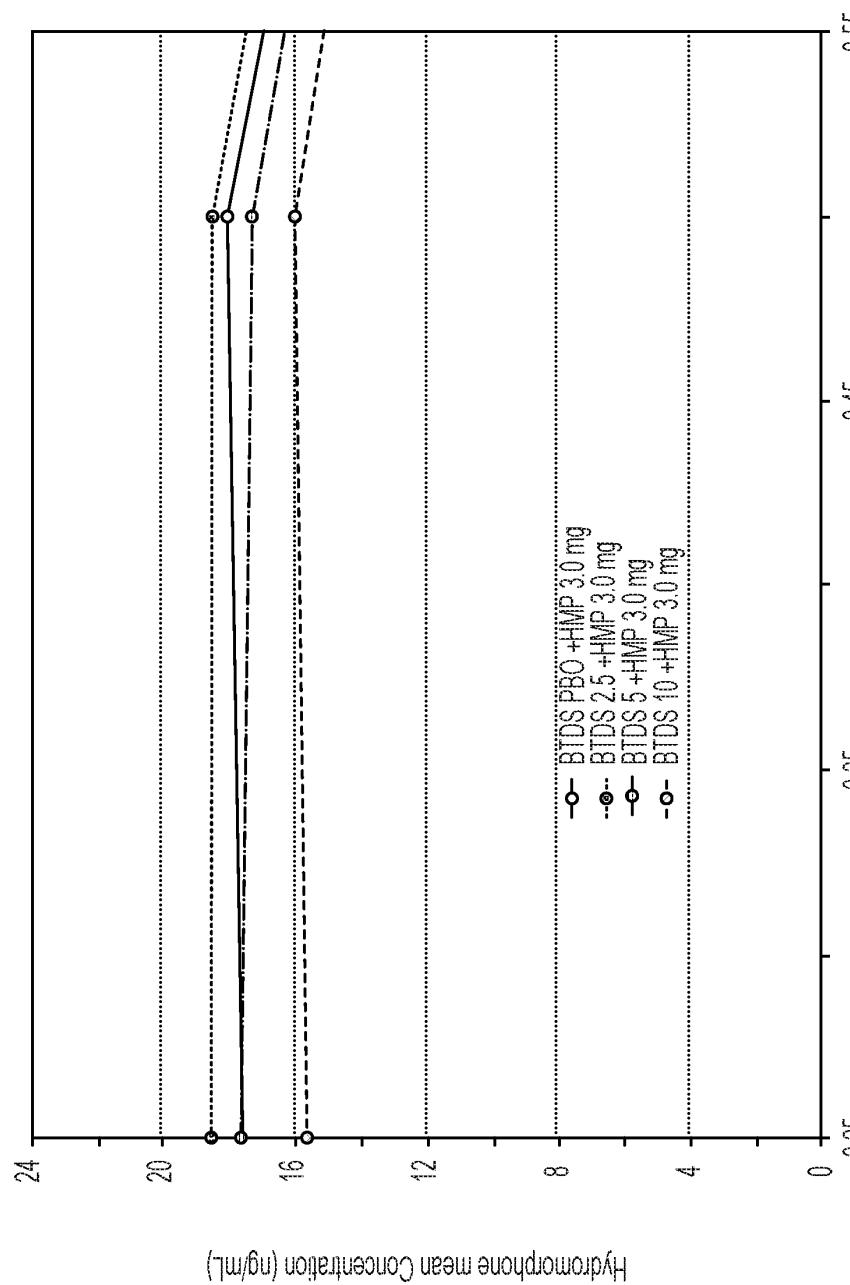


Figure 38

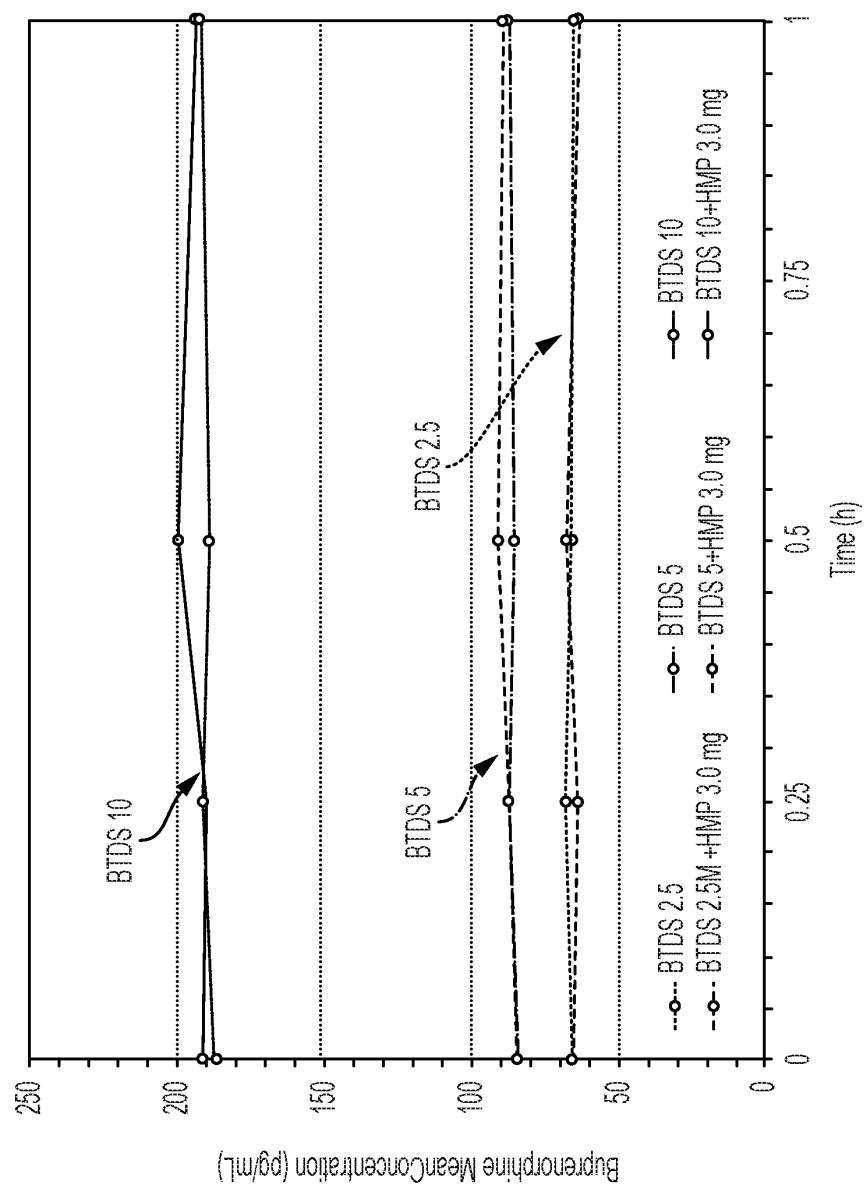


Figure 39

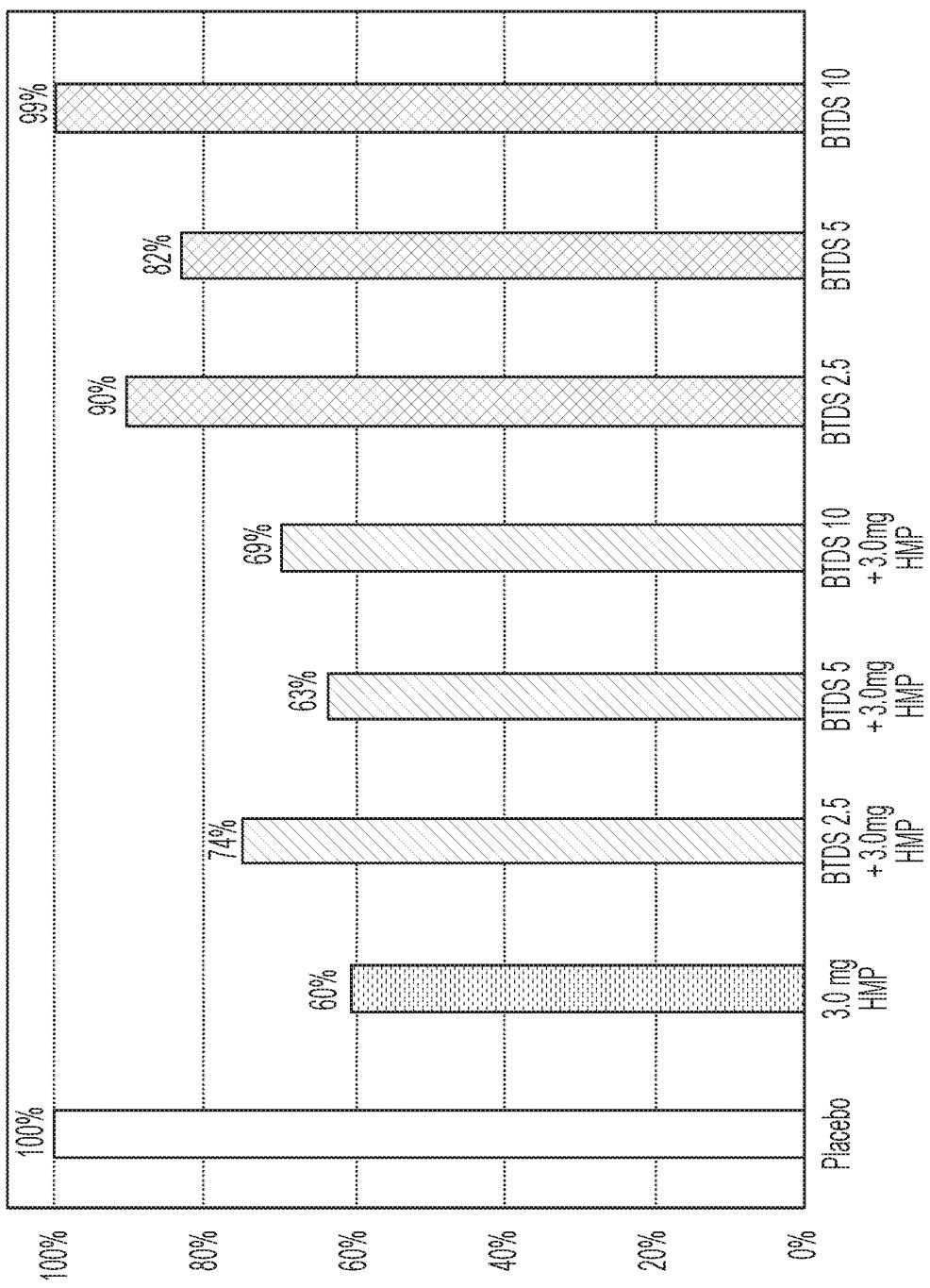


Figure 40

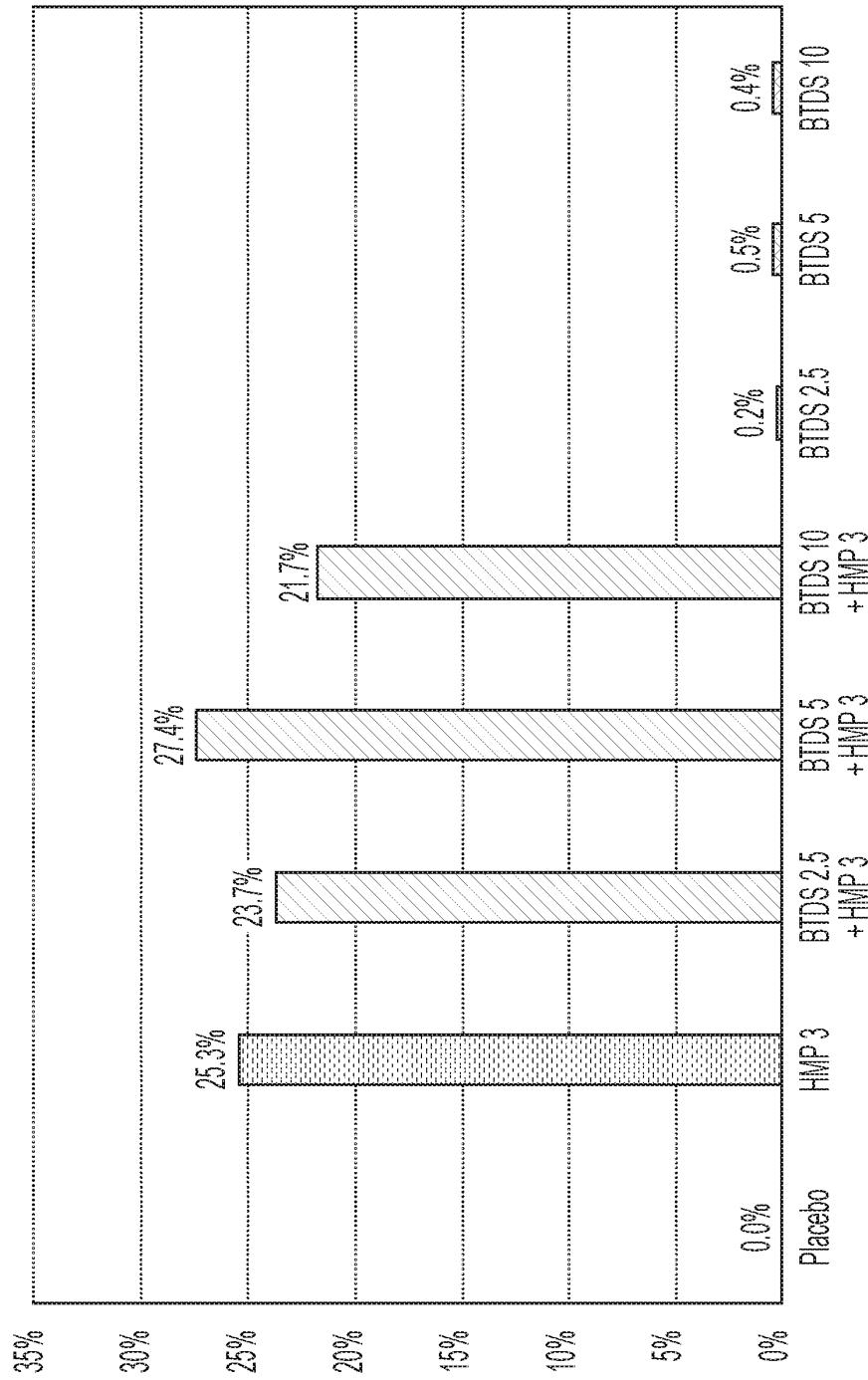


Figure 41

RESUMO

Patente de Invenção: "**MÉTODO DE TRATAMENTO E FORMAS DE DOSAGEM DO MESMO**".

A invenção refere-se a uma forma de dosagem oral que compreende (i) uma quantidade de oxicodona e (ii) uma quantidade de buprenorfina, em que a razão ponderal entre a quantidade de buprenorfina e a quantidade de oxicodona é maior que 1:40, calculada com a quantidade de buprenorfina na forma de dosagem expressa como a quantidade equimolar de base de buprenorfina ($M_w = 467,64\text{ g/mol}$) em mg, e a quantidade de oxicodona na forma de dosagem expressa como a quantidade equimolar de cloridrato oxicodona ($M_w = 351,82\text{ g/mol}$) em mg. A invenção também refere-se a combinações de um agonista e buprenorfina para uso para tratar dor, em que a combinação atinge uma redução de respostas farmacodinâmicas adversas (tal como depressão respiratória), em comparação com uma terapia com opioide independente correspondente. A invenção também inclui métodos de tratamento e formas de dosagem dos mesmos que compreendem tais combinações.