



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

(21) **PI0707516-2 A2**

(22) Data de Depósito: 02/02/2007  
(43) Data da Publicação: 10/05/2011  
(RPI 2105)



\* B R P I 0 7 0 7 5 1 6 A 2 \*

(51) *Int.Cl.:*  
A61K 31/675  
A61K 9/20  
A61K 33/06

(54) Título: **COMPOSIÇÕES QUE COMPREENDEM UM BISFOSFONATO E UM ANTIFOLATO**

(30) Prioridade Unionista: 06/02/2006 US 60/771,174

(73) Titular(es): Cypress Bioscience, Inc.

(72) Inventor(es): Michael J. Walsh

(74) Procurador(es): Orlando de Souza

(86) Pedido Internacional: PCT US2007002941 de 02/02/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2007/092338 de 16/08/2007

(57) Resumo: COMPOSIÇÕES QUE COMPREENDEM UM BISFOSFONATO E UM ANTIFOLATO. Composições e métodos para o tratamento de artrite, particularmente artrite reumatóide e osteoartrite. Essas composições incluem pelo menos um antifolato e pelo menos um bisfosfonato, ou sais farmacologicamente aceitáveis destes.

COMPOSIÇÕES QUE COMPREENDEM UM BISFOSFONATO E UM ANTIFOLATO  
CAMPO DA INVENÇÃO

A presente invenção está relacionada às composições que compreendem pelo menos um bisfosfonato e pelo menos um  
5 antifolato. Mais especificamente, a invenção está relacionada ao uso dessas composições para o tratamento de artrite, incluindo osteoartrite e artrite reumatóide.

FUNDAMENTOS DA INVENÇÃO

A artrite ("arth" significando articulação, "ite" significando inflamação) na verdade consiste em mais de 100  
10 condições diferentes que podem variar de formas relativamente leves de tendinite e bursite, até osteoartrite (artrite "por desgaste"), até formas sistêmicas incapacitantes como, por exemplo, artrite  
15 reumatóide. Também estão incluídas dentro do termo "artrite" síndromes dolorosas como fibromialgia e distúrbios relacionados à artrite, por exemplo, lúpus, que envolvem todas as partes do corpo. Além disso, a gota também é considerada um tipo de artrite, na medida em que  
20 afeta as articulações.

As principais formas de artrite são a osteoartrite e a artrite reumatóide (AR). A osteoartrite é o resultado de desgaste de longo prazo das articulações que normalmente se desenvolve à medida que envelhecemos. Ela envolve uma perda  
25 de cartilagem e uma alteração na constituição óssea. Em contraste, a artrite reumatóide (AR) é um distúrbio inflamatório crônico com características sistêmicas e envolvimento articular que resulta em uma sinovite erosiva, degradação de cartilagem e destruição articular. O dano  
30 estrutural às articulações é preditivo do resultado de

longo prazo e contribui para o declínio funcional, incapacidade e a necessidade de cirurgia de grande porte. A AR afeta mais de 2,1 milhões de norte-americanos, 1,5 milhões dos quais são mulheres. Essa doença progressiva, crônica, e freqüentemente incapacitante normalmente começa na meia-idade, mas também pode ocorrer em crianças e em adultos jovens.

Os tratamentos atuais para a AR se concentram no tratamento dos sintomas (por exemplo, dor, rigidez e edema articulares) e no processo de doença subjacente. Os tratamentos para os sintomas da AR incluem corticosteróides (por exemplo, prednisona) e fármacos antiinflamatórios não esteróides (NSAIDs) (por exemplo, aspirina, ibuprofeno, indometacina, naproxeno). Compostos denominados fármacos anti-reumáticos modificadores de doença (DMARDs) (por exemplo, metotrexato, azotiotioprina, hidroxiclороquina, ciclosporina, D-penicilamina, sulfasalazina, leflunomida e minociclina) e fármacos baseados em anticorpo monoclonal projetado geneticamente (por exemplo, infliximab, etanercept, adalimumab) são direcionados aos fatores causadores da AR. Os fármacos baseados em anticorpo se dirigem e neutralizam uma proteína causadora de inflamação denominada fator de necrose tumoral- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ). Nos últimos 20 anos, o DMARD de escolha tem sido metotrexato (Rheumatrex), desenvolvido originalmente para o tratamento de vários cânceres. Infelizmente, ele só é eficaz em um em cada três pacientes com AR.

Bisfosfonatos são análogos de pirofosfato carbono-substituídos que se tornaram o tratamento de escolha para a inibição da atividade excessiva de osteoclastos que é uma

característica de várias doenças ósseas, incluindo osteoporose e doença de Paget. Esses compostos também podem ter efeitos benéficos sobre a AR (*Curr. Opin. Rheumatol.* 15: 469-475, 2003; Patente U.S. N° 5.428.181).

5 Antifolatos, ou antagonistas de folato, são um grupo de compostos freqüentemente usados para o tratamento de câncer. Esses compostos inibem a timidilato sintase e diidrofolato redutase, e reduzem a síntese *de novo* de purina. Um antifolato, metotrexato, também é usado para o  
10 tratamento de artrite reumatóide.

Todos os tratamentos atuais de AR possuem suas desvantagens e efeitos colaterais, e nem todos os tratamentos são eficazes em todos os indivíduos. Dessa forma, há necessidade de composições adicionais que possam  
15 tratar eficazmente a artrite reumatóide.

#### SUMÁRIO DA INVENÇÃO

A presente invenção fornece um método para o tratamento de artrite, particularmente AR e osteoartrite, que compreende a identificação de um mamífero que necessita  
20 deste tratamento; e a administração de um bisfosfonato e um antifolato, ou um sal farmacologicamente aceitável destes, ao mamífero. Em uma modalidade, o antifolato é metotrexato. Em uma modalidade, o mamífero é um ser humano. Em outra modalidade, o bisfosfonato é isalendronato, clodronato,  
25 etidronato, pamidronato, tiludronato, ibandronato, zolendronato, olpadronato, residronato, neridronato, um derivado substituído destes, ou um sal farmacologicamente aceitável destes. Em outra modalidade, o antifolato e o bisfosfonato são administrados simultaneamente. Ainda em  
30 outra modalidade, o antifolato é administrado antes do

bisfosfonato. Ainda em outra modalidade, o bisfosfonato é administrado antes do antifolato. O bisfosfonato e o antifolato podem ser administrados por via oral, intravenosa, intramuscular, intra-articular ou retal.

5 Outra modalidade da presente invenção é o uso de pelo menos um antifolato e de pelo menos um bisfosfonato, um derivado substituído destes, ou um sal farmacologicamente aceitável destes, na preparação de um medicamento para o tratamento de artrite. Em um aspecto dessa modalidade, o mamífero é um ser humano. Em outro aspecto dessa modalidade, o antifolato é metotrexato. O bisfosfonato pode ser alendronato, clodronato, etidronato, pamidronato, tiludronato, ibandronato, zolendronato, olpadronato, residronato, neridronato, derivados substituídos destes, ou 10 sais farmacologicamente aceitáveis destes. Em uma modalidade, o antifolato e o bisfosfonato estão na mesma formulação. Em outra modalidade, o antifolato e o bisfosfonato estão em formulações diferentes. A artrite pode ser artrite reumatóide ou osteoartrite.

#### 20 DESCRIÇÃO DETALHADA DA MODALIDADE PREFERIDA

A presente invenção está relacionada ao uso de um ou mais bisfosfonatos em combinação com um ou mais antifolatos, para inibição de inflamação associada à artrite, particularmente artrite reumatóide (AR) e 25 osteoartrite, e para o tratamento desses distúrbios. Nas composições de bisfosfonato/antifolato e métodos aqui descritos, será entendido que sais farmacologicamente aceitáveis, metabólitos, pró-fármacos ou derivados substituídos (por exemplo, ésteres, amidas) de um ou mais 30 bisfosfonatos e/ou antifolato podem ser usados no lugar de

um ou mais bisfosfonatos e/ou antifolato.

Bisfosfonatos adequados para uso na presente invenção incluem alendronato, clodronato, etidronato, pamidronato, tiludronato, ibandronato, zolendronato, olpadronato, 5 residronato, neridronato, derivados substituídos destes, e sais farmacologicamente aceitáveis destes. Outros bisfosfonatos adequados para uso na presente invenção incluem aqueles descritos nas Patentes U.S. Nºs 5.885.473, 6.162.929, 4.705.651, 5.312.954, 4.327.039, 5.196.409, 10 5.412.141, 4.922.007, 5.019.651, 5.583.122, 6.080.779 e 6.117.856.

Antifolatos adequados para uso na presente invenção incluem metotrexato, aminopterina, trimetrexato, lometrexol, pemetrexed, 5-fluoruracil e leucovorin. Em uma 15 modalidade, o antifolato é metotrexato.

Embora a artrite reumatóide e a osteoartrite sejam as condições artríticas mais comuns, as composições da presente invenção também podem ser usadas para tratar outros distúrbios artríticos, que incluem tendinite de 20 Aquiles, acondroplasia, artropatia acromegálica, capsulite adesiva, doença de Still de surgimento no adulto, espondilite anquilosante, bursite anserina, necrose avascular, síndrome de Behcet, tendinite bicipital, doença de Blount, espondilite brucelar, bursite, bursite do 25 calcâneo, doença de depósito cristal, síndrome de Caplan, síndrome do túnel do carpo, condrocalcinose, condromalácia patelar, sinovite crônica, osteomielite multifocal recorrente crônica, síndrome de Churg-Strauss, síndrome de Cogan, osteoporose induzida por corticosteróide, síndrome 30 costo-esternal, síndrome de CREST, crioglobulinemia, doença

articular degenerativa, dermatomiosite, esclerose diabética dos dedos das mãos, hiperostose esquelética idiopática difusa (DISH), discite, lúpus eritematoso discóide, lúpus induzido por fármacos, distrofia muscular de Duchenne, 5 contratura de Dupuytren, síndrome de Ehlers-Danlos, artrite enteropática, epicondilite, osteoartrite inflamatória erosiva, síndrome do compartimento induzida pelo exercício, doença de Fabry, febre familiar do Mediterrâneo, lipogranulomatose de Farber, síndrome de Felty, 10 fibromialgia, doença de Fifth, pés chatos, sinovite de corpo estranho, doença de Freiberg, artrite fúngica, doença de Gaucher, artrite de células gigantes, artrite gonocócica, síndrome de Goodpasture, gota, arterite granulomatosa, hemartrose, hemocromatose, púrpura de 15 Henoch-Schonlein, doença do antígeno de superfície de hepatite B, displasia do quadril, síndrome de Hurler, síndrome da hipermobilidade, vasculite por hipersensibilidade, osteoartropatia hipertrófica, doença do complexo imune, síndrome de choque, artropatia de Jaccoud, 20 espondilite anquilosante juvenil, dermatomiosite juvenil, artrite reumatóide juvenil, doença de Kawasaki, doença de Kienbock, doença de Legg-Calve-Perthes, síndrome de Lesch-Nyhan, escleroderma linear, dermatoartrite lipóide, síndrome de Lofgren, doença de Lyme, sinovioma maligno, 25 síndrome de Marfan, síndrome da prega medial, artrite por carcinomatose metastática, doença do tecido conjuntivo misto (MCTD), crioglobulinemia mista, mucopolissacaridose, retículo-histiocitose multicêntrica, displasia epitelial múltipla, artrite por micoplasma, síndrome da dor 30 miofascial, lúpus neonatal, artropatia neuropática,

paniculite nodular, ocronose, bursite de olecrânio, doença de Osgood-Schlatter, osteocondromatose, osteogênese imperfeita, osteomalácia, osteomielite, osteonecrose, osteoporose, síndrome de overlap, doença de Paget, 5 reumatismo palindrômico, síndrome da dor patelo-femoral, síndrome de Pellegrini-Stieda, sinovite vilo-nodular pigmentada, síndrome piriforme, fascite plantar, poliartrite nodosa, polimialgia reumática, polimiosite, cistos poplíteos, tendinite tibial posterior, doença de 10 Pott, bursite pré-patelar, infecção articular prostética, pseudoxantoma elástico, artrite psoriática, fenômeno de Raynaud, artrite reativa/síndrome de Reiter, síndrome da distrofia simpática reflexa, policondrite recidivante, bursite retro-calcânea, febre reumática, vasculite 15 reumatóide, tendinite do manguito do rotador, sacroileíte, osteomielite por salmonella, sarcoidose, gota saturnina, osteocondrite de Scheuermann, escleroderma, artrite séptica, artrite soronegativa, artrite por shigella, síndrome ombro-mão, artropatia falciforme, síndrome de 20 Sjögren, deslizamento da epífise femoral capital, estenose medular, espondilólise, artrite estafilocócica, síndrome de Stickler, lúpus cutâneo subaguda, síndrome de Sweet, coréia de Sydenham, artrite sífilítica, lúpus eritematoso sistêmico (LES), arterite de Takayasu, síndrome do túnel do 25 carpo, cotovelo de tenista (*tennis elbow*), síndrome de Tietse, osteoporose transitória, artrite traumática, bursite trocantérica, artrite tuberculosa, artrite da colite ulcerativa, síndrome indiferenciada do tecido conjuntivo (UCTS), vasculite da urticária, artrite viral, 30 granulomatose de Wegener, doença de Whipple, doença de

Wilson e artrite por yersínia.

A combinação de um ou mais antifolatos e um ou mais bisfosfonatos pode ser usada para tratar diversos vertebrados como, por exemplo, pássaros e mamíferos.

5 Mamíferos adequados para o tratamento com o uso das composições e métodos aqui descritos incluem seres humanos, primatas, cães, gatos, coelhos, porquinhos-da-índia, cavalos, porcos, vacas, e semelhantes. Um mamífero que possui artrite (por exemplo, osteoartrite ou AR) é  
10 identificado, seguido por administração de uma composição farmacêutica que compreende um ou mais antifolatos e um ou mais bisfosfonatos, um derivado substituído destes ou um sal farmacêuticamente aceitável destes.

O termo "composição farmacêutica" refere-se a uma  
15 mistura de um ou mais bisfosfonatos e metotrexato, derivados substituídos destes ou sais farmacêuticamente aceitáveis destes, com outros componentes químicos, por exemplo, diluentes ou veículos. A composição farmacêutica facilita a administração do composto a um organismo.  
20 Existem na técnica várias técnicas de administração de um composto que incluem, sem limitação, a administração oral, por injeção, aerossol, parenteral e tópica. As composições farmacêuticas também podem ser obtidas por reação de compostos com ácidos inorgânicos ou orgânicos como, por  
25 exemplo, ácido clorídrico, ácido hidrobromico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido metanossulfônico, ácido etanossulfônico, ácido p-toluenossulfônico, ácido salicílico, e semelhantes.

O termo "veículo" define um composto químico que  
30 facilita a incorporação de um composto em células ou

tecidos. Por exemplo, sulfóxido de dimetila (DMSO) é um veículo comumente utilizado, na medida em que facilita a captação de muitos compostos orgânicos nas células ou nos tecidos de um organismo.

5 O termo "diluyente" define compostos químicos diluídos em água que dissolverão o composto de interesse, além de estabilizar a forma biologicamente ativa do composto. Sais dissolvidos em soluções tamponadas são utilizados como diluentes na técnica. Uma solução tamponada comumente usada  
10 é a solução salina tamponada com fosfato, pois ela simula as condições salinas do sangue humano. Na medida em que sais de tampão podem controlar o pH de uma solução em baixas concentrações, um diluyente tamponado raramente modifica a atividade biológica de um composto.

15 O termo "fisiologicamente aceitável" define um veículo ou diluyente que não anula a atividade biológica e as propriedades do composto.

O termo "sal farmacêuticamente aceitável" refere-se a uma formulação de um composto que não causa irritação  
20 significativa de um organismo ao qual é administrado, e não abole a atividade biológica e as propriedades do composto. Sais farmacêuticos podem ser obtidos por reação de um composto da invenção com ácidos inorgânicos como, por exemplo, ácido clorídrico, ácido hidrobromico, ácido  
25 sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido metanossulfônico, ácido etanossulfônico, ácido p-toluenossulfônico, ácido salicílico, e semelhantes. Sais farmacêuticos também podem ser obtidos por reação de um composto da invenção com uma base para formar um sal como,  
30 por exemplo, um sal de amônio, um sal de metal alcalino,

por exemplo, um sal de sódio ou um sal de potássio, um sal de metal alcalino terroso, por exemplo, um sal de cálcio ou um sal de magnésio sal, um sal de bases orgânicas, por exemplo, diciclohexilamina, N-metil-D-glutamina, tris(hidroximetil)metilamina, e sais com aminoácidos por exemplo, arginina, lisina, e semelhantes.

O termo "éster" refere-se a uma porção química com a fórmula  $-(R)_n-COOR'$ , em que R e R' são selecionados independentemente do grupo que consiste em alquil, cicloalquil, aril, heteroaril (ligado por meio de um carbono do anel) e heteroalícíclico (ligado por meio de um carbono do anel), e em que n é 0 ou 1.

Uma "amida" é uma porção química com fórmula  $-(R)_n-C(O)NHR'$  ou  $-(R)_n-NHC(O)R'$ , em que R e R' são selecionados independentemente do grupo que consiste em alquil, cicloalquil, aril, heteroaril (ligado por meio de um carbono do anel) e heteroalícíclico (ligado por meio de um carbono do anel), e em que n é 0 ou 1. Uma amida pode ser um aminoácido ou uma molécula de peptídeo anexada a uma molécula da presente invenção formando, dessa forma, um pró-fármaco.

O termo "metabólito" refere-se a um composto ao qual um bisfosfonato e/ou metotrexato é convertido dentro das células de um mamífero. As composições farmacêuticas da presente invenção podem incluir um metabólito de um bisfosfonato e/ou metotrexato, em vez de bisfosfonato e/ou metotrexato. O escopo dos métodos da presente invenção inclui os casos em que um bisfosfonato e/ou metotrexato é administrado ao paciente, embora o metabólito seja a entidade bioativa.

Um "pró-fármaco" refere-se a um agente que é convertido no fármaco parente *in vivo*. Pró-fármacos são freqüentemente úteis por que, em algumas situações, eles podem ser mais fáceis de serem administrados do que o fármaco parente. Eles podem ser, por exemplo, biodisponíveis por administração oral, enquanto o parente não pode. O pró-fármaco também pode ter solubilidade aumentada em composições farmacêuticas em relação ao fármaco parente. Um exemplo, sem limitação, de um pró-fármaco seria um composto da presente invenção que é administrado como um éster (o "pró-fármaco") para facilitar a transferência através de uma membrana celular onde a hidrossolubilidade é prejudicial à mobilidade, mas a seguir é hidrolisado metabolicamente no ácido carboxílico, a entidade ativa, após estar dentro da célula, onde a hidrossolubilidade é benéfica. Um exemplo adicional de um pró-fármaco pode ser um peptídeo curto (poliaminoácido) ligado a um grupo ácido, em que o peptídeo é metabolizado para revelar a porção ativa.

Em um aspecto adicional, a presente invenção está relacionada a um método de tratamento de um paciente com uma composição farmacêutica, como aqui descrita.

O termo "que trata" ou "tratamento" não significa necessariamente a cura total. Qualquer alívio de quaisquer sinais ou sintomas indesejados da doença em qualquer extensão, ou o fato de tornar mais lenta a progressão da doença, pode ser considerado tratamento. Além disso, tratamento pode incluir atos que podem piorar a sensação geral de bem-estar ou aparência do paciente. Tratamento também pode incluir o prolongamento da vida do paciente,

embora os sintomas não sejam aliviados, as condições da doença não sejam melhoradas, ou a sensação geral de bem-estar do paciente não seja aumentada.

As composições farmacêuticas aqui descritas podem ser administradas a um paciente humano *per se*, ou, em composições farmacêuticas nas quais estão misturadas com outros ingredientes ativos, como na terapia combinada, ou veículos ou excipientes adequados. Técnicas para a formulação e administração dos compostos do presente pedido podem ser encontradas em "Remington's Pharmaceutical Sciences", Mack Publishing Co., Easton, PA, 18ª edição, 1990.

Na presente invenção, o antifolato e o bisfosfonato podem ser administrados simultaneamente; o antifolato pode ser administrado antes do bisfosfonato, ou vice-versa. Vias de administração adequadas podem incluir, por exemplo, a administração tópica, oral, retal, transmucosa ou intestinal; a liberação parenteral, incluindo injeções intramusculares, subcutâneas, intravenosas, intramedulares, além de injeções intra-tecais, intraventriculares diretas, intraperitoneais, intranasais, intra-articulares (diretamente na articulação) ou intra-oculares.

Alternativamente, pode-se administrar o composto de uma forma local, e não sistêmica, por exemplo, por meio de injeção do composto diretamente na área renal ou cardíaca, freqüentemente em uma formulação de depósito ou de liberação sustentada. Além disso, pode-se administrar o fármaco em um sistema direcionado de liberação de fármaco, por exemplo, em um lipossomo revestido com um anticorpo com especificidade de tecido. Os lipossomos serão direcionados

e captados seletivamente pelo órgão.

As composições farmacêuticas da presente invenção podem ser fabricadas de uma forma conhecida, por exemplo, por meio de processos convencionais de mistura, dissolução, granulação, fabricação de drágeas, trituração, emulsificação, encapsulação, captura ou de formação de comprimidos. Nas composições farmacêuticas aqui descritas, o metotrexato e um ou mais bisfosfonatos podem ser formulados juntos na mesma composição, ou podem ser formulados separadamente. Por exemplo, o metotrexato pode ser fornecido em um primeiro comprimido, e o(s) bisfosfonato(s) pode ser fornecido em um comprimido separado. Caso mais de um bisfosfonato seja incluído na composição, eles também poderão ser formulados juntos ou separadamente.

Dessa forma, as composições farmacêuticas para uso de acordo com a presente invenção podem ser formuladas de forma convencional com o uso de um ou mais veículos fisiologicamente aceitáveis que compreendem excipientes e auxiliares que facilitam o processamento dos compostos ativos em preparações que podem ser usadas farmaceuticamente. A formulação adequada depende da via de administração escolhida. Qualquer uma das técnicas, veículos e excipientes conhecidos podem ser usados adequadamente e como entendido na técnica; por exemplo, em "Remington's Pharmaceutical Sciences", acima.

Para injeção, os agentes da invenção podem ser formulados em soluções aquosas, preferivelmente em tampões fisiologicamente compatíveis como, por exemplo, Solução de Hanks, Solução de Ringer ou tampão de soro fisiológico.

Para a administração transmucosa, penetrantes apropriados para a barreira a ser permeada são usados na formulação. Estes penetrantes são geralmente conhecidos na técnica.

Para administração oral, os compostos podem ser formulados facilmente por combinação dos compostos ativos com veículos farmacologicamente aceitáveis bem conhecidos na técnica. Estes veículos permitem que os compostos da invenção sejam formulados como comprimidos, pílulas, drágeas, cápsulas, líquidos, géis, xaropes, pastas, suspensões, e semelhantes, para ingestão oral por um paciente a ser tratado. Preparações farmacêuticas para uso oral podem ser obtidas por mistura de um ou mais excipientes sólidos com a combinação farmacêutica da invenção, opcionalmente triturando-se a mistura resultante, e processando a mistura de grânulos, após a adição de auxiliares adequados, se desejado, para a obtenção de comprimidos ou núcleos de drágeas. Excipientes adequados são, em particular, enchimentos como, por exemplo, açúcares, incluindo lactose, sacarose, manitol ou sorbitol; preparações de celulose como, por exemplo, amido de milho, amido de trigo, amido de arroz, amido de batata, gelatina, goma tragacanto, metil celulose, hidroxipropil metilcelulose, carboximetilcelulose sódica e/ou polivinilpirrolidona (PVP). Se desejado, agentes de desintegração podem ser adicionados, por exemplo, a polivinil pirrolidona entrecruzada, ágar ou ácido algínico ou um sal deste como, por exemplo, alginato de sódio.

Para administração tópica, os compostos podem ser formulados para administração à epiderme como pomadas, géis, cremes, pastas, unguentos, géis, cremes ou loções, ou

como um emplastro transdérmico. Pomadas e cremes podem ser formulados, por exemplo, com uma base aquosa ou oleosa com a adição de agentes espessantes e/ou gelificantes adequados. Loções podem ser formuladas com uma base aquosa  
5 ou oleosa e, em geral, também conterão um ou mais agentes emulsificantes, agentes estabilizantes, agentes dispersantes, agentes de suspensão, agentes espessantes ou agentes corantes.

Núcleos de drágeas são fornecidos com revestimentos adequados. Para essa finalidade, podem ser usadas soluções  
10 concentradas de açúcar, as quais podem opcionalmente conter goma arábica, talco, polivinil pirrolidona, gel de carbopol, polietileno glicol e/ou dióxido de titânio, soluções de laca e solventes orgânicos adequados ou  
15 misturas solventes. Corantes ou pigmentos podem ser acrescentados aos revestimentos de comprimidos ou drágea para identificação ou para caracterizar diferentes combinações de doses de composto ativo.

As preparações farmacêuticas que podem ser usadas por  
20 via oral, incluindo por via sublingual, incluindo cápsulas *push-fit* feitas de gelatina, além de cápsulas macias, lacradas, feitas de gelatina e um plastificante como, por exemplo, glicerol ou sorbitol. As cápsulas *push-fit* podem conter os ingredientes ativos misturados com enchimento  
25 como, por exemplo, lactose, aglutinantes como, por exemplo, amidos e/ou lubrificantes como, por exemplo, talco ou estearato de magnésio e, opcionalmente, estabilizantes. Em cápsulas macias, os compostos ativos podem ser dissolvidos ou suspensos em líquidos adequados como, por exemplo, óleos  
30 graxos, parafina líquida ou polietileno glicóis líquidos.

Além disso, podem ser adicionados estabilizantes. Todas as formulações para administração oral devem estar em dosagens adequadas para esta administração.

Para administração bucal, as composições podem assumir  
5 a forma de comprimidos ou losangos formulados de forma convencional.

Para administração por inalação, os compostos para uso de acordo com a presente invenção são liberados convenientemente na forma de uma apresentação de spray de  
10 aerossol por embalagens pressurizadas ou um nebulizador, com o uso de um propelente adequado, por exemplo, diclorodifluormetano, triclorofluormetano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono ou outro gás adequado. No caso de um aerossol pressurizado, a unidade de  
15 dosagem pode ser determinada fornecendo-se uma válvula para liberar uma quantidade metrificada. Cápsulas e cartuchos, por exemplo, de gelatina, para uso em um inalador ou insuflador podem ser formulados contendo uma mistura em pó do composto e uma base de pó adequada como, por exemplo,  
20 lactose ou amido.

Os compostos podem ser formulados para administração parenteral por injeção, por exemplo, por injeção em bolo ou infusão contínua. Formulações para injeção podem ser apresentadas em forma de dosagem unitária, por exemplo, em  
25 ampolas, ou em recipientes multidoses, com a adição de um conservante. As composições podem assumir as formas de suspensões, soluções ou emulsões em veículos oleosos ou aquosos, e podem conter agentes de formulação como, por exemplo, agentes de suspensão, estabilizantes e/ou  
30 dispersantes.

Formulações farmacêuticas para administração parenteral incluem soluções aquosas dos compostos ativos em forma hidrossolúvel. Adicionalmente, suspensões dos compostos ativos podem ser preparadas como suspensões oleosas para injeção apropriadas. Solventes ou veículos lipofílicos adequados incluem óleos graxos como, por exemplo, óleo de gergelim, ou ésteres sintéticos de ácido graxo, por exemplo, oleato de etila ou triglicerídeos, ou lipossomos. Suspensões aquosas para injeção podem conter substâncias que aumentam a viscosidade da suspensão como, por exemplo, carboximetilcelulose sódica, sorbitol ou dextrana. Opcionalmente, a suspensão também pode conter estabilizantes adequados ou agentes que aumentam a solubilidade dos compostos para permitir a preparação de soluções altamente concentradas.

Alternativamente, os ingredientes ativos podem estar na forma de pó para reconstituição com um veículo adequado, por exemplo, água estéril sem pirogênio, antes do uso.

Os compostos também podem ser formulados em composições retais como, por exemplo, supositórios ou enemas de retenção, por exemplo, contendo bases convencionais para supositório como, por exemplo, manteiga de cacau ou outros glicerídeos.

Além das formulações descritas previamente, os compostos também podem ser formulados como uma preparação de depósito. Estas formulações de longa ação podem ser administradas por implantação (por exemplo, por via subcutânea ou intramuscular) ou por injeção intramuscular. Dessa forma, por exemplo, os compostos podem ser formulados com materiais poliméricos ou hidrofóbicos adequados (por

exemplo, como uma emulsão em um óleo aceitável) ou resinas de troca iônica, ou como derivados moderadamente solúveis, por exemplo, como um sal moderadamente solúvel.

Um veículo farmacêutico para os compostos hidrofóbicos da invenção é um sistema co-solvente que compreende álcool benzílico, um tensoativo não polar, um polímero orgânico miscível na água e uma fase aquosa. Um sistema co-solvente comumente usado é o sistema co-solvente VPD, que é uma solução de álcool benzílico 3% p/v, 8% w/v do tensoativo não polar Polissorbato 80<sup>TM</sup> e polietileno glicol 300 65% w/v, completado até o volume em etanol absoluto. Naturalmente, as proporções de um sistema co-solvente podem ser variadas consideravelmente, sem destruir suas características de solubilidade e toxicidade. Além disso, a identidade dos componentes co-solventes pode ser variada: por exemplo, podem ser usados outros tensoativos não polares de baixa toxicidade em vez de POLYSORBATE 80<sup>TM</sup>; o tamanho da fração de polietileno glicol pode ser variado; outros polímeros biocompatíveis podem substituir o polietileno glicol, por exemplo, polivinil pirrolidona; e outros açúcares ou polissacarídeos podem servir de substitutos para dextrose.

Alternativamente, podem ser empregados outros sistemas de liberação para compostos farmacêuticos hidrofóbicos. Lipossomos e emulsões são exemplos bem conhecidos de veículos de liberação ou veículos para fármacos hidrofóbicos. Certos solventes orgânicos, por exemplo, sulfóxido de dimetila, também podem ser empregados, embora normalmente ao custo de uma maior toxicidade. Adicionalmente, os compostos podem ser

liberados com o uso de um sistema de liberação sustentada, por exemplo, matrizes semipermeáveis de polímeros hidrofóbicos sólidos que contêm o agente terapêutico. Vários materiais de liberação sustentada foram  
5 estabelecidos e são bem conhecidos por aqueles habilitados na técnica. Cápsulas de liberação sustentada podem, dependendo de sua natureza química, liberar os compostos por poucas semanas até mais de 100 dias. Dependendo da natureza química e da estabilidade biológica do reagente  
10 terapêutico, podem ser empregadas estratégias adicionais para estabilização da proteína.

Muitos dos compostos usados nas combinações farmacêuticas da invenção podem ser fornecidos como sais com contra-íons farmacêuticamente compatíveis. Sais  
15 farmacêuticamente compatíveis podem ser formados com muitos ácidos, incluindo, sem limitação ácido clorídrico, sulfúrico, acético, láctico, tartárico, málico, succínico etc. Sais tendem a ser mais solúveis em solventes aquosos ou em outros solventes protônicos do que o são as formas de  
20 ácido ou base livre correspondentes.

Composições farmacêuticas adequadas para uso na presente invenção incluem composições nas quais os ingredientes ativos estão contidos em uma quantidade eficaz para obter sua finalidade desejada. Mais especificamente, a  
25 quantidade terapeuticamente eficaz significa uma quantidade de composto eficaz para evitar, aliviar ou melhorar os sintomas da doença ou prolongar a sobrevivência do indivíduo tratado. A determinação de uma quantidade terapeuticamente eficaz está dentro dos conhecimentos daqueles habilitados  
30 na técnica, especialmente à luz da revelação detalhada aqui

fornecida.

A formulação, a via de administração e a dosagem exatas para as composições farmacêuticas da presente invenção podem ser escolhidas pelo médico assistente  
5 considerando as condições do paciente (veja, por exemplo, Fingl e cols. 1975, em "The Pharmacological Basis of Therapeutics", Cap. 1 p. 1). Tipicamente, a faixa de doses da composição administrada ao paciente pode ser de cerca de 0,5 a 1.000 mg/kg do peso corporal do paciente. A dosagem  
10 de cada componente pode ser uma única ou uma série de duas ou mais doses dadas ao longo de um ou mais dias, como for necessário para o paciente. Observe que, para quase todos os compostos específicos mencionados na presente especificação, foram estabelecidas dosagens humanas para o  
15 tratamento de pelo menos uma condição. Dessa forma, na maioria das vezes, a presente invenção utilizará aquelas mesmas dosagens, ou dosagens que estejam entre cerca de 0,1% e 500%, mais preferivelmente entre cerca de 25% e 250% da dosagem humana estabelecida. Quando não houver uma  
20 dosagem humana estabelecida, como será o caso de compostos farmacêuticos recém descobertos, uma dosagem humana poderá ser deduzida a partir dos valores da ED<sub>50</sub> ou da ID<sub>50</sub>, ou outros valores apropriados derivados de estudos *in vitro* ou *in vivo*, como qualificados por estudos de toxicidade e  
25 estudos de eficácia em animais.

Embora a dosagem exata seja determinada de uma forma fármaco-a-fármaco, na maioria dos casos podem ser feitas algumas generalizações em relação à dosagem. O regime de dosagem diária para um paciente humano adulto pode ser, por  
30 exemplo, uma dose oral entre 0,1 mg e 6.000 mg de cada

ingrediente, preferivelmente entre 1 mg e 5.000 mg, por exemplo, 25 a 5.000 mg ou uma dose intravenosa, subcutânea ou intramuscular de cada ingrediente entre 0,01 mg e 100 mg, preferivelmente entre 0,1 mg e 60 mg, por exemplo, 1 a 5 40 mg de cada ingrediente das composições farmacêuticas da presente invenção ou um de sal farmacêuticamente aceitável destas, calculados como a base livre, a composição sendo administrada 1 a 4 vezes por dia. Alternativamente, as composições da invenção podem ser administradas por infusão 10 intravenosa contínua, preferivelmente em uma dose de cada ingrediente de até 400 mg por dia. Dessa forma, a dosagem diária total por administração oral de cada ingrediente estará tipicamente na faixa de 1 a 2.500 mg, e a dosagem diária total por administração parenteral estará 15 tipicamente na faixa de 0,1 a 400 mg. Adequadamente, os compostos serão administrados por um período de terapia contínua, por exemplo, por uma semana ou mais, ou por meses ou anos.

A quantidade da dosagem e o intervalo podem ser 20 ajustados individualmente para fornecerem níveis plasmáticos da porção ativa que sejam suficientes para manter os efeitos moduladores ou a concentração eficaz mínima (MEC). A MEC irá variar para cada composto, mas pode ser estimada a partir de dados *in vitro*. As dosagens 25 necessárias para se obter a MEC dependerão das características e da via de administração individuais. No entanto, podem ser usados ensaios de HPLC ou bioensaios para determinar as concentrações plasmáticas.

Os intervalos de dosagem também podem ser determinados 30 com o uso do valor da MEC. As composições devem ser

administradas com a utilização de um regime que mantenha níveis plasmáticos acima da MEC por 10-90% do tempo, preferivelmente entre 30-90% e, principalmente, entre 50-90%.

5 Em casos de administração local ou captação seletiva, a concentração local eficaz do fármaco pode não estar relacionada com a concentração plasmática.

A quantidade de composição administrada dependerá, evidentemente, do indivíduo tratado, do peso do indivíduo,  
10 da gravidade do distúrbio, da forma administração e da avaliação do médico assistente.

As composições, se desejado, podem ser apresentadas em uma embalagem ou dispositivo de dispensa que pode conter uma ou mais formas de dosagem unitária que contêm o  
15 ingrediente ativo. A embalagem pode compreender, por exemplo, uma folha metálica ou plástica, por exemplo, uma embalagem tipo *blister*. A embalagem ou o dispositivo de dispensa pode ser acompanhado por instruções para administração. A embalagem ou o dispensador também pode ser  
20 acompanhado por um aviso associado ao recipiente na forma determinada pela agência governamental que regula a fabricação, o uso ou a venda de produtos farmacêuticos, que reflete a aprovação da agência da forma do fármaco para administração humana ou veterinária. Este aviso, por  
25 exemplo, pode ser a rotulagem aprovada pelo FDA ("U.S. Food and Drug Administration" - agência governamental americana que regula e fiscaliza a fabricação de comestíveis, drogas e cosméticos) para a prescrição de fármacos, ou a bula inserida do produto. Composições que compreendem um  
30 composto da invenção formulado em um veículo farmacêutico

compatível também podem ser preparadas, colocadas em um recipiente apropriado e rotuladas para o tratamento de uma condição indicada.

#### Exemplo 1

5 Estudo duplo-cego, controlado por placebo, paralelo, randomizado, para avaliar a eficácia e a segurança de metotrexato combinado com alendronato (Fosamax)

#### Critérios de inclusão:

- homens e mulheres acima de 18 a 75 anos.
- 10 - atender aos critérios do "American College of Rheumatology" (ACR) para AR.
- duração da doença de pelo menos 6 meses.
- surgimento da doença > 16 anos de idade.
- deve ser tratado atualmente com uma dose de MTX  
15 estável e bem tolerada (7,5 a 20 mg), dada uma vez por semana por pelo menos 12 semanas antes da visita de base.
- mulheres em idade fértil com resultado negativo de um teste de gravidez, além de indivíduos do sexo masculino, devem concordar com o uso de um método medicamente  
20 aceitável de controle anticoncepcional durante o estudo e por pelo menos 12 semanas após a última dose do artigo de teste.
- ser capaz de cumprir as visitas e os procedimentos do estudo especificados nesse protocolo.
- 25 - compreender, assinar e datar o formulário de autorização informada escrita na visita de seleção, antes que sejam realizados quaisquer procedimentos específicos do protocolo.

#### Critérios de exclusão:

- 30 - qualquer uso prévio de substância biológica anti-TNF

alfa, rituximab, ter recebido proteína de fusão anti-CD4 ou diphtheria interleucina-2 ou outras substâncias biológicas imunossupressoras (exceto anakinra).

5 - mulheres grávidas ou em amamentação ou mulheres que planejam engravidar durante o estudo ou em até 12 semanas após a última dose do artigo de teste.

10 - história de baixa aceitação ou história de uso abusivo de fármacos/uso abusivo de álcool, consumo excessivo de bebida alcoólica ou doença psiquiátrica atual ou passada que possa interferir com a capacidade de seguir o protocolo do estudo ou de fornecer a autorização informada.

15 - qualquer condição que o médico avalie como prejudicial aos indivíduos que participam nesse estudo, incluindo quaisquer desvios clinicamente importantes dos valores laboratoriais normais ou eventos médicos concomitantes importantes, como detalhado no corpo do protocolo.

20 Cem pacientes que atualmente fazem uso de metotrexato recebem a administração de 10 mg de alendronato oralmente uma vez ao dia por 60 dias. Cem pacientes recebem a administração de um placebo. O alendronato é tomado pela manhã com um copo cheio de água, pelo menos 30 minutos antes da ingestão de alimentos, bebidas ou outras  
25 medicações.

A eficácia do tratamento é determinada por várias medições, incluindo relatos de pacientes de rigidez articular, dor articular, níveis de anticorpo anti-CCP, níveis de fator reumatóide IgM e níveis de proteína C-  
30 reativa. Os pacientes que recebem a administração da

combinação de alendronato e metotrexato exibem uma melhora significativamente maior do que os pacientes que receberam a administração de placebo ou de metotrexato isoladamente.

5       Será compreendido por aqueles habilitados na técnica que podem ser feitas numerosas e várias modificações, sem se afastar do espírito da presente invenção. Portanto, deve-se entender claramente que as formas da presente invenção são apenas ilustrativas, e não têm a intenção de limitar o escopo da presente invenção.

10       Todos os documentos e outras fontes de informações citados acima são aqui incorporados em sua totalidade por referência.

**REIVINDICAÇÕES**

1. Método para o tratamento de artrite, caracterizado por compreender a identificação de um mamífero que necessita deste tratamento; e a administração de uma  
5 composição farmacêutica que compreende pelo menos um antifolato e pelo menos um bisfosfonato, um derivado substituído destes, ou um sal farmaceuticamente aceitável destes ao referido mamífero.

2. Método, de acordo com a reivindicação 1,  
10 caracterizado pelo fato de que o referido mamífero é um ser humano.

3. Método, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o referido antifolato é metotrexato.

15 4. Método, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o referido bisfosfonato é selecionado do grupo que consiste em alendronato, clodronato, etidronato, pamidronato, tiludronato, ibandronato, zolendronato, olpadronato, residronato,  
20 neridronato, derivados substituídos destes, e sais farmaceuticamente aceitáveis destes.

5. Método, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o referido antifolato e o referido bisfosfonato são administrados simultaneamente.

25 6. Método, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o referido antifolato é administrado antes do referido bisfosfonato.

7. Método, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o referido bisfosfonato é  
30 administrado antes do referido antifolato.

8. Método, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o referido antifolato e o referido bisfosfonato estão na mesma formulação.

5 9. Método, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o referido antifolato e o referido bisfosfonato estão em formulações diferentes.

10 10. Método, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o referido antifolato e o referido bisfosfonato são administrados por via oral, intravenosa ou intramuscular.

11. Método, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a referida artrite é artrite reumatóide ou osteoartrite.

15 12. Pelo menos um antifolato e pelo menos um bisfosfonato, um derivado substituído destes, ou um sal farmacologicamente aceitável destes, caracterizados por serem usados na preparação de um medicamento para o tratamento de artrite.

20 13. Uso, de acordo com a reivindicação 12, caracterizado pelo fato de que o referido mamífero é um ser humano.

14. Uso, de acordo com a reivindicação 12, caracterizado pelo fato de que o referido antifolato é metotrexato.

25 15. Uso, de acordo com a reivindicação 12, caracterizado pelo fato de que o referido bisfosfonato é selecionado do grupo que consiste em alendronato, clodronato, etidronato, pamidronato, tiludronato, ibandronato, zolendronato, olpadronato, residronato, 30 neridronato, derivados substituídos destes, e sais

farmaceuticamente aceitáveis destes.

16. Uso, de acordo com a reivindicação 12, caracterizado pelo fato de que o referido antifolato e o referido bisfosfonato estão na mesma formulação.

5 17. Uso, de acordo com a reivindicação 12, caracterizado pelo fato de que o referido antifolato e o referido bisfosfonato estão em formulações diferentes.

18. Uso, de acordo com a reivindicação 12, caracterizado pelo fato de que a referida artrite é artrite  
10 reumatóide ou osteoartrite.

**COMPOSIÇÕES QUE COMPREENDEM UM BISFOSFONATO E UM ANTIFOLATO**

Composições e métodos para o tratamento de artrite, particularmente artrite reumatóide e osteoartrite. Essas composições incluem pelo menos um antifolato e pelo menos 5 um bisfosfonato, ou sais farmacologicamente aceitáveis destes.