



INSTITUTO NACIONAL
DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

(11) Número de Publicação: **PT 1175904 E**

(51) Classificação Internacional:
A61K 31/663 (2006.01) **A61P 19/10** (2006.01)

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) Data de pedido: **1998.07.17**

(30) Prioridade(s): **1997.07.22 US 53351 P**
1997.07.23 US 53535 P
1997.08.20 GB 9717590
1997.08.22 GB 9717850

(43) Data de publicação do pedido: **2002.01.30**

(45) Data e BPI da concessão: **2007.03.28**
004/2007

(73) Titular(es):

MERCK & CO. INC.
P.O. BOX 2000 RAHWAY, NEW JERSEY 07065-
0900 US

(72) Inventor(es):

ANASTASIA G. DAIFOTIS US
ARTHUR C. II SANTORA US
JOHN A. YATES US

(74) Mandatário:

ALBERTO HERMÍNIO MANIQUE CANELAS
RUA VÍCTOR CORDON, 14 1249-103 LISBOA PT

(54) Epígrafe: **ALENDRONATO PARA UTILIZAÇÃO NO TRATAMENTO DA OSTEOPOROSE**

(57) Resumo:

RESUMO**"ALENDRONATO PARA UTILIZAÇÃO NO TRATAMENTO DA OSTEOPOROSE"**

São revelados métodos para a inibição da reabsorção óssea em mamíferos, minimizando simultaneamente a ocorrência ou o potencial de efeitos adversos gastrointestinais. São também reveladas composições farmacêuticas e estojos ("kits") para levar a cabo os métodos terapêuticos aqui revelados. Os compostos são bisfosfonatos selecionados a partir do grupo constituído por alendronato, cimadronato, clodronato, tiludronato, etidronato, ibandronato, risedronato, piridronato, pamidronato, zolendronato, facultativamente em combinação com um antagonista de histamina H₂.

DESCRIÇÃO**"ALENDRONATO PARA UTILIZAÇÃO NO TRATAMENTO DA OSTEOPOROSE"****FUNDAMENTO DO INVENTO**

Uma variedade de alterações no homem e outros mamíferos envolve ou está associada à reabsorção óssea anormal. Tais alterações incluem, mas não estão limitadas a osteoporose, doença de Paget, perda óssea periprotética ou osteólise, e hipercalcemia de malignidade. A mais comum destas alterações é a osteoporose, a qual na sua manifestação mais frequente ocorre na mulher pós-menopausa. A osteoporose é uma doença sistémica do esqueleto, caracterizada por uma massa óssea baixa e deterioração da microarquitectura do tecido ósseo, com um consequente aumento da fragilidade óssea e susceptibilidade à fractura. Devido à osteoporose, assim como outras alterações associadas à perda de osso, serem condições crónicas, pensa-se que terapia adequada necessitará de um modo geral de um tratamento crónico.

As células multinucleadas designadas osteoclastos são responsáveis pela perda de osso através de um processo conhecido como reabsorção óssea. É do conhecimento geral que os bisfosfonatos são inibidores selectivos da reabsorção óssea osteoclástica, tornando estes compostos

importantes agentes terapêuticos no tratamento ou prevenção de uma variedade de alterações ósseas, generalizadas ou localizadas, causadas ou associadas à reabsorção óssea anormal. Ver H. Fleisch, *Bisphosphonates In Bone Disease, From The Laboratory To The Patient*, 2^a Edição, Parthenon Publishing (1995).

Presentemente, existe uma grande quantidade de dados pré-clínicos e clínicos para o alendronato, um forte composto bisfosfonato. A evidência sugere que outros bisfosfonatos, tais como risedronato, tiludronato, ibandronato e zolendronato, possuem muitas propriedades em comum com o alendronato, incluindo elevada potência como inibidores de reabsorção óssea osteoclastica. Um composto bisfosfonato mais antigo, etidronato, também inibe a reabsorção óssea. No entanto, ao contrário dos bisfosfonatos mais potentes, o etidronato inibe a mineralização nas doses usadas em clínica e pode dar origem a osteomalacia, uma condição que resulta num decréscimo indesejável da mineralização óssea. Ver Boyce, B. F., Fogelman, I., Ralston, S. et al., (1984) Lancet 1 (1986) Br. Med. J. 292, pp. 1227-1229 (1986).

Apesar dos seus benefícios terapêuticos, os bisfosfonatos são fracamente absorvidos pelo tracto gastrointestinal. Ver B. J. Gertz et al., *Clinical Pharmacology of Alendronate Sodium, Osteoporosis Int.*, Supl. 3:S13-16 (1993) e B. J. Gertz et al., *Studies of the oral bioavailability of alendronate, Clinical Pharmacology &*

Therapeutics, vol. 58, número 3, pp. 288-298 (Setembro 1995).

A administração intravenosa tem sido usada para ultrapassar este problema da biodisponibilidade. No entanto, a administração intravenosa é dispendiosa e inconveniente, especialmente quando o doente deve receber em ocasiões repetidas uma infusão intravenosa que dura várias horas.

Caso se pretenda a administração oral do bisfosfonato, devem ser administradas doses relativamente elevadas para compensar a baixa disponibilidade no tracto gastrointestinal. Para ultrapassar esta baixa biodisponibilidade, é geralmente recomendado que o doente tome o bisfosfonato com o estômago vazio e ingira alimentos apenas passados 30 ou mais minutos. No entanto, para muitos doentes esta necessidade de jejuar diariamente é considerada inconveniente. Ainda, a administração oral tem sido associada a efeitos gastrointestinais adversos, especialmente os relacionados com o esófago. Ver Fleisch, Id. Estes efeitos parecem estar relacionados com o potencial irritante do bisfosfonato no esófago, um problema que é exacerbado pela presença de ácido gástrico no refluxo. Por exemplo, o bisfosfonato pamidronato tem sido associado a úlceras do esófago. Ver E. G. Lufkin et al., *Pamidronate: An Unrecognized Problem in Gastrointestinal Tolerability, Osteoporosis International*, 4:320-322 (1994).

Ainda que menos comum, a utilização de alendronato tem sido associada a esofagite e/ou úlceras do esófago. Ver P. C. De Groen, et al., *Esophagitis Associated With The Use Of Alendronate*, *New England Journal of Medicine*, vol. 335, nº 124, pp. 1016-1021 (1996), D. O. Castell, *Pill Esophagitis - The Case of Alendronate*, *New England Journal of Medicine*, Vol. 335, nº 124, pp. 1058-1059 (1996) e U. A. Liberman et al., *Esophagitis and Alendronate*, *New England Journal of Medicine*, vol. 335, nº 124, pp. 1069-1070 (1996).

Tem sido demonstrado que o grau de efeitos gastrointestinais adversos dos bisfosfonatos aumenta com um aumento da dose. Ver C. H. Chestnut et al., *Alendronate Treatment of the Postmenopausal Osteoporotic Woman: Effect of Multiple Dosages on Bone Mass and Bone Remodeling*, *The American Journal of Medicine*, vol. 99, pp. 144-152, (Agosto 1995).

Estes efeitos adversos no esófago parecem ser igualmente mais prevalentes em doentes que não tomam o bisfosfonato com uma quantidade adequada de líquido ou que se deitam pouco depois da dosagem, aumentando assim a probabilidade de refluxo esofágico.

As terapias orais correntes com bisfosfonatos caem geralmente em duas categorias: (1) as terapias que utilizam tratamento diário contínuo e (2) as terapias que utilizam um regime cíclico de tratamento e períodos de descanso.

Os regimes de tratamento diário contínuo normalmente envolvem a administração crónica de doses relativamente baixas do composto bisfosfonato, com o objectivo de administrar a dose terapêutica cumulativa pretendida no decurso do período de tratamento. No entanto, a dosagem diária contínua tem a desvantagem potencial de causar efeitos gastrointestinais adversos devido à irritação contínua, repetitiva e aditiva do tracto gastrointestinal. Igualmente, devido aos bisfosfonatos deverem ser tomados com o estômago vazio seguido de jejum e manutenção de uma postura ereta durante pelo menos 30 minutos, muitos doentes acham a dosagem diária maçadora. Estes factores podem assim interferir com a complacência do doente e, em vários casos requerem mesmo o termo do tratamento.

Os regimes de tratamento cíclico foram desenvolvidos devido a alguns bisfosfonatos, tais como etidronato, quando administrados diariamente durante mais de alguns dias, terem a desvantagem de causar um declínio da mineralização óssea, i.e. osteomalacia. A Patente U.S. Nº 4 761 406, de Flora et al., concedida em 2 de Agosto, 1988 descreve um regime cíclico desenvolvido numa tentativa de minimizar o declínio da mineralização óssea, fornecendo simultaneamente um efeito terapêutico anti-reabsorção. De um modo geral, os regimes cíclicos são caracterizados como sendo intermitentes, em oposição aos regimes de tratamento contínuos, e incluem períodos de tratamento durante os quais o bisfosfonato é administrado e períodos de não

tratamento para permitir que o nível sistémico do bisfosfonato volte à linha de base. No entanto, os regimes cíclicos, relativamente à dosagem contínua, parecem resultar numa menor eficácia terapêutica anti-reabsorção. Os dados do risedronato sugerem que a dosagem cíclica é de facto menos eficaz do que a dosagem contínua diária para maximizar os efeitos anti-reabsorção óssea. Ver L. Mortensen, et al., *Prevention Of Early Postmenopausal Bone Loss By Risedronate*, *Journal of Bone and Mineral Research*, vol. 10, supl. 1, p. s140 (1995).

Ainda, estes regimes cíclicos não eliminam ou minimizam os efeitos adversos gastrointestinais, devido a tais regimes tipicamente utilizarem períodos de dosagem diária múltipla. Os regimes cíclicos são igualmente aborrecidos de administrar e têm a desvantagem de uma fraca complacência do doente, e consequentemente comprometem a eficácia terapêutica. A Patente U.S. Nº 5 366 965, de Strein, concedida em 22 de Novembro, 1994, tenta abordar o problema dos efeitos adversos gastrointestinais através da administração de um composto polifosfonato, oralmente, subcutaneamente ou intravenosamente, de acordo com um esquema de dosagem intermitente tendo um período de inibição da reabsorção óssea e um período de descanso sem tratamento. No entanto, o regime tem a desvantagem de não ser contínuo e regular e requer períodos de não tratamento variando entre 10 e 120 dias. O Pedido de Patente PCT Nº WO 95/30421, de Goodship et al., publicado em 16 de Novembro, 1995, descreve métodos para a prevenção da perda protética

e migração usando vários compostos de bisfosfonato. Descrevem aí a administração de uma dose parcial uma vez por semana do bisfosfonato. No entanto, a referência falha especificamente na abordagem dos efeitos adversos gastrointestinais ou na descrição da administração de dosagens maiores ou múltiplas.

Lunar News, Julho 1996, Update: Bisphosphonate, 23-24, revela que "as dificuldades com bisfosfonatos orais podem favorecer a sua administração episódica (uma vez/semana) ou cíclica (uma semana cada mês). De igual modo pode ser potencialmente administrado alendronato oral numa dose de 40 ou 80 mg uma vez/semana para evitar problemas de dosagem e reduzir custos. É também possível a administração intravenosa.

Lunar News, Abril 1997, Update: Bisphosphonate, 30-32, revela "Uma via para reduzir o custo relativamente elevado, e os potenciais efeitos secundários, de bisfosfonatos orais potentes, pode ser dosear apenas duas ou três vezes por semana em vez de diariamente... Num ser humano, existe uma pequena diferença entre 5 e 10 mg/dia de alendronato, de modo que uma dose de 10 mg pode ser teoricamente administrada apenas 3X por semana ou a dose de 40 mg uma vez por semana... Se a renovação permanecer baixa depois de três meses a 3X/semana, a dose pode ser reduzida para 2X/semana ou inferior".

Observou-se, como resultado dos ensinamentos

correntes, que os regimes de tratamento diários e cílicos têm deficiências e que existe a necessidade de desenvolver um regime de dosagem para ultrapassar estas deficiências.

No presente invento, encontrou-se que os efeitos adversos gastrointestinais, que podem estar associados com os regimes de dosagem diária ou cíclica, podem ser minimizados através da administração do bisfosfonato numa dosagem unitária relativamente elevada, de acordo com um regime contínuo, tendo um intervalo de dosagem seleccionado do grupo constituído por uma dosagem por semana, duas dosagens por semana, uma dosagem de duas em duas semanas e duas dosagens por mês. Por outras palavras, encontrou-se que a administração de um bisfosfonato numa dosagem relativa elevada numa frequência de dosagem relativa baixa causa menos efeitos adversos gastrointestinais, particularmente efeitos esofágicos, comparado com a administração de uma dosagem relativa baixa numa frequência de dosagem relativa alta. Este resultado é surpreendente face aos ensinamentos que sugerem que seria de esperar que os efeitos adversos gastrointestinais aumentassem em função do aumento da dosagem do bisfosfonato. Tais métodos de administração serão especialmente benéficos no tratamento de doentes que tenham sido identificados como sofrendo ou sendo susceptíveis a alterações gastrointestinais, e.g. doença de refluxo gastrointestinal (*i.e.* "GERD"), esofagite, dispepsia (*i.e.* azia), úlceras e outras alterações relacionadas. Em tais doentes a terapia convencional com bisfosfonatos poderá potencialmente exacerbar ou induzir tais alterações gastrointestinais.

Do ponto de vista do estilo de vida do doente, tais métodos serão também mais convenientes do que os regimes de dosagem diários ou cíclicos. Os doentes serão sujeitos menos frequentemente à inconveniência de ter de tomar a droga com o estômago vazio e tendo de jejuar durante pelo menos 30 minutos após a dosagem. Igualmente, os doentes não necessitarão de ser informados de um complexo regime de dosagem. Tais métodos provavelmente possuem a vantagem de promover melhor a complacência do doente, o que por sua vez se pode traduzir em melhor eficácia terapêutica.

Constitui um objectivo do presente invento proporcionar utilizações para a produção de um medicamento para inibir a reabsorção óssea e as condições que lhe estão associadas.

Constitui outro objectivo do presente invento descrever métodos que são métodos orais.

Constitui um outro objectivo do presente invento descrever tais métodos em seres humanos.

Constitui um outro objectivo do presente invento descrever tais métodos em doentes que tenham sido identificados como sofrendo de alterações gastrointestinais ou que lhes sejam susceptíveis, e.g. doença de refluxo gastrointestinal (*i.e.* "GERD"), esofagite, dispepsia (*i.e.* azia), úlceras e outras alterações relacionadas.

Constitui um outro objectivo do presente invento descrever tais métodos com minimização simultânea da ocorrência ou da potencialidade de efeitos adversos gastro-intestinais.

Constitui um outro objectivo do presente invento descrever tais métodos compreendendo um esquema de dosagem contínuo, tendo um intervalo de dosagem semanal.

Constitui um outro objectivo do presente invento descrever tais métodos, em que o esquema de dosagem contínuo é mantido até ser atingido o efeito terapêutico pretendido.

Estes e outros objectivos serão óbvios a partir da descrição detalhada que se segue.

SUMÁRIO DO INVENTO

O presente invento está relacionado com a utilização do alendronato, para a produção de um medicamento para o tratamento da osteoporose num ser humano, em que o referido medicamento é oralmente administrado ao referido ser humano sob a forma de uma dose unitária compreendendo 70 mg do composto alendronato, numa base em peso de ácido alendrónico activo, de acordo com um esquema contínuo tendo um intervalo de dosagem de uma vez por semana.

Noutras realizações, o presente invento descreve tais métodos em seres humanos identificados como tendo ou sendo susceptíveis a alterações gastrointestinais superiores.

Todas as percentagens e proporções aqui usadas, a menos que de outra forma seja indicado, são por peso. O presente invento pode compreender, consistir em, ou consistir essencialmente em ingredientes, componentes e métodos essenciais, assim como facultativos, aqui descritos.

BREVE DESCRIÇÃO DAS FIGURAS

FIG. 1 é uma fotomicrografia (ampliação total de 270x) de tecido de esófago canino (embebido em parafina e corado com hematoxilina e eosina) de um animal morto imediatamente após a infusão da última de cinco dosagens separadas de 50 ml de suco gástrico estimulado administradas em cinco dias consecutivos.

FIG. 2 é uma fotomicrografia (ampliação total 270X) de tecido de esófago canino (embebido em parafina e corado com hematoxilina e eosina) de um animal morto imediatamente após a infusão da última de cinco dosagens separadas de 50 ml de 0,20 mg/ml de alendronato em suco gástrico estimulado administradas em cinco dias consecutivos.

FIG. 3 é uma fotomicrografia (ampliação total 270X) de tecido de esófago canino (embebido em parafina e

corado com hematoxilina e eosina) de um animal morto 24 horas após infusão com uma única dosagem de 50 ml de 0,80 mg/ml de alendronato em suco gástrico estimulado.

FIG. 4 é uma fotomicrografia (ampliação total 270X) de tecido de esófago canino (embebido em parafina e corado com hematoxilina e eosina) de um animal morto 7 dias após infusão com uma única dosagem de 50 ml de 0,80 mg/ml de alendronato em suco gástrico estimulado.

FIG. 5 é uma fotomicrografia (ampliação total 270X) de tecido de esófago canino (embebido em parafina e corado com hematoxilina e eosina) de um animal morto 7 dias após infusão da última de 4 dosagens separadas de 50 ml de 0,80 mg/ml de alendronato em suco gástrico estimulado administradas uma vez por semana, i.e. uma vez de 7 em 7 dias.

FIG. 6 é uma fotomicrografia (ampliação total 270X) de tecido de esófago canino (embebido em parafina e corado com hematoxilina e eosina) de um animal morto 4 dias após infusão da última de 8 dosagens separadas de 50 ml de 0,40 mg/ml de alendronato em suco gástrico estimulado administradas duas vezes por semana, i.e. uma vez cada 3-4 dias.

FIG. 7 é uma fotomicrografia (ampliação total 270X) de tecido de esófago canino (embebido em parafina e corado com hematoxilina e eosina) de um animal morto imediatamente após infusão da última de cinco dosagens

separadas de 50 ml de 0,20 mg/ml de risedronato em suco gástrico estimulado administradas em cinco dias consecutivos.

FIG. 8 é uma fotomicrografia (ampliação total 270X) de tecido de esófago canino (embebido em parafina e corado com hematoxilina e eosina) de um animal morto imediatamente após infusão da última de cinco dosagens separadas de 50 ml de 4,0 mg/ml de tiludronato em suco gástrico estimulado administradas em cinco dias consecutivos.

DESCRIÇÃO DO INVENTO

O presente invento utiliza dosagens unitárias mais elevadas do bisfosfonato em cada ponto de dosagem do que até aqui foi tipicamente administrado, ainda devido ao esquema de dosagem escolhido, é minimizado o potencial de efeitos adversos gastrointestinais. Ainda, o método é mais conveniente devido a serem minimizadas as desvantagens associadas com a dosagem diária.

Os métodos de administração relacionadas com o presente invento são especialmente úteis na administração de terapia com bisfosfonatos a doentes humanos que tenham sido identificados como sofrendo ou sendo susceptíveis a alterações gastrointestinais superiores, e.g. GERD, esofagite, dispepsia, úlceras, etc. Em tais doentes a terapia convencional com bisfosfonatos poderá potencialmente exacerbar ou induzir tais alterações gastrointestinais.

O termo "quantidade farmaceuticamente eficaz", conforme é aqui usado, significa a quantidade do composto bisfosfonato, que induzirá o efeito ou a resposta terapêutica pretendida quando administrado de acordo com o regime de tratamento pretendido.

O termo "minimiza a ocorrência ou o potencial dos efeitos adversos gastrointestinais", conforme aqui é usado, significa redução, prevenção, decréscimo ou diminuição da ocorrência ou do potencial de incorrer em efeitos secundários indesejáveis no tracto gastrointestinal, *i.e.* no esófago, estômago, intestinos e recto, particularmente o tracto gastrointestinal superior, *i.e.* o esófago e o estômago. Efeitos adversos gastrointestinais não limitativos incluem, mas não estão limitados a GERD, esofagite, dispepsia, úlceras, irritação esofágica, perfuração esofágica, dor abdominal e obstipação.

O termo "reabsorção óssea anormal", conforme aqui é usado, significa um grau de reabsorção óssea que excede o grau da formação de osso, localmente ou no esqueleto como um todo. Como alternativa, "reabsorção óssea anormal" pode estar associada com a formação do osso tendo uma estrutura anormal.

O termo "inibição da reabsorção óssea", como aqui é usado, significa tratamento ou prevenção da reabsorção óssea por alteração directa ou indirecta da formação ou

actividade dos osteoclastos. A inibição da reabsorção óssea refere-se ao tratamento ou prevenção da perda óssea, especialmente a inibição da remoção de osso existente, a partir da fase mineral e/ou da fase de matriz orgânica, através da alteração directa ou indirecta da formação ou actividade dos osteoclastos.

Os termos "esquema contínuo" ou "esquema de dosagem contínua", conforme aqui é usado, significa que o regime de dosagem é repetido até ser atingido o efeito terapêutico pretendido. O esquema contínuo ou o esquema de dosagem contínua distingue-se da administração cíclica ou intermitente.

O termo "até se atingir o efeito terapêutico pretendido", conforme aqui é usado, significa que o composto bisfosfonato é administrado continuamente, de acordo com o esquema de dosagem escolhido, até à altura em que o efeito clínico ou médico pretendido para a doença ou condição é observado pelo médico ou investigador. Para os métodos de tratamento do presente invento, o composto bisfosfonato é administrado continuamente até se observar a alteração pretendida da massa ou estrutura óssea. Em tais casos, atingir um aumento da massa óssea ou uma substituição da estrutura óssea anormal com mais estrutura óssea normal são os objectivos pretendidos. Para os métodos de prevenção, o composto de bisfosfonato é continuamente administrado tanto tempo quanto o necessário para prevenir a condição indesejável. Em tais casos, a manutenção da

densidade da massa óssea é muitas vezes o objectivo. Exemplos não limitativos de períodos de administração podem variar entre cerca de 2 semanas e o resto da vida do mamífero. Para o homem, os períodos de administração podem variar entre cerca de 2 semanas e o resto da vida do homem, de preferência entre cerca de 2 semanas e cerca de 20 anos, mais de preferência entre cerca de 1 mês e cerca de 20 anos, mais de preferência entre cerca de 6 meses e cerca de 10 anos, e mais de preferência entre cerca de 1 ano e cerca de 10 anos.

O presente invento não tem as desvantagens dos métodos de tratamento correntes que podem causar ou aumentar o potencial de efeitos adversos gastrointestinais ou que requerem regimes de dosagem maçadores, irregulares ou complicados.

O presente invento compreende um esquema de dosagem contínuo, pelo qual uma dosagem unitária do bisfosfonato é regularmente administrada de acordo com um intervalo de dosagem de uma dosagem por semana.

Por uma dosagem por semana pretende-se significar que é administrada uma dosagem unitária de bisfosfonato uma vez por semana, i.e. um tempo durante um período de sete dias, de preferência no mesmo dia de cada semana. No regime de uma dosagem por semana, a dosagem unitária é geralmente administrada aproximadamente todos os sete dias. Um exemplo não limitativo de um regime de uma dosagem por semana

incluirá a administração de uma dosagem unitária do bisfosfonato todos os domingos. Prefere-se que a dosagem unitária não seja administrada em dias consecutivos, mas que o regime de uma dosagem por semana possa incluir um regime de dosagem em que as dosagens unitárias são administradas em dois dias consecutivos dentro de dois períodos semanais diferentes.

O termo "perda óssea generalizada" significa perda óssea em múltiplos locais do esqueleto ou ao longo de todo o sistema esquelético. O termo "perda de osso localizada" significa perda de osso num ou mais locais específicos definidos do esqueleto.

Perda de osso generalizada está muitas vezes associada com osteoporose. A osteoporose é mais comum na mulher pós-menopausa, em que a produção de estrogénio foi grandemente diminuída. No entanto, a osteoporose pode também ser induzida por esteróides e tem sido observada no sexo masculino devido à idade. A osteoporose pode ser induzida por doença, e.g. artrite reumatóide, pode ser induzida por causas secundárias, e.g., terapia com glucocorticoides, ou pode surgir através de uma causa não identificável, i.e. osteoporose idiopática. No presente invento, os métodos preferidos incluem o tratamento ou prevenção da reabsorção óssea anormal em humanos osteoporóticos.

A perda de osso localizada tem sido associada com a doença periodontal, com fracturas ósseas e com osteólise

periprotética (por outras palavras sempre que a reabsorção óssea tenha ocorrido na proximidade de um implante protético).

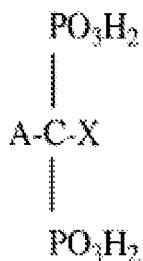
A perda de osso generalizada ou localizada pode ocorrer devido à falta de exercício, o que é muitas vezes um problema para os acamados ou confinados a uma cadeira de rodas, ou para os que têm um membro immobilizado num molde ou em tracção.

O presente invento é útil para o tratamento das seguintes condições ou doenças: osteoporose, que pode incluir osteoporose pós-menopausa, osteoporose induzida por esteróides, osteoporose masculina, osteoporose induzida por doença e osteoporose idiopática..

Os métodos relacionados com o presente invento destinam-se a excluir especificamente os medicamentos para o tratamento e/ou prevenção de afrouxamento protésico e migração protésica em mamíferos como descrito no pedido de patente PCT WO 95/30421, de Goodship et al., publicado em 16 de Novembro, 1995, que é aqui incorporado por referência na sua totalidade.

Bisfosfonatos

O métodos e composições do presente invento compreendem um bisfosfonato. Os bisfosfonatos do presente invento correspondem à fórmula química



em que

A representa OH e X representa uma porção 3-aminopropilo, de modo que o composto resultante é um 4-amino-1-hidroxibutilideno-1,1-bisfosfonato, i.e. alendronato.

Sais e derivados farmaceuticamente aceitáveis dos bisfosfonatos são também aqui úteis. Exemplos não limitativos de sais incluem os seleccionados a partir do grupo constituído por metal alcalino, metal alcalino, amónio e amónio mono-, di-, tri- ou tetra-substituído com alquilo C1-C30. Sais preferidos são os seleccionados a partir do grupo constituído por sais de sódio, potássio, cálcio, magnésio e amónio. Exemplos não limitativos de derivados incluem os seleccionados a partir do grupo constituído por ésteres, hidratos e amidas.

"Farmaceuticamente aceitáveis" como aqui é usado significa que os sais e derivados do bisfosfonato têm as mesmas propriedades farmacológicas gerais da forma de ácido livre do qual derivam e são aceitáveis do ponto de vista de toxicidade.

Deve-se notar que os termos "bisfosfonato" e "bisfosfonatos", como aqui são usados ao referirem-se aos agentes terapêuticos do presente invento, pretendem incluir difosfonatos, ácidos bifosfónicos e ácidos difosfónicos, assim como sais e derivados destes materiais. A utilização de uma nomenclatura específica ao referir-se ao bisfosfonato ou bisfosfonatos não pretende limitar o âmbito do presente invento, a menos que especificamente indicado. Devido à nomenclatura mista correntemente usada pelos familiarizados com a matéria, a referência a um peso ou percentagem específicos de um composto bisfosfonato no presente invento é numa base de peso de ácido activo, a menos que de outra forma seja indicado. Por exemplo, a frase "cerca de 70 mg de um bisfosfonato inibidor da reabsorção óssea seleccionado do grupo constituído por alendronato, seus sais farmaceuticamente aceitáveis e misturas dos mesmos, numa base de peso de ácido alendrónico activo" significa que a quantidade do composto bisfosfonato seleccionado é calculada com base em 70 mg de ácido alendrónico.

Exemplos não limitativos de bisfosfonatos úteis aqui incluem os seguintes:

Ácido alendrónico, ácido 4-amino-1-hidroxibutilideno-1,1-bisfosfónico;

Alendronato (também conhecido como tri-hidrato de alendronato de sódio ou mono-sódico), tri-hidrato mono-sódico do ácido 4-amino-1-hidroxibutilideno-1,1-bisfosfónico.

O ácido alendrónico e o alendronato estão descritos nas Patentes U.S. 4 922 007, de Kieczykowski et al., concedida em 1 de Maio, 1990 e 5 019 651, de Kieczykowski, concedida em 28 de Maio, 1991.

Mais preferido é o alendronato, seus sais farmacologicamente aceitáveis e misturas dos mesmos

O mais preferido é o tri-hidrato do alendronato mono-sódico.

Composições farmacêuticas

Composições farmacêuticas úteis no presente invento compreendem uma quantidade farmaceuticamente eficaz de um bisfosfonato. O bisfosfonato é tipicamente administrado misturado com diluentes, excipientes ou veículos adequados à prática farmacêutica, colectivamente referidos como "materiais veículos", adequadamente seleccionados relativamente à administração oral, i.e. comprimidos cápsulas, elixires, xaropes, composições efervescentes, pós e similares e consistente com as práticas farmacêuticas convencionais. Por exemplo, para administração oral na forma de um comprimido, cápsula ou pó, o ingrediente activo pode ser combinado com um veículo oral, inerte, não tóxico, farmaceuticamente aceitável, como seja lactose, amido, sacarose, glucose, metilcelulose, estearato de magnésio, manitol, sorbitol, croscarmelose sódica e similares; para administração oral na forma líquida, e.g. elixires e

xaropes, composições efervescentes, os componentes das drogas orais podem ser combinados com qualquer veículo oral, inerte, não tóxico, farmaceuticamente aceitável, como seja etanol, glicerol, água e similares. Ainda, quando pretendido ou necessário, podem ser igualmente incorporados ligantes, lubrificante, desintegrantes, tampões, revestimentos e corantes adequados. Ligantes adequados podem incluir amido, gelatina, açúcares naturais tais como glucose, lactose anidra, lactose de fluxo livre, betalactose e adoçantes de milho, gomas aturais e sintéticas, tais como acácia, guar, tragacanto ou alginato de sódio, carboximetilcelulose, polietilenoglicol, ceras e similares. Os lubrificantes usados nestas formas de dosagem incluem oleato de sódio, estearato de sódio, estearato de magnésio, benzoato de sódio, acetato de sódio, cloreto de sódio e similares. Uma formulação de comprimidos particularmente preferida para o tri-hidrato de alendronato mono-sódico é a descrita na Patente U.S. Nº 5 358 941, de Bechard *et al.*, concedida em 25 de Outubro, 1994. Os compostos usados no presente método podem também ser acoplados com polímeros solúveis tais como veículos de drogas dirigidas. Tais polímeros podem incluir polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, poli-hidroxipropilmetacrilamida e similares.

Para dosagem uma vez por semana, uma dosagem unitária oral compreende cerca de 70 mg do composto alendronato, numa base de peso de ácido alendrónico activo. Uma dosagem unitária que é útil para o tratamento de osteoporose, compreende cerca de 70 mg do composto alendronato.

Exemplos não limitativos de composições orais compreendendo alendronato, assim como outros bisfosfonatos, estão ilustrados nos Exemplos abaixo.

Administração Sequencial de Bloqueadores de Receptores de Histamina H₂ e/ou Inibidores de Bomba de Protões com Bisfosfonatos

Noutras realizações, as utilizações e composições relacionadas com o presente invento podem também compreender um bloqueador (*i.e.* antagonista) de receptores de histamina H₂ e/ou um inibidor de bomba de protões. Os bloqueadores de receptores de histamina H₂ e os inibidores de bomba de protões são agentes terapêuticos bem conhecidos para aumentar o pH gástrico. Ver L.J. Hixson, *et al.*, *Current Trends in the Pharmacotherapy for Peptic Ulcer Disease*, *Arch. Intern. Med.*, vol. 152, pp. 726-732 (Abril 1992). Verificou-se no presente invento que a administração oral sequencial de um bloqueador de receptores de histamina H₂ e/ou um inibidor de bomba de protões, seguido de um bisfosfonato pode auxiliar a minimizar mais os efeitos adversos gastrointestinais. Nestas realizações, o bloqueador de receptores de histamina H₂ e/ou o inibidor de bomba de protões é administrado desde cerca de 30 minutos até cerca de 24 horas antes da administração do bisfosfonato. Em realizações mais preferidas, o bloqueador de receptores de histamina H₂ e/ou o inibidor de bomba de protões é administrado desde cerca de 30 minutos até cerca de 12 horas antes da administração do bisfosfonato.

A dosagem do bloqueador de receptores de histamina H₂ e/ou inibidor de bomba de protões dependerá do composto particular seleccionado e dos factores associados com o mamífero a ser tratado, i.e. tamanho, saúde, etc.

Exemplos não limitativos de bloqueadores de receptores de histamina H₂ e/ou inibidores de bomba de protões incluem os seleccionados a partir do grupo constituído por cimetidina, famotidina, nizatidina, ranitidina, omeprazole e lansoprazole.

Estojos ("Kits") de Tratamento

É também revelado um estojo ("kit") para levar a cabo conveniente e eficazmente os métodos de acordo com o presente invento. Tais estojos ("kits") são especialmente adequados para a administração de formas sólidas orais, tais como comprimidos ou cápsulas. Tal estojo ("kit") inclui, preferencialmente, uma série de dosagens unitárias. Tais estojos ("kits") incluem um cartão tendo as dosagens orientadas tendo em vista o seu uso pretendido. Um exemplo de tal estojo ("kit") é uma "embalagem blister". As embalagens blister são bem conhecidas na indústria de embalagens e são largamente utilizadas para embalagem de formas de dosagem farmacêuticas unitárias. Se desejado, pode ser fornecido um auxiliar de memória, por exemplo na forma de números, letras ou outras marcas ou com um calendário inserto, designando os dias no esquema de tratamento nos quais as dosagens podem ser administradas. Alterna-

tivamente, podem ser incluídas dosagens de placebo ou suplementos dietéticos ou de cálcio, quer numa forma similar às quer distinta das dosagens de bisfosfonato, de modo a fornecer um estojo ("kit") no qual a dosagem é tomada todos os dias. Nas realizações que incluem um bloqueador de receptores de histamina H₂ e/ou um inibidor de bomba de protões, estes agentes podem ser incluídos como parte do estojo ("kit").

EXEMPLOS

Os exemplos que se seguem descrevem ainda e demonstram realizações dentro do âmbito do presente invento.

EXEMPLO 1

Potencial de Irritação Esofágica

O potencial de irritação esofágica dos bisfosfonatos foi avaliado usando um modelo canino.

As experiências demonstram o potencial de irritação relativo dos regimes de dosagem que se seguem: placebo (Grupo 1), uma única dosagem de concentração elevada de tri-hidrato de alendronato mono-sódico (Grupo 2), uma dosagem de concentração baixa de tri-hidrato de alendronato mono-sódico administrado durante cinco dias consecutivos (Grupos 3 e 4), uma dosagem de concentração elevada de tri-hidrato de alendronato mono-sódico administrado uma vez por

semana durante quatro semanas (Grupo 5), uma dosagem de concentração média de tri-hidrato de alendronato mono-sódico administrado duas vezes por semana durante quatro semanas (grupo 6), uma dosagem baixa de risedronato sódico administrado durante cinco dias consecutivos (Grupo 7), e uma dosagem baixa de tiludronato di-sódico administrado durante cinco dias consecutivos (Grupo 8).

Prepararam-se as soluções que se seguem:

- (1) suco gástrico estimulado (pH cerca de 2), i.e. a solução testemunha.
- (2) suco gástrico estimulado (pH cerca de 2) contendo cerca de 0,20 mg/l de tri-hidrato de alendronato mono-sódico numa base de ácido alendrónico activo.
- (3) suco gástrico estimulado (pH cerca de 2) contendo cerca de 0,80 mg/ml de tri-hidrato de alendronato mono-sódico numa base de ácido alendrónico activo.
- (4) suco gástrico estimulado (pH cerca de 2) contendo cerca de 0,40 mg/ml de tri-hidrato de alendronato mono-sódico numa base de ácido alendrónico activo.
- (5) suco gástrico estimulado (pH cerca de 2) contendo cerca de 0,20 mg/ml de risedronato sódico numa base de ácido risedrónico activo.

(6) suco gástrico estimulado (pH cerca de 2) contendo cerca de 4,0 mg/ml de tiludronato di-sódico numa base de ácido tiludrónico activo.

O suco gástrico estimulado é preparado por dissolução de cerca de 960 mg de pepsina (L-585, 228000B003, Fisher Chemical) em cerca de 147 ml de NaCl 0,90 (peso %) aquoso, adicionando cerca de 3 ml de HCl 1,0 M (aquoso) e ajustando o volume acerca de 300 ml com água desionizada. O pH da solução resultante foi medido e quando necessário ajustado a cerca de 2 usando HCl 1,0M (aquoso) ou NaOH 1,0M (aquoso).

Os animais usados nas experiências são anestesiados e administrados cerca de 50 ml da solução adequada durante cerca de 30 minutos por infusão no esófago usando uma bomba de infusão e um cateter de borracha. Realizaram-se as experiências de tratamento que se seguem:

Grupo 1: Este grupo testemunha contém quatro animais. A cada um dos animais foi administrada uma dosagem de aproximadamente 50 ml de suco gástrico estimulado [solução (1)] em cada um de cinco dias consecutivos. Os animais foram sacrificados imediatamente após ser administrada a última dose.

Grupo 2: Este grupo contém quatro animais. A cada um dos animais foi administrada uma dosagem de aproximadamente 50 ml de suco gástrico estimulado contendo cerca de 0,20 mg/ml de alendronato [solução (2)], em

cada um de cinco dias consecutivos. Os animais foram sacrificados imediatamente após ser administrada a última dosagem.

Grupo 3: Este grupo contem cinco animais. A cada um dos animais foi administrada uma dosagem de aproximadamente 50 ml de suco gástrico estimulado contendo aproximadamente 0,80 mg/ml de alendronato [solução (3)], num único dia de tratamento. Os animais foram sacrificados cerca de 24 horas após a dosagem ser administrada.

Grupo 4: Este grupo contem cinco animais. A cada um dos animais foi administrada uma dosagem de aproximadamente 50 ml de suco gástrico estimulado contendo cerca de 0,80 mg/ml de alendronato [solução (3)] num único dia de tratamento. Os animais foram sacrificados cerca de 7 dias após a dosagem ser administrada.

Grupo 5: Este grupo contem seis animais. A cada um dos animais foi administrada uma dosagem de aproximadamente 50 ml de suco gástrico estimulado contendo cerca de 0,80 mg/ml de alendronato [solução (3)] uma vez por semana, i.e. cada sete dias, durante quatro semanas. Administrou-se aos animais um total de quatro dosagens. Os animais foram sacrificados cerca de 7 dias após a última dose ser administrada.

Grupo 6: Este grupo contem seis animais. A cada um dos animais foi administrada uma dosagem de aproximadamente 50 ml de suco gástrico estimulado contendo cerca de

0,40 mg/ml de alendronato [solução (4)] duas vezes por semana, i.e. cada três ou quatro semanas. Os animais foram sacrificados cerca de quatro dias após a última dose ser administrada.

Grupo 7: Este grupo contem oito animais. A cada um dos animais foi administrada uma dosagem de cerca de 50 ml de suco gástrico estimulado contendo cerca de 0,20 mg/ml de risedronato [solução (5)] em cada um de cinco dias consecutivos. Os animais foram sacrificados imediatamente após a última dose ser administrada.

Grupo 8: Este grupo contem quatro animais. A cada um dos animais foi administrada uma dosagem de cerca de 50 ml de suco gástrico estimulado contendo cerca de 4,0 mg/ml de tiludronato [solução (6)] em cada um de cinco dias consecutivos. Os animais foram sacrificados imediatamente após ser administrada a última dose.

O esófago de cada um dos animais sacrificados foi removido e preparado para histopatologia usando técnicas convencionais através de impregnação do tecido em parafina, coloração com hematoxilina e eosina. As secções foram observadas ao microscópio. Os resultados da histopatologia estão resumidos na Tabela 1.

Para o Grupo 1 os animais (grupo testemunha), as fotomicrografias mostram que o esófago está normal com um epitélio intacto e ausêncua de células inflamatórias na

submucosa. FIG. 1 é uma fotomicrografia representativa de um animal do Grupo 1.

Para os animais do Grupo 2, as fotomicrografias mostram que o esófago apresenta ulceração profunda da superfície epitelial e inflamação da submucosa e vacuolação marcadas. FIG. 2 é uma fotomicrografia representativa de um animal do Grupo 2.

Para os animais do Grupo 3, as fotomicrografias mostram que o esófago tem uma superfície epitelial intacta, com inflamação e vacuolação da submucosa muito ligeiras. A FIG. 3 é uma fotomicrografia representativa de um animal do Grupo 3.

Para os animais do Grupo 4, as fotomicrografias mostram que o esófago tem um epitélio intacto com inflamação mínima (dois de cinco animais) ou sem inflamação (três de cinco animais) e sem vacuolação. A FIG.4 é uma fotomicrografia de um animal do Grupo 4 apresentando uma inflamação mínima.

Para os animais do Grupo 5, as fotomicrografias mostram que o esófago é normal com um epitélio intacto e ausência de células inflamatórias na submucosa. A FIG. 5 é uma fotomicrografia representativa de um animal do Grupo 5.

Para os animais do Grupo 6, as fotomicrografias mostram que o esófago apresenta ulceração profunda da superfície epitelial e inflamação e vacuolação marcadas da

mucosa. A FIG. 6 é uma fotomicrografia representativa de um animal do Grupo 6.

Para os animais do Grupo 7, as fotomicrografias mostram que o esófago apresenta ulceração profunda da superfície epitelial e inflamação e vacuolação marcadas da submucosa. A FIG. 7 é uma fotomicrografia representativa de um animal do Grupo 7.

Para os animais do Grupo 8, as fotomicrografias mostram que o esófago apresenta ligeira ulceração da superfície epitelial e ligeira inflamação e vacuolação da submucosa. A FIG.8 é uma fotomicrografia representativa de um animal do Grupo 8.

Estas experiências demonstram que se observa consideravelmente menos irritação esofágica (comparado com o Grupo 1 testemunha) quando da administração de uma única dosagem de concentração elevada de alendronato (Grupos 3 e 4) versus administração de dosagens de baixa concentração em dias consecutivos (Grupo 2). Estas experiências também demonstram consideravelmente menos irritação do esófago quando da administração de uma única concentração elevada de alendronato numa base semanal (Grupo 5) ou numa base de duas vezes por semana (Grupo 6) versus administração de dosagens de baixa concentração em dias consecutivos (Grupo 2). Estas experiências também demonstram que quando outros bisfosfonatos, tais como risedronato (Grupo 7) ou tiludronato (Grupo 8), são administrados em dosagens baixas em dias consecutivos é elevada a potencial irritação do esófago.

Tabela 1.

Estudos de Potencial de Irritação Esofágica				
Grupo	Agente ativo mg/ml	Esquema de dosagem	Tempo do sacrificio	Histopatologia
1 (n=4)	0	1x diariamente durante 5 dias	Imediatamente após a última dosagem	Normal. Epitélio intacto e ausência de células inflamatórias na submucosa
2 (n=4)	Alendronato 0,20	1x diariamente durante 5 dias	Imediatamente após a última dosagem	Ulceração profunda da superfície epitelial. Inflamação e vacuolação marcadas da mucosa.
3 (n=5)	Alendronato 0,80	1x	24 horas após dosagem	Superfície do epitélio intacta com inflamação e vacuolação muito ligeiras da submucosa.
4 (n=5)	Alendronato 0,80	1x	7 dias após dosagem	Epitélio intacto com inflamação mínima (2 de 5 animais) ou sem inflamação(3 de 5 animais) e sem vacuolação.
5 (n=6)	Alendronato 0,80	1x semanalmente num total de 4 doses	7 dias após a última dosagem	Epitélio intacto sem inflamação ou vacuolação.
6 (n=6)	Alendronato 0,40	2x por semana durante 4 semanas	Imediatamente após a última dosagem	Ulceração profunda da superfície epitelial. Inflamação e vacuolação marcadas da submucosa.
7 (n=8)	Risedronato 0,20	1x diariamente durante 5 dias	Imediatamente após a última dosagem	Ulceração profunda da superfície epitelial (4 de 8 animais). Inflamação e vacuolação marcadas da submucosa.
8 (n=4)	Tiludronato 4,0	1x diariamente durante 5 dias	24 horas após a última dosagem	Inflamação e vacuolação ligeiras da submucosa (3 de 4 animais, incluindo 1 destes animais com ligeira ulceração).

PE1175904

- 33 -

EXEMPLO 2

Regime de dosagem uma vez por semana

Tratamento de osteoporose.

Prepararam-se comprimidos ou formulações líquidas de alendronato contendo cerca de 70 mg de alendronato, numa base de ácido alendrónico activo (ver Exemplos 7 e 8). Os comprimidos ou formulações líquidas foram administrados oralmente a um doente uma vez por semana, *i.e.* de preferência aproximadamente uma vez cada sete dias (por exemplo todos os domingos), durante um período de pelo menos um ano. Este método de administração é útil e conveniente para o tratamento de osteoporose e para minimizar os efeitos adversos gastrointestinais, particularmente os efeitos adversos esofágicos. Este método é também útil para melhorar a aceitação e complacência do doente.

Prevenção de osteoporose.

Prepararam-se comprimidos ou formulações líquidas de alendronato contendo cerca de 35 mg de alendronato, numa base de ácido alendrónico activo (ver Exemplos 3 e 4). Os comprimidos ou formulações líquidas foram administrados oralmente a um doente uma vez por semana, *i.e.* de preferência aproximadamente uma vez cada sete dias (por exemplo todos os domingos), durante um período de pelo menos um ano. Este método de administração é útil e conveniente para a prevenção de osteoporose e para minimizar os efeitos

adversos gastrointestinais, particularmente os efeitos adversos esofágicos. Este método é também útil para melhorar a aceitação e complacência do doente.

EXEMPLO 3

Comprimidos de bisfosfonato.

Os comprimidos contendo bisfosfonato foram preparados usando técnicas de mistura e enformação convencionais conforme descrito na Patente U.S. Nº 5 358 941, de Bechard *et al.*, concedida em 25 de Outubro, 1994.

Prepararam-se comprimidos contendo cerca de 35 mg de alendronato (para referência), numa base de ácido alendrónico activo, usando os pesos relativos de ingredientes que se seguem.

<u>Ingrediente</u>	<u>Por</u> <u>comprimido</u>	<u>Por 4000</u> <u>comprimidos</u>
Tri-hidrato de alendronato mono-sódico	45,68 mg	182,72 g
Lactose anidra, NF	71,32 mg	285,28 g
Celulose microcristalina, NF	80,0 mg	320,0 g
Esterarato de magnésio, NF	1,0 mg	4,0 g
Croscarmelose sódica, NF	2,0 mg	8,0 g

De um modo semelhante, prepararam-se comprimidos compreendendo outros pesos relativos de alendronato, numa

base de ácido alendrónico activo: e.g., cerca de 70 mg por comprimido.

EXEMPLO 4

Formulação Líquida de Bisfosfonato

Prepararam-se formulações líquidas de bisfosfonato usando técnicas de mistura convencionais.

Preparou-se uma formulação líquida contendo 70 mg de tri-hidrato de alendronato mono-sódico, numa base de ácido alendrónico activo, por cerca de 75 ml de líquido, usando os pesos relativos de ingredientes que se seguem.

<u>Ingrediente</u>	<u>Peso</u>
Tri-hidrato de alendronato mono-sódico	91,35 mg
Propilparabeno sódico	22,5 mg
Butilparabeno sódico	7,5 mg
Di-hidrato de citrato sódico	1500 mg
Ácido cítrico anidro	56,25 mg
Sacarina sódica	7,5 mg
Água	qs 75 ml
Hidróxido de sódio 1N (aq)	qs pH 6,75

REIVINDICAÇÕES

1. Utilização de alendronato para a produção de um medicamento para o tratamento da osteoporose num ser humano necessitado de tal tratamento, onde o referido medicamento é administrado oralmente ao referido ser humano sob a forma de uma dosagem unitária compreendendo cerca de 70 mg do composto alendronato, numa base de peso de ácido alendrónico activo, de acordo com um esquema contínuo tendo um intervalo de dosagem de uma vez por semana.

2. Utilização de acordo com a Reivindicação 1, em que o bisfosfonato é tri-hidrato de alendronato monosódico.

3. Utilização de acordo com a Reivindicação 1 ou 2, em que a composição é um comprimido, cápsula ou pó.

4. Utilização de acordo com a Reivindicação 1 ou 2, em que a composição é um comprimido ou cápsula.

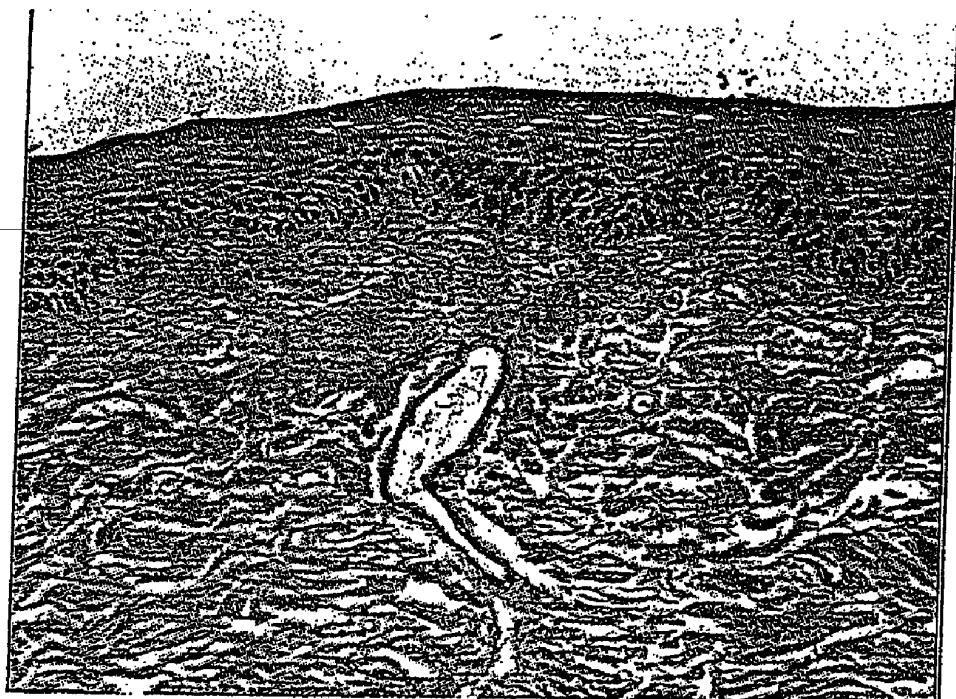
5. Utilização de acordo com a Reivindicação 1 ou 2, em que a composição é um comprimido.

6. Utilização de acordo com a Reivindicação 1 ou 2, em que a composição é uma cápsula.

PE1175904

1/8

FIG. 1



PE1175904

2/8

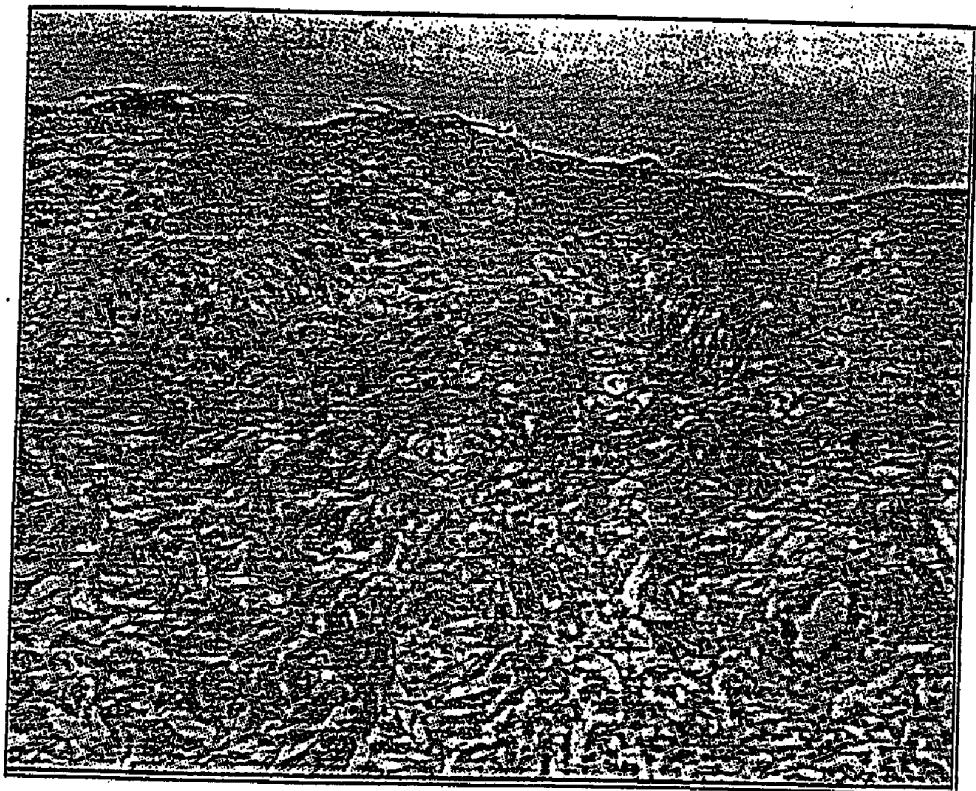
FIG. 2



PE1175904

3/8

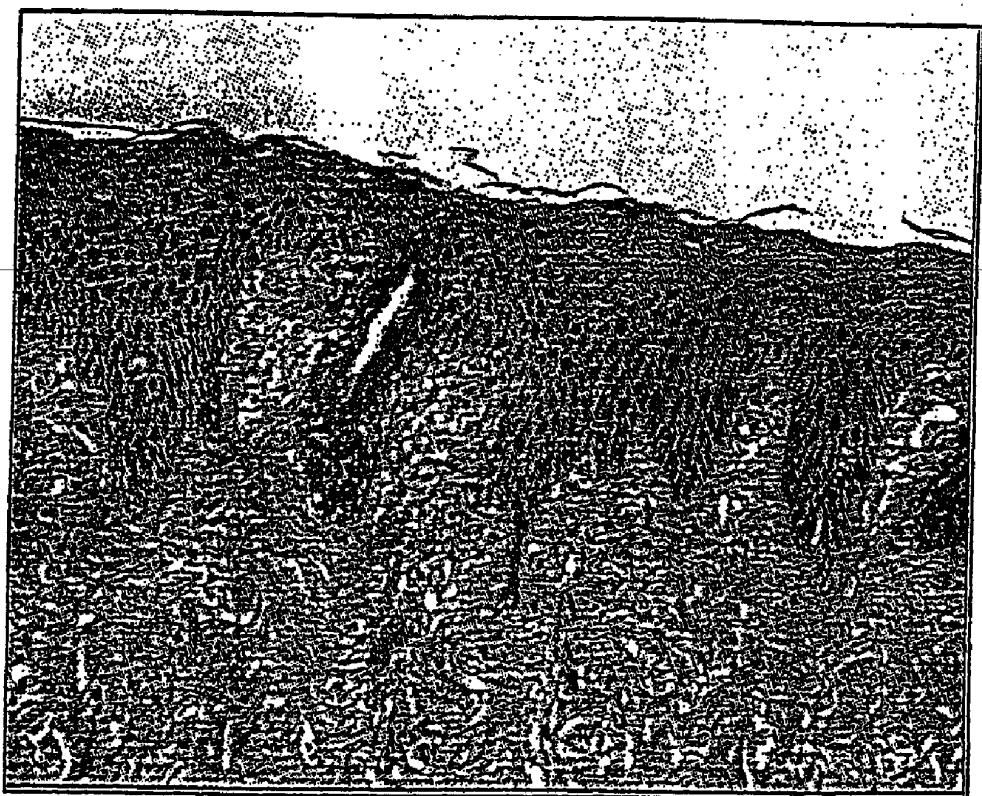
FIG. 3



PE1175904

4/8

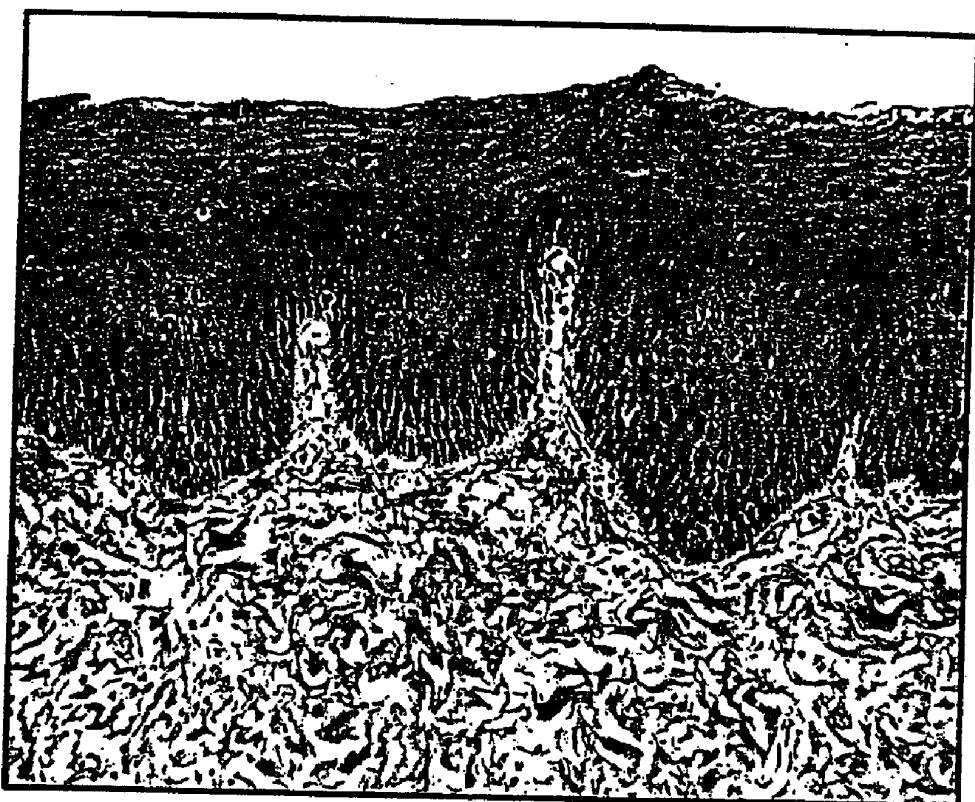
FIG. 4



PE1175904

5/8

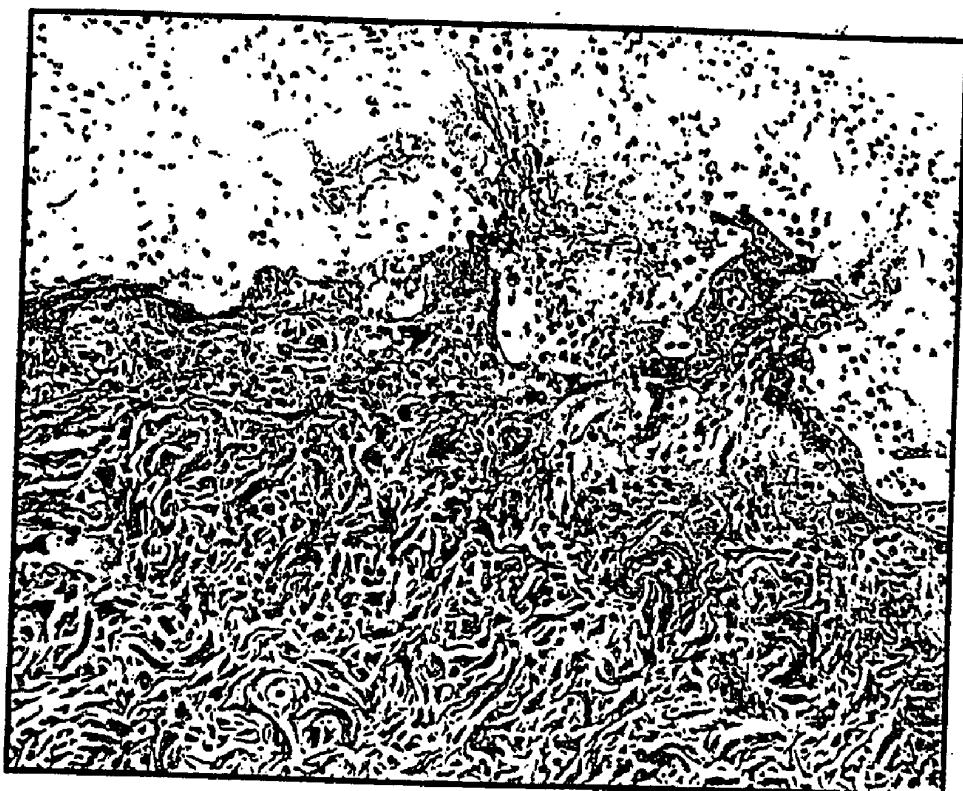
FIG. 5



PE1175904

6/8

FIG. 6



PE1175904

7/8

FIG. 7



PE1175904

8/8

FIG. 8

