



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

(21) **PI0619616-0 A2**

(22) Data de Depósito: 23/06/2006
(43) Data da Publicação: 04/10/2011
(RPI 2126)



(51) *Int.Cl.:*
A61K 31/64
A61K 31/4439
A61P 3/10

(54) Título: COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS QUE COMPREENDEM SUBSTÂNCIAS ANTIDIABÉTICAS COMBINADAS PARA SEU USO EM DIABETES MELLITUS TIPO 2

(30) Prioridade Unionista: 06/12/2005 MX PA/A/2005/013220

(73) Titular(es): WORLD-TRADE IMPORT-EXPORT, WTIE AG

(72) Inventor(es): Josefina Santos Murillo, Maria Elena García Armenta, Victor Guillermo Alvarez Ochoa

(74) Procurador(es): ORLANDO DE SOUZA

(86) Pedido Internacional: PCT MX2006000060 de 23/06/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2007/067027 de 14/06/2007

(57) Resumo: COMPOSIÇÕES FARMACEUTICAS QUE COMPREENDEM SUBSTÂNCIAS ANTIDIABÉTICAS COMBINADAS PARA SEU USO EM DIABETES MELLITUS TIPO 2. A presente invenção descreve uma composição farmacêutica que compreende uma combinação de substâncias antidiabéticas como uma sulfonilureia, assim como a Glimepirida e uma tiazolidinediona, assim como a Pioglitazona para o uso farmacológico da composição no tratamento da Diabetes Mellitus tipo 2; a composição produz um produto de combinação com propriedades melhoradas e produz um efeito sinérgico. Em resumo, é uma composição farmacêutica sinérgica que compreende uma combinação sinérgica de uma sulfonilureia e uma tiazolidinediona da Diabetes Mellitus tipo 2, na qual a sulfonilureia é a Glimepirida e/ou qualquer de seus sais e a Tiazolidinediona é a Pioglitazona e/ou qualquer de seus sais.

**COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS QUE COMPREENDEM SUBSTÂNCIAS
ANTIDIABÉTICAS COMBINADAS PARA SEU USO EM DIABETES MELLITUS**

TIPO 2

CAMPO DA INVENÇÃO

5 A presente invenção descreve uma composição farmacêutica que compreende uma combinação de substâncias antidiabéticas como uma sulfonilureia, assim como a Glimepirida e uma tiazolidinediona, assim como a Pioglitazona para o uso farmacológico da composição no
10 tratamento da Diabetes Mellitus tipo 2; a composição produz um produto de combinação com propriedades melhoradas e produz um efeito sinérgico.

ANTECEDENTES

15 A diabetes mellitus (DM) é um sério problema de saúde pública no México. A tendência do crescimento piorou muito em 1998. Nos últimos cinco anos chegou a ocupar a primeira causa de morte com 11% do total dos falecimentos em ambos os sexos e 14% das mortes são mulheres. De acordo com os dados das estatísticas de diabetes no México, as
20 causas de morte são as complicações da DM:

COMPLICAÇÕES DA DM	CIE *	
	1997 %	2001 %
Coma	3,9	4,5
Cetoacidose	5,2	3,2
Complicações renais	30,0	30,4
Complicações oftálmicas	0,0	0,0
Complicações neurológicas	0,3	0,2
Comp. da circulação periférica	1,4	1,3

Outras complicações especificadas	20,7	17,6
Complicações múltiplas	21,5	24,4
Complicações inespecíficas	2,8	3,6
Sem menção de complicações	14,1	14,9

- CIE = Classificação Internacional de Doenças.
- Fonte CEMECE, 2002.

É importante observar que as complicações renais da DM são a maior causa de morte nestes pacientes, por esta razão a terapia da DM deve estar focada no controle da glicose e na prevenção das complicações.

As complicações crônicas ocorrem depois de haver ocorrido aumento de glicose no sangue durante períodos prolongados (anos) e são:

- Retinopatia diabética.
- Nefropatia diabética.
- Neuropatia diabética.
- Complicações cardiovasculares.

Como se mencionou anteriormente os aspectos fundamentais no tratamento são: a dieta e o controle de peso, exercício, e terapia com medicamentos.

Existem diferentes tipos de medicamentos utilizados na terapia, no entanto, tem sido observado que é mais efetiva a terapia combinada de medicamentos nesta patologia em comparação a monoterapia utilizada já que com esta última não foi encontrado um efetivo controle do índice glicêmico.

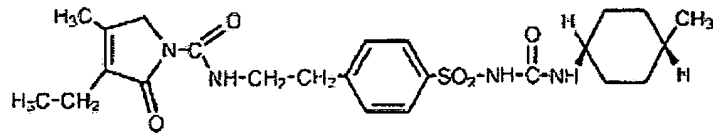
Como se comentou, entre os medicamentos, vários encontram-se muito utilizados, no entanto, é de nosso interesse revisar as sulfonilureias e as tiazolidinedionas.

SULFONILUREIAS: Todos os fármacos deste grupo são derivados das sulfamidas, nos quais a estrutura sulfonilureia constitui o grupo essencial da ação hipoglicemiante. As sulfonilureias são conhecidas por sua
5 atividade hipoglicemiante, se consideram fármacos de escolha em pacientes com DM tipo 2 de começo relativamente recente (< 5 anos), que tenham uma produção endógena de insulina, que não sejam obesos e que não respondam adequadamente ao tratamento dietético. As sulfonilureias
10 estimulam as células beta do pâncreas para que liberem mais insulina. As sulfonilureias são utilizadas desde a década de 1950. A clorpropamida é a única sulfonilureia de primeira geração que ainda é utilizada.

As sulfonilureias de segunda geração são:
15 Glipizida, Gliburida, Glimepirida. Estes medicamentos são administrados uma a duas vezes ao dia antes das refeições. Todas as sulfonilureias produzem efeitos similares sobre o nível de glicose no sangue, mas diferem nos efeitos secundários, na frequência com que se administram e nas
20 interações com outros medicamentos.

A Glimepirida diminui sua concentração de glicose no sangue, ao estimular a liberação de insulina desde as células beta pancreáticas, tanto em pessoas saudias como em pacientes com diabetes Mellitus tipo 2. Este efeito se deve
25 principalmente a que aumenta a resposta das células beta pancreáticas frente ao estímulo fisiológico da glicose. A Glimepirida é quimicamente 1-[[p-[2-(3etil-4-metil-2-oxo-3-pirrolin-1-carboxamido)etil]Fenil]sulfonil]-3(trans-4-metilciclohexil)ureia. Tem um peso molecular de 490.62;
30 geralmente é um pó branco cristalino cuja estrutura

molecular é a seguinte:



5 **THIAZOLIDINEDIONAS OU GLITAZONAS:** São um novo grupo de hipoglicemiantes, que se caracterizam por sensibilizar ou aumentar a ação da insulina sem que aumente sua secreção, por serem úteis em situações que se desenvolvem resistência periférica a insulina. As

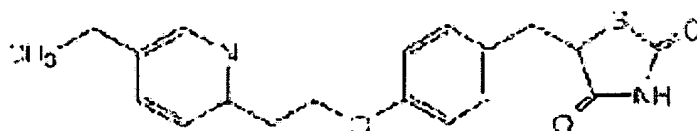
10 tiazolidinedionas atuam melhorando a sensibilidade a insulina em pacientes que estejam desenvolvendo resistência a insulina, reduzindo os níveis de glicemia, de insulina e de HbA1c, sem chegar a produzir hipoglicemia. Estão indicadas em pacientes com DM tipo 2 com

15 insulinoresistência ou em pacientes que estejam mal controlados com outras formas de terapia. Podem ser empregados em monoterapia ou em associação com insulina e outros hipoglicemiantes.

A Pioglitazona integra este grupo; reduz a

20 resistência da insulina na periferia e no fígado, e tem como resultado um aumento na disposição de glicose insulino-dependente, assim como uma diminuição no gasto de glicose hepática. Colabora para que a insulina funcione melhor no músculo e a gordura e também, reduz a produção de

25 glicose no fígado. Quimicamente é [(±)-5-[[4-[2-(5-etil-2-Piridinil)etoxi]fenil]metil]-2,4-] tiazolidin-dion e é um pó branco cristalino cuja estrutura molecular é a seguinte:



Fisiopatologia de Diabetes tipo 2:

A maioria dos estudos longitudinais tem mostrado claramente que a resistência a insulina é o maior fator de risco para o desenvolvimento da diabetes tipo 2. Em um estudo prospectivo de Pima Indians, Lillioja *et al* avaliou o papel relativo da obesidade, resistência à insulina e a disfunção das células β no desenvolvimento da diabetes mellitus tipo 2 em pessoas com tolerância à glicose normal ou insuficiente tolerância à glicose. Concluíram que a resistência na insulina foi um fator maior de risco para o desenvolvimento da diabetes, com secreção de insulina sendo um fator de risco adicional, todavia fraco. O argumento mais importante que suporta a resistência a insulina como o maior fator genético primário que leva a diabetes são as observações de onde aparece que este problema precede a insuficiente função das células β .

Para resumir, a resistência a insulina parece se explicar melhor pela presença da obesidade. De forma que, a redução de peso está associada com uma normalização da sensibilidade à insulina. Por outro lado, a disfunção que está presente, aliás, antes que apareça a intolerância a glicose e nenhuma intervenção está disponível para corrigir esta anormalidade. Isso poderia suportar o conceito de que a insuficiência das células β é de fato primária que leva ao desenvolvimento de diabetes. A resistência a insulina adquirida pela obesidade e a diminuição da atividade física aceleram a progressão da diabetes. Isso poderia explicar a explosão epidêmica de diabetes em um mundo com alimentos gordurosos e mais o sedentarismo. Por tanto, os tratamentos iniciais enfocam a redução de peso, exercício e dieta assim

como tratamento farmacológico.

Uma vasta maioria de pacientes que utilizam combinações de medicamentos unidas a dietas e exercício, vem apresentando sintomas adversos; entre os mais comuns se encontram, a hipoglicemia severa, que inclui tremor leve, sudoração, náuseas e vômito que pode chegar a ser grave; 5 isso é devido às ingestões dos medicamentos já que algumas combinações potenciam o efeito hipogluceante. Por esta razão realizamos provas com nossa combinação com o objetivo de avaliar a sinergia de ambos compostos, a eficácia sobre 10 os índices glicêmicos; assim como sua tolerância avaliando os efeitos adversos, utilizando menores doses dos ingredientes.

DESCRIÇÃO DETALHADA DO INVENTO

De acordo com a presente invenção, realizamos uma 15 composição farmacológica que compreende uma combinação de uma sulfonilureia conhecida como Glimepirida e uma tiazolidinediona conhecida como Pioglitazona cuja combinação produz um efeito sinérgico nos índices de hemoglobina glicosilada, com menor quantidade de ingredientes, é melhor 20 tolerada e com menores efeitos adversos em pacientes com diabetes Mellitus tipo 2.

EXEMPLO 1:

Realizamos um estudo comparativo para avaliar a 25 eficácia e tolerância de uma combinação de sulfonilureia com uma tiazolidinediona como foram Glimepirida/Pioglitazona comparado à administração de uma tiazolidinediona à Pioglitazona pura, no tratamento de pacientes com diabetes Mellitus tipo 2. O estudo foi de 16 30 semanas, duplo cego, que incluiu 20 pacientes com

diagnóstico de diabetes Mellitus tipo 2, com uma hemoglobina glicosilada $>$ ou $=$ 8,0%, com elevação dos níveis de triglicerídeos; os pacientes foram randomizados para receber, Grupo 1 (n=10), a combinação uma vez ao dia, Grupo 2 (n=10), receber Pioglitazona pura duas vezes ao dia.

Resultados:

Os pacientes que receberam a combinação de Glimepirida / Pioglitazona tiveram uma redução significativa dos níveis basais ($P < 0,05$) na Hemoglobina glicosilada comparado ao grupo de Pioglitazona pura. A Hemoglobina glicosilada diminuiu à 0,9% (95% de Intervalo de Confiança): 0,06% à 1,2% com a combinação. O grupo que recebeu a combinação teve uma porcentagem de redução dos níveis de triglicerídeos de (26%, 95% IC, 16% a 36%) e um aumento nos níveis de lipídeos de alta densidade (13%, IC, 8% a 18%) comparado com o grupo que recebeu Pioglitazona pura. No grupo da combinação ocorreu um pequeno aumento, mas significativo, dos níveis de lipoproteínas de baixa densidade. O grupo 1 não apresentou reações adversas, o grupo 2 apresentou 3 pacientes com hipoglicemia que não foi grave e que cedeu com a administração de mel. Não houve a necessidade de suspendê-los do estudo.

Conclusões: Em pacientes com diabetes Mellitus tipo 2 a combinação de Glimepirida / Pioglitazona melhora significativamente a Hemoglobina glicosilada e os níveis plasmáticos de glicose com efeitos benéficos sobre os níveis de colesterol e triglicerídeos, sem reações adversas.

30

EXEMPLO 2:

Realizamos um estudo comparativo para avaliar a eficácia e tolerância de uma combinação de sulfonilureia com uma tiazolidinediona como foram Glimpirida / Pioglitazona comparado à administração de uma sulfonilureia a Glimpirida pura, no tratamento de pacientes com diabetes Mellitus tipo 2. O estudo foi de 16 semanas, duplo cego, que incluiu 20 pacientes com diagnóstico de diabetes Mellitus tipo 2, com uma hemoglobina glicosilada \geq 8,0%, com elevação dos níveis de triglicerídeos; os pacientes foram randomizados para receber, Grupo 1 (n=10), a combinação uma vez ao dia, Grupo 2 (n=10), receber Glimpirida duas vezes ao dia.

Resultados:

Os pacientes que receberam a combinação de Glimpirida / Pioglitazona tiveram uma redução significativa dos níveis basais ($P \leq 0,05$) na Hemoglobina glicosilada comparado ao grupo de Glimpirida pura. A Hemoglobina glicosilada reduz a 0,8% (95% de Intervalo de Confiança): 0,08% a 1,4% com a combinação. O grupo que recebeu a combinação teve uma porcentagem de redução dos níveis de triglicerídeos de (25%, 95% IC, 15% a 34%) e um aumento nos níveis de lipídios de alta densidade (13%, IC, 8% a 18%) comparado com o grupo que recebeu Glimpirida pura. No grupo da combinação não houve aumento dos níveis de lipoproteínas de baixa densidade. O grupo 1 não apresentou reações adversas, o grupo 2 apresentou 5 pacientes com reações adversas de hipoglicemia, nos quais suspenderam o tratamento e foram re-encaminhados para receber a combinação, o qual foi melhor tolerado sem apresentar reações adversas.

Conclusões:

Em pacientes com diabetes Mellitus tipo 2 a combinação de Glimepirida / Pioglitazona melhora significativamente a Hemoglobina glicosilada e os níveis plasmáticos de glicose com efeitos benéficos sobre os níveis de colesterol e triglicerídeos e sem apresentar reações adversas.

NOVIDADE DA INVENÇÃO

Havendo descrito a presente invenção, se considera como novidade e, portanto, se relaciona como propriedade o conteúdo nas seguintes reivindicações:

REIVINDICAÇÕES

1. Composição farmacêutica sinérgica caracterizada pelo fato de que compreende uma combinação sinérgica de uma sulfonilureia e uma tiazolidinediona para o tratamento da Diabetes Mellitus tipo 2.

2. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que compreende a combinação sinérgica, na qual a sulfonilureia é a Glimepirida e/ou qualquer de seus sais e a Tiazolidinediona é a Pioglitazona e/ou qualquer de seus sais.

3. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 2, caracterizada pelo fato de que sua combinação de compostos melhoram significativamente os níveis plasmáticos de glicose com efeitos benéficos sobre os níveis de colesterol e triglicerídeos, sem reações adversas.

4. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 3, caracterizada pelo fato de que a Pioglitazona se encontra como cloridrato de Pioglitazona.

5. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 2, caracterizada pelo fato de que a Pioglitazona se encontra presente em uma faixa de 5 mg a 35 mg por unidade de dosagem.

6. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 5, caracterizada pelo fato de que a Pioglitazona se encontra presente em uma concentração de 15 mg por unidade de dosagem.

7. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 5, caracterizada pelo fato de que a Pioglitazona se encontra presente em uma concentração de 30

mg por unidade de d dosagem.

8. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 2, caracterizada pelo fato de que a Glimepirida se encontra presente em uma concentração menor de 6 mg de Glimepirida por unidade de dosagem.

9. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 8, caracterizada pelo fato de que a Glimepirida se encontra presente em uma concentração de 2 mg por unidade de dosagem.

10. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 8, caracterizada pelo fato de que a Glimepirida se encontra presente em uma concentração de 4 mg por unidade de dosagem.

11. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 2, caracterizada pelo fato de que a Pioglitazona se encontra presente em uma porcentagem de 2,7% a 19%, preferentemente de 8% a 16%.

12. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 11, caracterizada pelo fato de que a porcentagem de Pioglitazona é de 16%.

13. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 11, caracterizada pelo fato de que a porcentagem de Pioglitazona é de 8%.

14. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 2, caracterizada pelo fato de que a Glimepirida se encontra presente em uma porcentagem de 0,5% a 3%, preferentemente de 1% a 2,5%.

15. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 14, caracterizada pelo fato de que a porcentagem de Glimepirida é de 1,11%.

16. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 14, caracterizada pelo fato de que a porcentagem de Glimepirida é de 2,22%.

17. Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 ou 16, caracterizada pelo fato de que se excluem da formulação substâncias inibidoras da HMG-CoA redutase tais como a Pravastatina, Cerivastatina, Nivastatina, Vibastatina, Lovastatina, Simustatina, 10 Fluvastatina, Rivastatina e Atorvastatina.

18. Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16 ou 17, caracterizada pelo fato de que trata-se de comprimidos recobertos, a Pioglitazona 15 não faz parte do recobrimento da mesma.

19. Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 ou 18, caracterizada pelo fato de que se excluem da formulação Biguanidas tais como a 20 Metformina, Buformina ou Fenformina.

20. Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18 ou 19, caracterizada pelo fato de que se excluem da formulação substâncias tais 25 como o Fenofibrato, Gemfibrozil, Clofibrato, Clorpropamida, Acarbosa, miglitol, Insulina e Implipitapida.

21. Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 ou 20, caracterizada 30 pelo fato de que se exclui da mesma a mistura com algum

agente hipolipidêmico e/ou agente para o tratamento da obesidade.

22. Uso das composições de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo fato de ser para o
5 tratamento da diabetes mellitus tipo 2.

COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS QUE COMPREENDEM SUBSTÂNCIAS
ANTIDIABÉTICAS COMBINADAS PARA SEU USO EM DIABETES MELLITUS
TIPO 2

A presente invenção descreve uma composição
5 farmacêutica que compreende uma combinação de substâncias
antidiabéticas como uma sulfonilureia, assim como a
Glimepirida e uma tiazolidinediona, assim como a
Pioglitazona para o uso farmacológico da composição no
tratamento da Diabetes Mellitus tipo 2; a composição produz
10 um produto de combinação com propriedades melhoradas e
produz um efeito sinérgico. Em resumo, é uma composição
farmacêutica sinérgica que compreende uma combinação
sinérgica de uma sulfonilureia e uma tiazolidinediona da
Diabetes Mellitus tipo 2, na qual a sulfonilureia é a
15 Glimepirida e/ou qualquer de seus sais e a Tiazolidinediona
é a Pioglitazona e/ou qualquer de seus sais.