

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

(21) **PI0617409-4 A2**

(22) Data de Depósito: 23/06/2006
(43) Data da Publicação: 26/07/2011
(RPI 2116)



(51) *Int.Cl.:*

A61K 31/64 2006.01
A61K 31/426 2006.01
A61K 31/155 2006.01
A61P 3/10 2006.01

(54) Título: **COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS
COMPREENDENDO SUBSTÂNCIAS ANTIDIABETES
COMBINADAS PARA USO EM DIABETES MELLITUS**

(30) Prioridade Unionista: 12/10/2005 MX PA/A/2005/010977

(73) Titular(es): World-Trade Import-Export, Wtie AG

(72) Inventor(es): Josefina Santos Murillo, Maria Elena Garcia
Armenta, Vitor Guillermo Álvarez Ochoa

(74) Procurador(es): ORLANDO DE SOUZA

(86) Pedido Internacional: PCT MX2006000058 de 23/06/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2007/043853 de 19/04/2007

(57) **Resumo:** COMPOSIÇÕES FARMACEUTICAS COMPREENDENDO SUBSTANCIAS ANTIDIABETES COMBINADAS PARA USO EM DIABETES MELLITUS A presente invenção está relacionada com a indústria farmacêutica em geral e com a indústria farmacêutica produtora de medicamentos para o controle de diabetes em particular. Mais especificamente se trata de uma composição formada por substâncias anti-diabéticas de diferentes tipos em combinação. A composição se caracteriza em que tal combinação ou associação consiste em duas ou três substâncias anti-diabéticas selecionadas do conjunto formado por: sulfonilureias, meglitinidas, biguanidas ou inibidores de alfa- glucosidase com tiazolinedionas para o tratamento da diabetes mellitus tipo 2 em novas formulações e porque as sulfonilureias são selecionadas do conjunto formado por glipizida, gliburida, glimepirida; meglitinidas, repaglinida, nateglinida, tiazolidinedionas ou uma combinação destas; biguanidas como metformina; inibidores da alfa- glucosidase conhecidos como ascarbose, miglitol em associação ou combinação com tiazolinedionas conhecidas como pioglitazona, rosiglitazona, troglitazona, como base ou um sal fisiologicamente aceitável.

**COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS COMPREENDENDO SUBSTÂNCIAS
ANTIDIABETES COMBINADAS PARA USO EM DIABETES MELLITUS**

CAMPO DA INVENÇÃO

A presente invenção está relacionada com a indústria farmacêutica em geral e com a indústria farmacêutica produtora de medicamentos para o controle de diabetes em particular. Mais especificamente se trata de uma composição formada por substâncias anti-diabéticas de diferentes tipos em combinação.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

A diabetes mellitus é uma síndrome metabólica caracterizada por hiperglicemia resultante de defeitos na secreção de insulina, ação da insulina ou ambos. A hiperglicemia crônica da DM está associada com dano, disfunção ou falência a longo prazo de vários órgãos, especialmente olhos, rins, nervos, coração e vasos. Classifica-se em:

DM tipo I: a qual pode ser mediada por processos imunes ou idiopática. A diabetes mediada por processos imunes é causada por uma destruição auto-imune de células beta pancreática e representa a maioria dos casos com DM tipo I. A diabetes idiopática é de etiologia desconhecida, e somente uma minoria de pacientes com diabetes tipo I entram nesta categoria, a maioria de origem africana ou asiática. Seu tratamento farmacológico é com insulina.

DM tipo II representa 90-95% dos casos de diabetes mellitus. Normalmente se inicia na vida adulta, depois dos 40 anos embora possa ocorrer em qualquer idade. Está caracterizada por resistência a insulina associada usualmente a um déficit relativo de insulina. Pode variar

desde o predomínio da resistência insulínica com um relativo déficit de insulina a um predomínio do déficit na secreção de insulina com resistência insulínica. O risco de desenvolver este tipo de diabetes aumenta com a idade, o peso e a falta de atividade física. É mais freqüente em mulheres com antecedentes de diabetes gestacional e em indivíduos com hipertensão ou com dislipemia. Não precisam de insulina para manter a vida embora possam requerê-la para manter o controle glicêmico. Os hipoglicemiantes orais são os fármacos indicados no tratamento da DM tipo II.

Outros tipos específicos: defeitos genéticos que afetam a função das células beta ou a ação da insulina, associada à alterações do pâncreas exócrino, associada à endocrinopatias, induzida por fármacos, associada a infecções e associada a síndromes genéticas; e a diabetes gestacional.

A DM é uma enfermidade crônica com uma alta prevalência, no mundo, no ano 2000, a prevalência foi de 171.000.000 e se estima que em 2030 será de 366.000.000. No México, no ano 2000, a prevalência foi de 2.179.000 e se estima que para o ano 2030 seja de 6.130.000, segundo dados da OMS.

No México, a DM é a principal causa de demanda de consulta externa em instituições públicas e privadas e um dos principais motivos de hospitalização. É maior em mulheres que em homens. A expectativa de vida de um indivíduo diabético é de dois terços da esperada; os pacientes com complicações crônicas têm o dobro de possibilidades de morrer que a população em geral.

Portanto, a Diabetes Mellitus (DM) é um

importante problema de saúde pública no México. A tendência ao aumento se intensificou em 1998. Nos últimos cinco anos chegou a ocupar a primeira causa de morte com 11% do total das disfunções em ambos os sexos e 14% das mortes são 5 mulheres. De acordo com dados estatísticos de diabetes no México, as 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	30,4
Complicações oftalmológicas	0	0
Complicações neurológicas	0,3	0,2
Complicações da circulação periférica	1,4	1,3
Outras complicações específicas	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 Enfermidades

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 ter sido elevada a glicose no sangue durante períodos prolongados (anos) e são: retinopatia diabética, nefropatia diabética, neuropatia diabética e complicações cardiovasculares.

Como mencionado anteriormente, os aspectos fundamentais no tratamento são: a dieta e controle de peso, exercício e terapia com medicamentos, em qualquer das diferentes formas farmacêuticas.

As formas farmacêuticas sólidas são preparações que contêm os princípios ativos e aditivos geralmente em forma discóide, fissurados ou não fissurados e de tamanho variado obtido por compressão de pós ou grânulos, em pastilhas, cápsulas, adesivos, óvulos, perolas, supositórios, comprimidos, ou pastilhas.

Uma solução é um preparado líquido, transparente e homogêneo, obtido por dissolução dos princípios ativos e aditivos em água e que se utiliza para uso externo ou interno.

As suspensões são aquelas que consistem em um sistema disperso, composto por duas fases, as quais contêm os princípios ativos e aditivos. Uma das fases, a contínua ou externa é geralmente um líquido ou um semi-sólido e a fase dispersa ou interna, está constituída de sólidos (princípios ativos) insolúveis, mas dispersos na fase externa.

Uma emulsão é um sistema heterogêneo constituído

de dois líquidos não miscíveis entre si, no qual a fase dispersa esta composta de pequenos glóbulos distribuídos no veículo no qual são imiscíveis. Os princípios ativos podem estar na fase externa ou interna.

5 SULFONILUREIAS

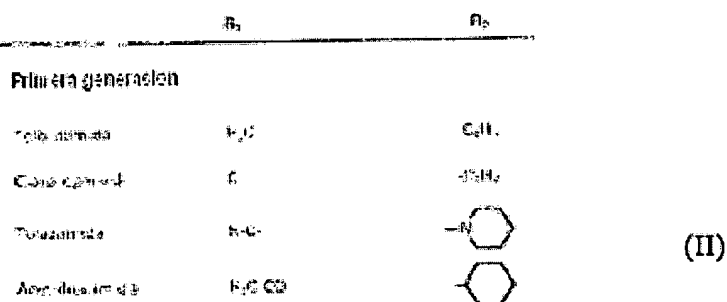
Todos os fármacos deste grupo são derivados das sulfamidas, nos quais a estrutura sulfonilureia constitui o grupo essencial da ação hipoglicemiante e se pode representar pela fórmula (I).

10 Diversas substituições no anel benzênico e no grupo uréia, deram lugar a compostos (II), cuja potência e propriedades farmacocinéticas diferem, especialmente a duração de ação e a via metabólica principal, como mostrado abaixo:

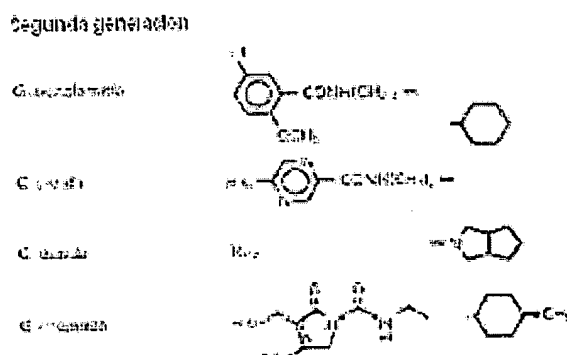
15



20



25



30

SulfonilUreias: Propriedades farmacocinéticas

Medicamento	Eliminação	Duração de ação	Dose diária (8mg/dia)
Clorpropamida	Hepática e renal	24-72	100-500 (1 vez ao dia)
Glibenclamida	Hepática	12-16	2,5-20 (1-2 vezes ao dia)
Glimepirida	Hepática e renal	24	1-4 (1 vez ao dia)
Glicazida	Hepática	12-13	40-320 (1 vez ao dia)
Glipizida	Hepática	5-10	2,5- 30 (1-2 vezes ao dia)
Gliquidona	Hepática	2-4	45-280 (1-3 vezes ao dia)

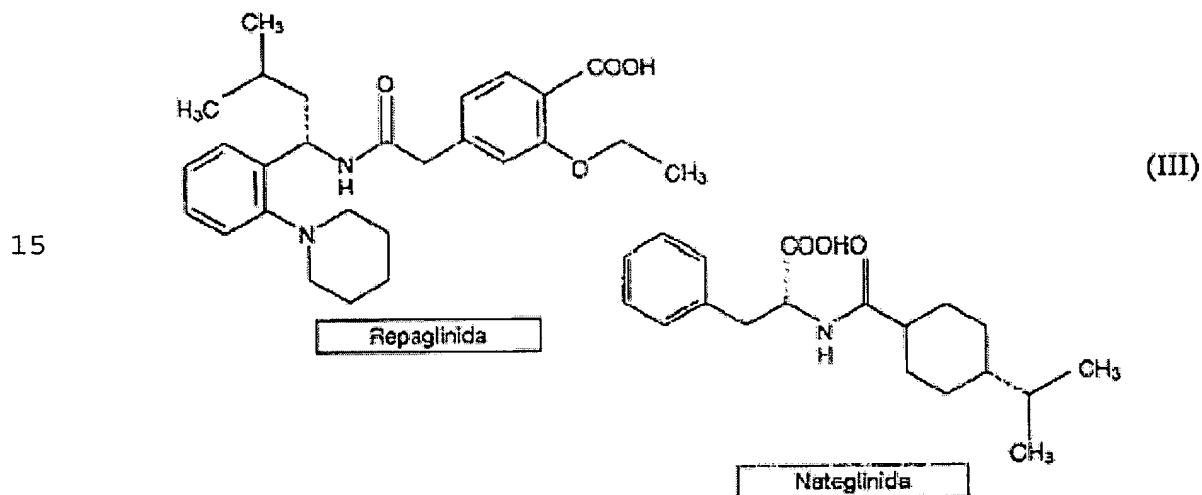
As sulfonilureias são conhecidas por sua atividade hipoglicemiante, se consideram os fármacos eleitos para pacientes com DM tipo II de começo relativamente recente (< 5 anos), que tem uma produção endógena de insulina, que não sejam obesos e que não respondam adequadamente ao tratamento dietético.

As sulfonilureias estimulam as células beta do pâncreas para que liberem mais insulina. Utilizam-se desde a década de 1950. A clorpropamida é a única sulfonilureia de primeira geração que ainda é utilizada. As sulfonilureias de segunda geração são: glipizida, gliburida (glibenclamida), glimepirida*. Estes medicamentos se administram 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

interações com outros medicamentos.

MEGLITINIDAS

A meglitinida é a sequência não sulfonada da sulfonilureia glibenclamida; esta fração é capaz de unir-se por si só a subunidade SUR1 do canal de K⁺ dependente de ATP. Da meglitinida derivam os análogos: a repaglinida, que é um enantiômero S ativo de um derivado do ácido carbamil-metilbenzoico, e a nateglinida que é um derivado da D-fenilalanina. Suas estruturas químicas estão representadas na figura (III):



20

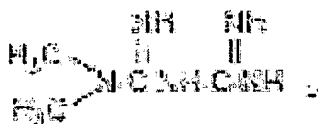
Os compostos da formula (III) são conhecidos por sua atividade anti-diabética desenhados para normalizar os níveis de glicose pós-prandial em pacientes com diabetes tipo II. Atuam como secretores de insulina nas células beta pancreáticas, de ação curta. Assim como as sulfonilureias, estimulam a liberação de insulina por fechar canais de potássio dependentes de ATP nas células beta pancreáticas. É indicado para pacientes com diabetes tipo II cuja hiperglicemia não é controlada com dieta, redução de peso e exercício.

É administrada antes de cada uma das três refeições. Devido à sulfonilureias e as meglitinidas estimularem a liberação de insulina é possível que provoquem hipoglicemia.

5 BIGUANIDAS

São fármacos derivados da guanidina. Foram introduzidos para o tratamento da DM tipo II nos anos 50-60. A mais comum no mercado é a Metformina, cuja estrutura química se representa na formula (IV).

10



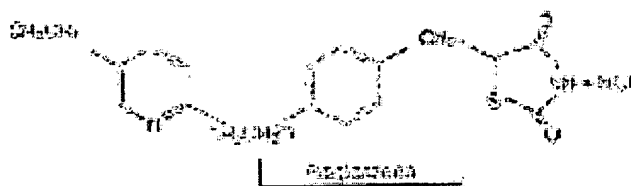
(IV)

Metformina

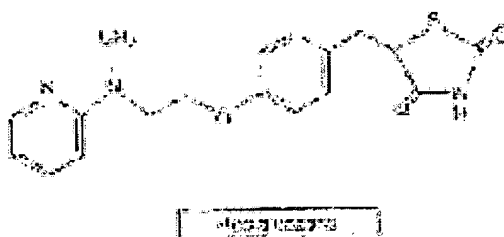
O composto da formula (IV) é conhecido por sua
 15 atividade farmacológica com um fármaco anti-hiperglicemiante, não hipoglicemiante, que reduz a hiperglicemia basal e pós-prandial. Diminui a glicose sanguínea principalmente por redução da gliconeogênese hepática, ou seja, mediante a diminuição da quantidade de
 20 glicose que produz o fígado por uma maior utilização da glicose por tecidos periféricos sabendo que o tecido muscular é mais sensível a insulina de modo que a glicose possa absorver-se e uma redução da absorção oral de glicídios. Habitualmente administra-se duas vezes ao dia.
 25 Um dos possíveis efeitos é a diarreia.

INIBIDORES DAS ALFA- GLUCOSIDASES

Este grupo de fármacos tem sido desenvolvido com o objetivo de retardar a digestão e a absorção de sacarose e os hidratos de carbono complexos, com a finalidade de
 30 melhorar a hiperglicemia pós-prandial em pacientes



5



10

As tiazolidinedionas atuam melhorando a sensibilidade a insulina em pacientes que tenham desenvolvido resistência a insulina, diminuindo os níveis e glicemia, de insulina e de HbA1c, sem chegar a produzir hipoglicemia. Estão indicadas em pacientes com DM tipo II com insulino- resistência ou em pacientes que estão mal controlados com outras formas de terapia. Podem aplicar-se em monoterapia ou em associação com insulina e outros hipoglicemiantes. São administrados uma ou duas vezes ao dia com as refeições.

A terapia combinada com medicamentos orais: se tem descrito na literatura que o tratamento da diabetes mellitus deve ser realizado combinando medicamentos já que isto tem efeito coadjuvante para melhorar o controle da glicose no sangue, já que no caso de administrado um só medicamento, não se obtém os resultados desejados.

Realizamos uma série de estudos para avaliar as combinações que sejam mais bem toleradas, eficazes e com

30

menores efeitos secundários para o tratamento da Diabetes Mellitus tipo II.

BREVE DESCRIÇÃO DO INVENTO

Portanto, a presente invenção proporciona novas
5 formulações que compreendem: a associação ou combinação de substâncias anti-diabéticas como sulfonilureias, meglitinidas, biguanidas ou inibidores de alfa-glicoronidase com tiazolidinedionas para o tratamento da diabetes mellitus tipo II.

10 Esta invenção se refere às formulações em diferentes formas farmacêuticas de composições farmacêuticas que compreendem substâncias anti-diabéticas combinadas para seu uso em diabetes mellitus.

Além disso, compreende de maneira mais específica
15 a associação ou combinação de substâncias anti- diabéticas como sulfonilureias, meglitinidas, biguanidas ou inibidores de alfa- glicoronidase com tiazolidinedionas para o tratamento da diabetes mellitus tipo II em novas formulações que compreendam: (a) um ou mais agentes anti-
20 aderentes, (b) um ou mais agentes desintegrantes, (c) um ou mais agentes aglutinantes, (d) um ou mais agentes lubrificantes, (e) um ou mais agentes diluentes, (f) um ou mais agentes dissolventes, (g) um ou mais agentes solubilizantes, (h) um ou mais agentes adoçantes, (i) um ou
25 mais agentes saborizantes e/ou essências, (j) um ou mais agentes de viscosidade, (k) um ou mais agentes antimicrobianos, (l) um ou mais agentes surfactantes (m) um ou mais agentes anti-oxidantes, (n) um ou mais agentes emulsificantes, e (ñ) qualquer outro aditivo que favoreça a
30 formulação.

Além disso, em outra de suas abordagens, a presente invenção proporciona ainda um método novo para o tratamento de diabetes mellitus já que a combinação destes produz efeito sinérgico, além de apresentar menor dosificação de cada um dos componentes, evitando-se desta forma efeitos colaterais que possam ocorrer quando se administram de forma independente.

Esta invenção foi resultado de uma série de estudos para avaliar as combinações que sejam mais bem toleradas, eficazes e com menores efeitos secundários para o tratamento da diabetes mellitus tipo II.

DESCRIÇÃO DETALHADA DO INVENTO

Realizamos diferentes ensaios comparando combinações de sulfonilureias como glipizida, gliburida e glimepirida, meglitinidas como repaglinida, nateglinida, biguanidas como metformina, inibidores de alfa-glicoronidase como acarbosa, miglitol com tiazolidinedionas como pioglitazona, rosiglitazona, troglitazona, para avaliar o que apresenta melhor eficácia, assim como, menores efeitos secundários.

Exemplo 1:

Realizamos um estudo para avaliar a eficácia e tolerância de uma combinação de sulfonilureia com uma tiazolidinediona como glimepirida/ pioglitazona no tratamento de pacientes com diabetes mellitus tipo II. O estudo foi de 16 semanas, duplo cego, que incluiu pacientes com regime estável de uma sulfonilureia > ou = 30 dias, com uma hemoglobina glicosilada > ou = 8%, os pacientes foram randomizados para receber: Grupo 1 a combinação uma vez ao dia; Grupo 2 Pioglitazona apenas uma vez ao dia.

Resultados:

Os pacientes que receberam a combinação de glimepirida/ pioglitazona tiveram uma diminuição significativa nos níveis basais ($p < 0,05$) de hemoglobina glicosilada comparados ao grupo de Pioglitazona apenas. A hemoglobina glicosilada diminuiu a 0,9% (95% de intervalo de confiança): 0,06% a 1,2% com a combinação. O grupo que recebeu a combinação teve um percentual 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 ao grupo que recebeu pioglitazona apenas. No grupo da combinação houve um pequeno aumento, mas significativo, nos níveis de lipoproteínas de baixa densidade.

Conclusões:

Em pacientes com diabetes mellitus tipo II 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.

Exemplo 2:

Este estudo avaliou a eficácia e segurança da combinação do inibidor de glicosidase acarbosa e uma tiozolidiona a pioglitazona, em 30 pacientes com diabetes mellitus tipo II com um controle glicêmico pobre com somente a administração de acarbosa. Os pacientes tiveram uma hemoglobina glicosilada entre 7,0 e 12% e a glicose plasmática foi de 7,8 mmol/L ou mais. Foram tratados com a combinação uma vez ao dia durante 16 semanas.

Resultados:

A diminuição da hemoglobina glicosilada na semana 16 do tratamento foi de 0,8% (7,8% basal e 7,1% na semana 16) ($p=0,01$). Foi estudada a correlação entre a diminuição da hemoglobina glicosilada na semana 16 e as variáveis 5 características dos pacientes. Foi encontrada uma correlação com os níveis de leptina ($p=-0,5632$) 10 pacientes apresentaram reações adversas como edema, hipoglicemia, aumento da creatina fosfocinase (CK) os quais foram suaves em gravidade. A combinação de pioglitazona com 10 acarbosa em pacientes diabéticos com pobre controle glicêmico foi efetivo, embora o número de eventos adversos foi elevado.

Exemplo 3:

Os mecanismos de ação complementares sugerem que 15 uma combinação de pioglitazona e metformina podem ter efeitos clinicamente benéficos no tratamento de pacientes com diabetes mellitus tipo II. Tratou-se de um estudo duplo cego de 16 semanas de seguimento. Os pacientes incluídos foram aqueles com pobre controle da diabetes mellitus 20 (hemoglobina glicosilada $>$ ou $= 8,0\%$ que tenham recebido um regime estável de metformina por $>$ ou $= 30$ dias. Os pacientes com retinopatia diabética, nefropatia ou neuropatia, insuficiência hepática ou renal ou condições instáveis cardiovasculares ou cerebrovasculares foram 25 excluídos. Os pacientes foram randomizados para receber a combinação uma vez ao dia ou placebo + metformina.

Resultados:

Cem pacientes foram randomizados para tratamento (50 pioglitazona/ metformina) e (50 placebo/ Metformina). 30 Estes 100 pacientes terminaram o estudo. A idade média dos

pacientes foi de 57 anos. Os pacientes que receberam a combinação de pioglitazona/ metformina tiveram uma diminuição estatisticamente significativa na hemoglobina glicosilada (-0,83%) e os níveis de glicose plasmática de 5 (-37,8 mg/dL) comparado com placebo + metformina ($p < 0,05$). A diminuição nos níveis de glicose ocorreu durante a quarta semana de tratamento. A combinação de pioglitazona/ metformina causou alterações significativas no percentual de triglicerídeos (-18,2%) e lipoproteínas de 10 alta densidade (+8,7%) comparados com o grupo placebo/ metformina ($p < 0,05$). O aumento no percentual foi observado nas lipoproteínas de baixa densidade de 7,7% no grupo da combinação pioglitazona/ metformina; 11,9% no grupo placebo/ metformina sem diferenças significativas nos 15 grupos.

Conclusões:

Os pacientes que receberam a combinação pioglitazona/ metformina tiveram melhora significativa na hemoglobina glicosilada e nos níveis plasmáticos de glicose 20 sem evidencia de hepatotoxicidade induzida pelo medicamento.

A presente invenção se caracteriza porque os fármacos combinados na mesma podem encontrar-se como sua base anhidra ou hidratada ou como um sal fisiologicamente 25 aceitável.

A forma farmacêutica pode conter uma série de aditivos ou excipientes como, por exemplo, agentes desintegrantes tais como amido de milho, ácido algínico, celulose e seus derivados, polvidona, croscarmelose de 30 sódio, amido glicolato de sódio, entre outros, preferindo-

se amido glicolato de sódio. O agente desintegrante deve estar contido em uma proporção que vai desde 0.1% a 25.0%.

Agentes lubrificantes tais como ácido esteárico, estearato de magnésio, talco, entre outros, preferindo-se o
5 estearato de magnésio. O agente lubrificante deve estar contido em uma proporção que vai desde 0.01% a 10.0%.

Agentes diluentes tais como lactose, manitol, fosfato de cálcio, celulose microcristalina, sulfato de cálcio, açúcar para compressão, amido de milho, amido
10 pregelatinizado, entre outros, preferindo-se a celulose microcristalina. O agente diluente pode encontrar-se em uma proporção desde 5% a 99%.

Recobrimentos como os metacrilatos, álcool polivinílico, derivados de celulose, combinação de
15 polímeros e polissacarídeos para o recobrimento peliculado com solventes aquosos ou orgânicos, com corantes, saborizantes, açúcares e qualquer outro ingrediente que seja utilizado para aplicações de películas, recobrimento e drageado como o talco, o dióxido de titânio, entre outros.
20 O recobrimento não contém princípio ativo algum. As cápsulas podem ser de gelatina dura ou mole, preferindo-se a de gelatina dura.

Dissolventes polares e não polares como: água, álcool etílico, álcool isopropílico miristato de isopropil,
25 polioxipropileno, glicofurol, propilenglicol, polietilenglicol, glicerol, sorbitol a 70%, dimetilacetamida, óleo mineral, petrolato, lanolina, ceras vegetais, ceras animais, óleos vegetais como azeite de oliva, de algodão, de milho, entre outros, preferentemente
30 são utilizados o álcool etílico, glicofurol e dissolventes

polares como a água. A formulação final pode conter de 1% a 95% do dissolvente.

Agentes solubilizantes como polvidona, ciclodextrinas, n- metilglucamina, lecitina, 5 monoetanolamina, glicina, benzoato de benzila, poloxâmeros, polioxietileno alquil éteres, entre outros. O agente solubilizante pode se encontrar em uma proporção desde 0,0001 a 50,0%.

Agentes de viscosidade como acácia, agar, ácido 10 alginico, polvidona, hidroxipropilmetilcelulose, carboximetilcelulose de sódio, carboximetilcelulose de cálcio, pectina, gelatina, goma guar, goma xantana, carbomero, bentonita, hidroxipropilcelulose, entre outros. A formulação final pode conter de 0,0001% a 10,0% w/v do 15 agente de viscosidade.

Agentes saborizantes, tais como mentol, vanila, canela, sorbitol, ácido cítrico, essência sabor cereja, essência sabor laranja, essência sabor pêssego, essência 20 sabor uva, essência sabor morango, entre outros. O agente saborizante pode encontrar-se em uma proporção desde 0,0001% a 5,0% w/v.

Agentes adoçantes tais como Aspartamo, Acesulfame K, alitame, dextrose, frutose, glicose, manitol, sorbitol, açúcar, sacarose, entre outros. O agente adoçante pode 25 encontrar-se em uma proporção de 10% a 60% w/v.

Agentes antimicrobianos tais como ácido sórbico, benzoato de potássio, benzoato de sódio, clorobutanol, p- hidroxibenzoato de metil, p-hidroxibenzoato de propil, cloreto de benzalconio, ácido benzóico, álcool bencílico, 30 timerosal, bronopol, monotioglicerol, entre outros. O

agente antimicrobiano deve estar em uma proporção que vai desde 0.0001 % até 5.0 % w/v.

Um ou mais agentes surfactantes tais como laurato de sódio, oleato de sódio, laurilsulfato de sódio, colato de sódio, desoxicolato de sódio, diamilsulfosuccinato de sódio, dioctilsulfosuccinato de sódio, poloxameros, lecitina, brometo de tetradeciltrimetilamonio, cloreto de hexadecilpirínio, polisorbato 20, polisorbato 60, entre outros. O agente surfactante pode ser utilizado em uma proporção desde 0,0001% a 30%.

Agentes antioxidantes tais como edetato disódico (EDTA), butilhidroxitolueno (BHT), tocoferóis, bisulfito de sódio ou metabissulfito de sódio, ácido gálico, propilgalato, ascorbil palmitato, entre outros. O agente antioxidante deve estar em uma proporção de 0.0001 % até 20.0 %.

Agentes emulsificantes tais como goma arábica, tragacanto, alginatos, pectina, silicato de alumínio, bentonita, silicato de alumínio magnésio, sulfato de dodecil sódico, cloreto de benzalconio, monoestearato de sorbitol polioxietileno, monoesterato 400 de polietilenglicol, etilenglicol diestearato, triestearato de sorbitol, sorbitol monopalmitato, monoestearato de dietilenglicol, oleato de sódio, oleato de potássio, lauril sulfato de sódio, entre outros, preferindo-se monoestearato de sorbitol e monoestearato de sorbitol polioxietileno. O agente emulsificante pode ser encontrado desde 0,0001% a 10%.

A formulação pode conter ainda outros componentes tais como um agente floculante como cloreto de sódio,

cloreto de potássio; agentes de tonicidade como cloreto de sódio, cloreto de potássio, dextrose, manitol, entre outros. Um sistema tamponante de pH tais como fosfatos, citratos, carbonatos, bicarbonatos, acetatos, lactatos, 5 entre outros. Agentes alcalinizantes ou acidificantes tais como hidróxido de sódio, bicarbonato de sódio, monoetanolamina, trietanolamina, ácido clorídrico, ácido cítrico, ácido acético, entre outros. Agentes aglutinantes tais como polividona, tragacanto, acácia, amido, 10 metilcelulose, entre outros. Agentes anti-aderentes tais como dióxido de silício coloidal, sulfato de cálcio, cloreto de cálcio, talco, amido de milho, entre outros.

As formulações podem estar contidas em: embalagem de bolhas de Cloreto de polivinil (P.V.C.) desde 200u a 15 250u, que pode ou não estar recoberto de Cloreto de polivilideno (P.V.D.C.) de 25g/m² até 120 g/m², e aderido com papel alumínio ou em papel celofane. Em embalagens de capacidade adequada, que vão desde 1ml até 500ml, fabricados de polietileno de alta e/ou baixa densidade, 20 polietileno tereftalato, Cloreto de polivinil, polipropileno, poliestireno, vidro de borosilicatos (vidro tipo I) ou tipo soda-lima vidro tipo II e III ou vidro tipo IV, entre outros, com ou sem cor.

A tampa poderá ser inviolável, de rosca, tampa a 25 tampa, à prova de crianças, fabricadas de polietileno de alta e/ou baixa densidade, polietileno tereftalato, Cloreto de polivinil, polipropileno, poliestireno, clorobutil com ou sem cor. Ainda são incluídos auxiliares de dosificação tais como: colheres dosificadoras, vasos dosificadores, 30 pipetas, seringas, insertos fabricados com materiais como

polietileno de alta e/ou baixa densidade, polietileno tereftalato, cloreto de polivinil, polipropileno, poliestireno, entre outros, com ou sem cor. Se preferir para a solução, suspensão e/ou emulsão frasco e tampa de polietileno de alta densidade ou recipientes de vidro tipo I de 1 a 150mL de capacidade e para as formas sólidas preferem-se embalagens de bolhas de cloreto de polivinil recoberto com cloreto de polivilideno. A preparação das diferentes formas farmacêuticas é realizada com a mistura dos ativos com os correspondentes aditivos, nas concentrações adequadas.

Em geral, as sulfonilureias são bem absorvidas por via oral. Sua absorção diminui em situações de hiperglicemia. Unem-se a proteínas plasmáticas em 90-99%, podendo produzir interações com muitos fármacos por deslocamento de sua união as mesmas. A vantagem das novas sulfonilureias com relação às antigas, é que sua união às proteínas plasmáticas é de tipo iônico, e, portanto são menos susceptíveis as interações medicamentosas por deslocamento de união a proteínas plasmáticas, que as de primeira geração por fármacos com a warfarina ou os salicilatos, dando lugar a quadros hipoglicêmicos. As sulfonilureias se diferenciam basicamente em sua farmacocinética, especialmente na duração de ação, considerando-se que quanto maior for menos doses terão que ser administradas por dia, mas ao contrario, se produz um episodio hipoglicêmico, este será mais prolongado.

A clorpropamida tem uma meia vida prolongada (24 a 48 horas). As sulfonilureias de segunda geração são consideradas 100 vezes mais potentes que as de primeira

geração. Suas meia vidas são breves (1,5 a 5 horas), mas seus efeitos hipoglicemiantes param de se manifestar durante 12 a 24 horas, e frequentemente é possível administrar uma vez ao dia. A maioria das sulfonilureias
5 são metabolizadas por via hepática e outras se eliminam em parte intactas por via renal (como a clorpromida que se elimina em torno de 20% sem metabolizar).

A repaglinida é absorvida rapidamente desde o trato gastrointestinal, o pico plasmático é produzido uma
10 hora depois da administração e se elimina entre as 4-6 horas. A meia vida de eliminação plasmática é aproximadamente de 1 hora devido a sua rápida metabolização por citocromo P450 e glicoronidases. Une-se a proteínas plasmáticas (albumina) em mais de 98%. Uma insuficiência
15 hepática pode aumentar sua concentração, mas o distúrbio renal leve ou moderado não altera a eliminação do fármaco. Em pacientes com diabetes mellitus tipo II, a resposta insulínica a uma refeição aparece dentro de 30 minutos após tomar uma dose oral de repaglinida, produzindo um
20 efeito hipoglicemiante durante toda a refeição. Observam-se baixas concentrações plasmáticas do fármaco nas 4 horas de administração.

A Nateglinida é absorvida com rapidez, com uma biodisponibilidade superior a 70% e um t_{max}. de 1 hora.
25 Deve-se administrar entre 1 a 30 minutos antes das refeições, em doses de 60 a 120mg, em geral três vezes ao dia. A dose máxima diária não deve exceder de 180mg antes das refeições. Une-se a proteínas plasmáticas em 97%. A meia vida de eliminação é de 1,5 horas. É amplamente
30 metabolizada no fígado por isoenzimas CYP3A4 e CYP2C9,

eliminando-se os metabólitos pela urina. A cirrose hepática ligeira ou moderada pode reduzir a absorção. Cerca de 16% da dose administrada é excretada pelos rins como fármaco sem ser metabolizado.

5 A metformina é absorvida lentamente e de forma incompleta pelo trato gastrointestinal; a absorção é completa em umas 6 horas e sem sofrer metabolização hepática. É excretada por via renal (90% de uma dose oral em 12 horas). Apresenta pouca união a proteínas
10 plasmáticas. A metformina tem uma meia vida de eliminação plasmática de 2-4 horas, por isso deve ser administrada 2-3 vezes ao dia. Recomenda-se sua administração com as refeições para prevenir efeitos colaterais gastrointestinais.

15 A acarbosa é muito pouco absorvida por via oral < 2%. Deve ser tomado com cada uma das refeições e para conseguir máxima eficácia ingerir nos primeiros 15 minutos quando se começa a refeição. Inicia-se com doses baixas 25mg/ 8 horas aumentando para 200mg/ 8 horas.

20 A rosiglitazona é bem absorvida por via oral com um tmax. de 1 hora e uma biodisponibilidade de 99%. Une-se a proteínas plasmáticas em 99,8% (principalmente albumina), é metabolizado no fígado pelo citocromo P450 isoenzimas 2C8 e 2C9, e é eliminada em 64% pela urina e em 23% pelas
25 fezes. Sua meia vida de eliminação é de 3-4 horas. Utiliza-se em dose de 4-8 mg/dia, dividido em uma ou duas vezes, com ou sem alimentos.

 Pioglitazona apresenta uma biodisponibilidade próxima a 80% com um tmax de 2 horas. Une-se a proteínas
30 plasmáticas em mais de 99%. É metabolizado pelo CYP3A4 e

CYP2C9, originando três metabólitos ativos. Sua meia vida de eliminação é de 5-6 horas para o produto original e 16-24 horas para os metabólitos.

Para o tratamento de Diabetes Mellitus se recomenda o uso de 15 mg cada 12 a 24 horas, segundo prescrição médica.

Assim a presente invenção proporciona uma formulação farmacêutica sólida, em solução, em suspensão ou em emulsão que proporciona 15 mg a 30 mg de Pioglitazona em doses adequadas.

EXEMPLOS DE DIFERENTES FORMAS FARMACEUTICAS

Os exemplos seguintes com caráter de não limitantes servem para ilustrar a presente invenção:

EXEMPLO 1:

15	1) Pioglitazona	30,00% w/w
	2) Glimepirida	4,00% w/w
	3) Celulose microcristalina pH 10	59,00% w/w
	4) Amido glicolato de sódio	3,00% w/w
	5) Polividona	3,00% w/w
20	6) Estearato de magnésio	1,00% w/w

A preparação da pastilha se realiza da seguinte maneira: mistura-se Pioglitazona com Glimepirida e amido glicolato de sódio, adiciona-se a Polividona e a celulose microcristalina pH 10. Finalmente, adiciona-se o Estearato de magnésio e se mistura. Procede-se ao pastilhamento.

EXEMPLO 2:

	1) Pioglitazona	15,00% w/w
	2) Metformina	60,00% w/w
	3) Amido pregelatinizado	19,00% w/w
30	4) Amido glicolato de sódio	2,50% w/w

- | | |
|--------------------------|-----------|
| 5) Polividona | 2,50% w/w |
| 6) Estearato de magnésio | 1,00% w/w |

A preparação d pó se realiza da seguinte maneira: mistura-se Pioglitazona com Metformina e amido glicolato de sódio, adiciona-se a Polividona. Adiciona-se o amido pré-gelatinizado e mistura-se. Finalmente, adiciona-se o Estearato de magnésio e se mistura. Procede-se ao pastilhamento.

O invento foi descrito suficientemente para que uma pessoa com conhecimentos médios na matéria possa reproduzir e obter os resultados que mencionamos na presente invenção. Sem dúvida, qualquer pessoa apta no campo da técnica que compete a presente invenção pode ser capaz de fazer modificações não descritas na presente solicitação, não obstante, tanto para a aplicação destas modificações em uma composição determinada ou no processo de manufatura do mesmo, requer-se a matéria reclamada nas seguintes reivindicações, tais estruturas devem estar compreendidas dentro do alcance da invenção.

REIVINDICAÇÕES

1. Composições farmacêuticas que compreendem substâncias anti-diabéticas combinadas para seu uso em diabetes mellitus, caracterizadas pelo fato de que tal
5 combinação ou associação consistem em duas ou três substâncias anti-diabéticas selecionadas do conjunto formado por: sulfonilureias, meglitinidas, biguanidas ou inibidores de alfa- glicosidase com tiazolidinedionas para o tratamento da diabetes mellitus tipo II em novas
10 formulações.

2. Composições farmacêuticas que compreendem substâncias anti-diabéticas combinadas para seu uso em diabetes mellitus, de acordo com a reivindicação 1, caracterizadas pelo fato de que as sulfonilureias são
15 selecionadas do conjunto formado por glipizida, gliburida, glimepirida; meglitinidas, repaglinida, nateglinida, tiazolidinedionas ou uma combinação destas; biguanidas como metformina; inibidores da alfa- glicosidase conhecidos como acarbose, miglitol em associação ou combinação com
20 tiazolidinedionas conhecidas como pioglitazona, rosiglitazona, troglitazona, como base ou um sal fisiologicamente aceitável.

3. Composições farmacêuticas que compreendem substâncias anti-diabéticas combinadas para seu uso em
25 diabetes mellitus, de acordo com a reivindicação 2, caracterizadas pelo fato de que as sulfonilureias são selecionadas do conjunto formado por glimepirida e tiazolidinedionas e a glimerida se encontra em uma proporção de 2 a 4mg e a pioglitazona está presente em uma
30 proporção de 15 a 30mg.

4. Composição, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que a forma farmacêutica sólida contem um ou mais agentes desintegrantes como o amido de milho, ácido algínico, celulosas e seus derivados, 5 povidona, croscaramelosa de sódio, amido glicolato de sódio, entre outros; o agente desintegrantes pode encontrar-se desde 0,1% a 25%; agentes lubrificantes tais como ácido esteárico, estearato de magnésio, talco, entre outros; o agente lubrificante pode encontrar-se em uma 10 proporção desde 0,01% a 10%; agentes diluentes tais como lactose, manitol, fosfato de cálcio, celulose microcristalina, sulfato de cálcio, açúcar comprimido, amido de milho, amido pré-gelatinizado, entre outros; o agente diluente pode encontrar-se em uma proporção desde 5% 15 a 99%; revestimentos como metacrilatos, álcool polivinílico, derivados de celulose, combinação de polímeros e polissacarídeos para o recobrimento peliculado com solventes aquosos ou orgânicos, com corantes, saborizantes, açúcares e qualquer outro ingrediente que 20 seja utilizado para aplicações de películas, revestimento e drageado como o talco, o dióxido de titânio, entre outros; o revestimento não contém princípio ativo algum; as cápsulas podem ser de gelatina dura ou macia.

5. Composições farmacêuticas que compreendem 25 substâncias anti-diabéticas combinadas para seu uso em diabetes mellitus, de acordo com a reivindicação 4, caracterizadas pelo fato de que a formulação é sólida e compreende outros componentes como: agentes aglutinantes como a polividona, tragacanto, acácia, amido, 30 metilcelulose, entre outros. Agentes anti-aderentes como

dióxido de silício coloidal, sulfato de cálcio, cloreto de cálcio, talco, amido de milho, entre outros.

6. Composições farmacêuticas que compreendem substâncias anti-diabéticas combinadas para seu uso em diabetes mellitus, de acordo com a reivindicação 5, caracterizadas pelo fato de que a forma farmacêutica em pastilha ou cápsula pode estar contida em embalagem de bolhas de Cloreto de polivinil (P.V.C.) desde 200u a 250u que pode ou não estar recoberta de Cloreto de polivilideno (P.V.D.C.) de 25g/m² até 120 g/m², e aderido com papel alumínio ou em papel celofane.

7. Composições farmacêuticas que compreendem substâncias anti-diabéticas combinadas para seu uso em diabetes mellitus, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 2, 3, 4, 5 ou 6, caracterizadas pelo fato de que a forma farmacêutica em solução, suspensão ou emulsão contem um ou mais dissolventes polares e não polares como: água, álcool etílico, álcool isopropílico, miristato de isopropil, polioxipropilenos, glicofurol, propilenglicol, polietilenglicol, glicerol, sorbitol a 70%, dimetilacetamida, óleo mineral, petrolato, lanolina, ceras vegetais, ceras animais, óleos vegetais com azeite de oliva, de algodão, de milho, entre outros; a formulação final pode conter de 1% a 95% de dissolvente; agentes solubilizantes como povidona, ciclodextrinas, n-metilglucamina, lecitina, monoetanolamina, glicina, benzoato de benzil, poloxameros, polioxietileno alquil éteres, entre outros; o agente solubilizante pode encontrar-se em uma proporção desde 0,0001 a 50%; agentes de viscosidade como acácia, agar, ácido alginico, povidona,

hidroxipropilmetilcelulose, carboximetilcelulose de sódio, carboximetilcelulose de cálcio, pectina, gelatina, goma guar, goma xantana, carbomero, bentonita, hidroxipropilcelulose, entre outros; a formulação final

5 pode conter de 0,0001% a 10,0% w/v do agente de viscosidade; agentes saborizantes, tais como mentol, vanila, canela, sorbitol, ácido cítrico, essência sabor cereja, essência sabor laranja, essência sabor pêssego, essência sabor uva, essência sabor morango, entre outros; o

10 agente saborizante pode encontrar-se em uma proporção desde 0,0001% a 5,0% w/v; agentes adoçantes tais como Aspartame, Acesulfame K, alitame, dextrose, frutose, glicose, manitol, sorbitol, açúcar, sacarose, entre outros; o agente adoçante pode encontrar-se em uma proporção de 10% a 60% w/v;

15 agentes antimicrobianos tais como ácido sórbico, benzoato de potássio, benzoato de sódio, clorobutanol, p-hidroxibenzoato de metil, p-hidroxibenzoato de propil, cloreto de benzalconio, ácido benzóico, álcool benzênico, timerosal, bronopol, monotioglicerol, entre outros; o

20 agente antimicrobiano pode estar em uma proporção que vai desde 0.0001 % até 5.0 % w/v; um ou mais agentes surfactantes tais como laurato de sódio, oleato de sódio, laurilsulfato de sódio, colato de sódio, desoxicolato de sódio, diamilsulfosuccinato de sódio, dioctilsulfosuccinato

25 de sódio, poloxâmeros, lecitina, brometo de tetradeciltrimetilamonio, cloreto de hexadecilpirínio, polisorbato 20, polisorbato 60, entre outros; o agente surfactante pode ser utilizado em uma proporção desde 0,0001% a 30%; agentes antioxidantes tais como edetato

30 disódico (EDTA), btilhidroxitolueno (BHT), tocoferóis,

bisulfito de sódio ou metabissulfito de sódio, ácido gálico, propilgalato, ascorbil palmitato, entre outros; o agente antioxidante pode estar em uma proporção de 0.0001 % até 20.0 %; agentes emulsificantes tais como goma arábica, 5 tragacanto, alginatos, pectina, silicato de alumínio, bentonita, silicato de alumínio magnésio, sulfato de dodecil sódico, cloreto de benzalconio, monoestearato de sorbitol polioxietileno, monoesterato 400 de polietilenglicol, etilenglicol diestearato, triestearato de 10 sorbitol, sorbitol monopalmitato, monoestearato de dietilenglicol, oleato de sódio, oleato de potássio, lauril sulfato de sódio, entre outros, preferindo-se monoestearato de sorbitol e monoestearato de sorbitol polioxietileno. O agente emulsificante pode ser encontrado desde 0,0001% a 15 10%.

8. Composições farmacêuticas que compreendem substâncias anti-diabéticas combinadas para seu uso em diabetes mellitus, de acordo com a reivindicação 7, caracterizadas pelo fato de que compreende ainda outros 20 componentes como: um agente flocculante como cloreto de sódio, cloreto de potássio; agentes de tonicidade como cloreto de sódio, cloreto de potássio, dextrose, manitol, entre outros; um sistema tamponante de pH tais como fosfatos, citratos, carbonatos, bicarbonatos, acetatos, 25 lactatos, entre outros; agentes alcalinizantes ou acidificantes tais como hidróxido de sódio, bicarbonato de sódio, monoetanolamina, trietanolamina, ácido clorídrico, ácido cítrico, ácido acético, entre outros.

**COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS COMPREENDENDO SUBSTÂNCIAS
ANTIDIABETES COMBINADAS PARA USO EM DIABETES MELLITUS**

A presente invenção está relacionada com a indústria farmacêutica em geral e com a indústria farmacêutica produtora de medicamentos para o controle de diabetes em particular. Mais especificamente se trata de uma composição formada por substâncias anti-diabéticas de diferentes tipos em combinação. A composição se caracteriza em que tal combinação ou associação consiste em duas ou três substâncias anti-diabéticas selecionadas do conjunto formado por: sulfonilureias, meglitinidas, biguanidas ou inibidores de alfa- glucosidase com tiazolinedionas para o tratamento da diabetes mellitus tipo 2 em novas formulações e porque as sulfonilureias são selecionadas do conjunto formado por glipizida, gliburida, glimepirida; meglitinidas, repaglinida, nateglinida, tiazolidinedionas ou uma combinação destas; biguanidas como metformina; inibidores da alfa- glucosidase conhecidos como ascarbose, miglitol em associação ou combinação com tiazol- dinedionas conhecidas como pioglitazona, rosiglitazona, troglitazona, como base ou um sal fisiologicamente aceitável.