



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

(21) BR 102018016684-0 A2



(22) Data do Depósito: 15/08/2018

(43) Data da Publicação Nacional: 10/03/2020

(54) **Título:** SISTEMAS HÍBRIDOS DE GLIBENCLAMIDA E HIDRÓXIDOS DUPLOS LAMELARES PARA OTIMIZAÇÃO DA BIODISPONIBILIDADE E COADMINISTRAÇÃO DE MICRONUTRIENTES FUNCIONAIS COM APLICAÇÃO FARMACÊUTICA

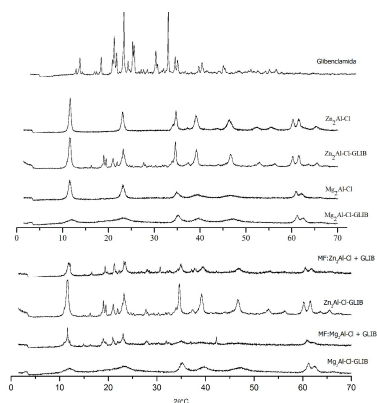
(51) **Int. Cl.:** A61K 31/64; A61K 9/50; B82Y 5/00.

(52) **CPC:** A61K 31/64; A61K 9/5084; B82Y 5/00.

(71) **Depositante(es):** UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO; FUNDAÇÃO UNIVERSIDADE FEDERAL DO PIAUÍ.

(72) **Inventor(es):** JOSÉ LAMARTINE SOARES SOBRINHO; AMANDA DAMASCENO LEÃO; MÔNICA FELTS DE LA ROCA SOARES; EDSON CAVALCANTI DA SILVA FILHO; VAEUDO VALDIMIRO DE OLIVEIRA.

(57) **Resumo:** SISTEMAS HÍBRIDOS DE GLIBENCLAMIDA E HIDRÓXIDOS DUPLOS LAMELARES PARA OTIMIZAÇÃO DA BIODISPONIBILIDADE E COADMINISTRAÇÃO DE MICRONUTRIENTES FUNCIONAIS COM APLICAÇÃO FARMACÊUTICA. Esta patente de invenção promoveu o desenvolvimento de novos sistemas, objetivando o tratamento do diabetes Mellitus, através da associação da glibenclamida (GLIB) com Hidróxidos Duplos Lamelares (HDL), originando os compostos híbridos $Mg_2Al(OH)_8(Cl).nH_2O.nGLIB$ e $Zn_2Al(OH)_8(Cl).nH_2O.nGLIB$. Os sistemas também contêm os micronutrientes magnésio e zinco, capazes de agir sinergicamente na ação hipoglicemiante da GLIB. Os sistemas foram obtidos através de síntese por coprecipitação, e caracterizados por análise elementar (CHN), difratometria de raios X (DRX), espectroscopia na região do infravermelho (FT-IR) e análise térmica (TGA-DTA-DSC), acoplada à espectrometria de massas (MS). A GLIB é a sulfoniluréia mais utilizada para o tratamento do diabetes Mellitus tipo II, contudo, sua baixa solubilidade aquosa ocasiona variações em sua concentração plasmática, comprometendo sua ação farmacológica e ocasionando graves complicações aos pacientes diabéticos. A veiculação dos micronutrientes magnésio e zinco, e aumento da biodisponibilidade da GLIB, demonstram a capacidade de aplicação da presente invenção no desenvolvimento de medicamentos mais seguros e eficazes.



**SISTEMAS HÍBRIDOS DE GLIBENCLAMIDA E HIDRÓXIDOS DUPLOS
LAMELARES PARA OTIMIZAÇÃO DA BIODISPONIBILIDADE E
COADMINISTRAÇÃO DE MICRONUTRIENTES FUNCIONAIS COM
APLICAÇÃO FARMACÊUTICA**

→ Campo da invenção

01. Esta invenção objetivou o aumento da biodisponibilidade do fármaco glibenclamida (GLIB), N-(4-[N-(ciclohexilcarbamoil)-sulfamoil]-fenetil)-2-metóxi-benzamida, através de sua associação com Hidróxidos Duplos Lamelares (HDL), originando materiais híbridos de alta pureza. Os sistemas também veiculam os micronutrientes magnésio e zinco, capazes de agir sinergicamente na ação hipoglicemiante da GLIB, tornando-a mais eficaz. A caracterização dos sistemas foi intensamente realizada afim de se compreender as interações existentes entre a GLIB nos HDLs e as modificações na organização do fármaco, possibilitando a aplicação desses sistemas em formulações de medicamentos de liberação imediata e/ou modificada para o tratamento do diabetes Mellitus, tipo II (DM II), diabetes gestacional, síndrome metabólica, ou qualquer outra afecção em que a GLIB apresente uso clinicamente aceito, ou venha a apresentar aplicação farmacêutica.

→ Fundamentos da invenção

02. A GLIB é a sulfoniluréia de segunda geração mais utilizada para o tratamento do DM II por apresentar grande afinidade pelos receptores pancreáticos e provocar maior taxa de secreção de insulina (ação secretagoga), mostra-se bastante eficaz na prática clínica, sendo o único presente na lista de medicamentos essenciais da Organização Mundial da Saúde (OMS) para o tratamento do DM II (Clemens *et al.*, 2015; Who, 2015).

03. A GLIB apresenta baixa solubilidade aquosa que ocasiona variações em sua concentração plasmática e pode levar a níveis séricos tóxicos ou subterapêuticos; tais oscilações geram falhas em sua biodisponibilidade e comprometem o tratamento farmacológico de portadores de DM II (Chalk *et al.*, 1986; Guan *et al.*, 2014).

04. As falhas da biodisponibilidade da GLIB ocasionam descompensação glicêmica e, conseqüentemente, complicações ao paciente, como nefropatia, retinopatia (cegueira), neuropatia, doença arterial coronariana e crises hipoglicêmicas, que muitas vezes levam à incapacidade, redução na qualidade de vida do paciente diabético e aumento da morbimortalidade (Clemens *et al.*, 2015; Lohithasu *et al.*, 2013).

05. As diferenças significativas na taxa de dissolução de comprimidos de GLIB indicam variabilidade em sua biodisponibilidade e absorção oral dependente da formulação. Esses fatores motivam o desenvolvimento de estratégias a fim de desenvolver formulações que apresentem melhor resposta terapêutica do que os medicamentos com GLIB existentes comercialmente, como Daonil®, Gliconil® e Diabeta® (Guan *et al.*, 2014).

06. Encontram-se na literatura muitas abordagens com o intuito de melhorar a solubilidade aquosa da GLIB como dispersões sólidas (Guan *et al.*, 2014; Leuner e Dressman, 2000), inclusão em ciclodextrinas (Zerrouk *et al.*, 2006), hidrogéis e micropartículas (Irisappan, Kumar e Jayaveera, 2013; Nnamani *et al.*, 2010). No entanto, a estrutura amorfa da GLIB obtida nesses sistemas apresenta instabilidade física ou química e conseqüentemente inviabiliza a comercialização de todos os sistemas relatados na literatura.

07. Desta forma, o mercado constituído pelos pacientes portadores de DM II e síndrome metabólica ainda não é atendido por nenhuma indústria farmacêutica que apresente um medicamento

contendo GLIB com biodisponibilidade uniforme, existindo alta capacidade de retorno financeiro para a empresa que investir nesta inovação, tendo em vista que a GLIB é amplamente utilizada na prática clínica atual, considerada segura e eficaz, além de constituir-se em uma das primeiras opções para o tratamento do DM II não-responsivo às medidas não farmacológicas.

08. A GLIB está incluída na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) e no programa Farmácia Popular, sendo fornecida pelo Ministério da Saúde e, portanto, amplamente utilizada pela população brasileira. Dessa forma, os problemas provenientes de sua baixa solubilidade e concentração dependente da formulação também afetam a otimização do funcionamento do SUS, pois as complicações geradas ao paciente tendem a ser sanadas no âmbito do sistema público de saúde, acarretando em gastos secundários para a administração pública. Os gastos em decorrência das complicações do DM II alcançaram 53 milhões de reais em 2008 e 65 milhões de reais em 2011, para os cofres públicos, devido à alta taxa de permanência hospitalar dos pacientes e procedimentos médicos mais complexos, e extremamente custosos (Brasil, 2015).

09. Desde que se tornou um grande problema de saúde pública em todo o mundo, as pesquisas sobre o uso seguro e eficaz de medicamentos antidiabéticos tornaram-se uma prioridade. Estimativas da Federação Internacional de Diabetes (IDF) indicam que 382 milhões de pessoas em todo o mundo (8,3% dos adultos) têm diabetes, e o número de pessoas com a doença tende a aumentar, em torno de 592 milhões em 2035. Em termos proporcionais, o DM tipo II é responsável por, aproximadamente, 90% dos casos de diabetes em todo o mundo, e já é considerado um problema de saúde pública mundial e muito oneroso do ponto vista social e econômico (Guariguata, 2014).

10. Dados recentes mostram a prevalência do diabetes nos países em desenvolvimento, nos quais a progressão estimada é superior à dos países desenvolvidos, ocorrendo crescimento em todas as faixas etárias, mas de forma triplicada no grupo compreendido entre 45 a 64 anos. No Brasil, acredita-se que o percentual atingido chegue a 11,3% em 2030, o qual é considerado alto, tendo em vista que, em 2000, a prevalência era de 4,6%. Assim, o país passará da 8ª posição para 6ª posição no *ranking* global, sendo os hábitos alimentares e estilo de vida da população os apontados como responsáveis por esse incremento na carga de diabetes (Guariguata, 2014).

11. Dessa forma, o grande problema de biodisponibilidade da GLIB, o qual acarreta em graves complicações para o paciente diabético, a sua grande importância terapêutica e, por consequência, seu papel na saúde pública do país, contribuem como forte estímulo para o desenvolvimento de sistemas que resolvam o problema de biodisponibilidade da GLIB. Assim, os sistemas híbridos de HDLs e GLIB mostram-se estratégicos e de grande interesse para o mercado farmacêutico por conseguirem melhorar a biodisponibilidade da GLIB e reduzirem as complicações clínicas provenientes de sua oscilação plasmática.

12. Aliado a esses fatores, a presença de íons Zn^{2+} e Mg^{2+} compondo os sistemas trazem ganhos à presente invenção, pois esses cátions funcionam como micronutrientes funcionais que favorecem a ação hipoglicemiante da GLIB, promovendo um tratamento eficaz e seguro.

13. A suplementação com zinco e magnésio, em pacientes com diabetes, melhora o controle da glicemia, pois melhora a resposta tecidual à insulina, ocasiona normalização dos parâmetros lipídicos e aumenta a eficácia de fármacos que apresentam ação hipoglicemiante (Manikandan *et al.*, 2016; Gommers *et al.*, 2016). A presença desses

micronutrientes é importante, também, na resposta do organismo à inflamação, sendo que o HDL contendo Mg promoveu a formação de colágeno I no processo cicatricial, enquanto o HDL de Zn, colágeno III (Cunha *et al.*, 2016).

14. Os HDLs vêm recebendo considerável atenção nas últimas décadas, em razão da grande variedade de combinações dos íons que podem constituir-los, além de apresentarem interessantes propriedades estruturais, químicas e físicas como a capacidade de troca aniônica, adsorção, basicidade, porosidade e área superficial elevada que proporcionam uma extensa gama de aplicações nas áreas química e farmacêutica (Aguzzi *et al.*, 2007; Viseras *et al.*, 2010).

15. Os HDLs são materiais formados pelo empilhamento de camadas mistas de cátions divalentes e trivalentes dispostos no centro de octaedros formados por hidroxilas. Os octaedros compartilham suas arestas formando camadas planas e sucessivamente dispostas mantidas unidas por ligações de hidrogênio (Xu e Brateman, 2010; Meng *et al.*, 2015). Os cátions trivalentes nos HDLs geram um excesso de carga positiva nas lamelas que necessitam da presença de ânions para manter a eletroneutralidade, os quais poderão ser espécies inorgânicas ou orgânicas, como fármacos, proteínas e vitaminas, dispondo-se na superfície e/ou no espaço interlamelar (Cunha *et al.*, 2010).

16. A grande aplicabilidade dos HDLs proporciona vários pedidos de patentes para esses materiais, como a patente CN 105148850 (A), intitulada “*Method for adsorptively removing sulfate ions in water by using composite material with laminated structure*”, para remediação de efluentes industriais; a patente PI 1001470-5 (A2), intitulada “*Processo de obtenção de princípios ativos de protetor solar empregando hidróxidos duplos lamelares trocadores aniônicos*”, contendo HDLs com aplicação dermatológica; e a patente intitulada “*Micropartículas de alginato com hidróxidos duplos lamelares*”.

encapsulados e seu uso” (BR 10 2014 017843 0), com aplicação em cromatografia, para adsorção de partículas e imobilização de catalisadores, publicada em 2016. A patente PI 0700770-1 A2, intitulada “Processo de obtenção de complexos metálicos com compostos orgânicos anti-inflamatórios e derivados imobilizados em hidróxidos duplos lamelares, complexos metálicos com compostos orgânicos anti-inflamatórios e derivados imobilizados em hidróxidos duplos lamelares, suas atividades farmacológicas e uso desses compostos e derivados na formulação de medicamentos”, com participação da professora Vera Constantino, do Instituto de Química da Universidade de São Paulo (IQ-USP).

17. Devido à interação existente entre as lamelas catiônicas e a espécie intercalada, os HDLs podem alterar a estabilidade térmica do composto intercalado, como fármacos, aumentando sua estabilidade (Wei *et al.*, 2004; Cunha *et al.*, 2016).

18. A capacidade de estabilização térmica para fármacos constitui em grande ganho para a área de tecnologia farmacêutica, pois, ao mesmo tempo que promovem redução da cristalinidade do fármaco intercalado, conseguem protegê-lo termicamente, diferente do que ocorre com outras matrizes, como polímeros e ciclodextrinas, que influenciam negativamente nas propriedades térmicas dos fármacos (Rives, Del Arco e Martín, 2014; Rives, Del Arco e Martín, 2013).

19. Diferente de outras matrizes, que apresentam acumulação celular ou metabolização, os HDLs são incapazes de acumularem-se em tecidos, pois ocorre a dissolução do material em fluidos biológicos resultando em íons que são eliminados por canais iônicos (Choi, Oh e Choy, 2009). A segurança desses materiais já encontra-se comprovada através dos estudos desenvolvidos pela empresa BAYER, que comercializa o HDL contendo os cátions, magnésio e alumínio, e o ânion, carbonato, sob nome comercial Talcid®, medicamento com

função antiácida e antipepsina administrado oralmente, no qual o próprio HDL funciona como substância terapêutica (Choi, Oh e Choy, 2010).

20. A possibilidade de obter HDLs com elevado grau de pureza, além de modular o tamanho de partícula e a sua morfologia, pode ser muito vantajosa para a obtenção de materiais com características controláveis (Cunha *et al.*, 2010; Cunha *et al.*, 2012).

21. Na busca por anterioridades, realizada no site do Instituto Nacional de Propriedade Industrial (INPI), até maio de 2017, ao se buscar por GLIB e HDL/Hidrotalcita e GLIB, não foram encontrados pedidos de patente contendo associação desses componentes, nem associação da GLIB com nenhum outro material argilomineral, assim como não foram encontrados pedidos de patente contendo micronutrientes para o tratamento do diabetes. Já a busca realizada apenas para a GLIB, foram encontrados quatro pedidos de patente: PI 0214403-4, intitulada “Composições farmacêuticas compreendendo metformina e glibenclamida para o tratamento de diabetes Mellitus tipo II”; PI 9906600-9, intitulada “Forma de dosagem oral sólida compreendendo uma combinação de metformina e glibenclamida”; PI 9611448-7, intitulada “Combinação de glibenclamida-metformina para o tratamento de diabetes Mellitus do tipo II”; PI 9612954-9, intitulada “Composição de medicamento contendo uma combinação de glibenclamida-metformina para o tratamento de diabetes Mellitus do tipo II”. Nenhum dos pedidos referidos busca melhorar a biodisponibilidade da GLIB, mas tentam associá-la com outro medicamento, a metformina, objetivando dose fixa combinada, demonstrando o caráter inovador dos sistemas híbridos de GLIB e HDL, e, portanto, uma aposta inédita para a resolução dos problemas de biodisponibilidade da GLIB (Laitinen *et al.*, 2013; Baghel, Cathcart e O’Reilly, 2016).

→ **Breve descrição da invenção**

22. A presente invenção possibilitou a obtenção de sistemas híbridos de composição geral $[\text{Mg}_2\text{Al}(\text{OH})_8]\text{Cl} \cdot n\text{H}_2\text{O} \cdot m\text{GLIB}$ (abreviadamente, $\text{Mg}_2\text{Al-Cl-GLIB}$) e $[\text{Zn}_2\text{Al}(\text{OH})_8]\text{Cl} \cdot n\text{H}_2\text{O} \cdot m\text{GLIB}$ (abreviadamente, $\text{Zn}_2\text{Al-Cl-GLIB}$). A presença de íons Zn^{2+} e Mg^{2+} compondo os sistemas favorece a ação terapêutica da GLIB (sinergismo), por atuarem como micronutrientes funcionais (Manikandan *et al.*, 2016; Gommers *et al.*, 2016).

23. Os sistemas híbridos foram obtidos baseado no método de coprecipitação, em valor de pH constante, desenvolvido por Miyata (1975), introduzindo-se alterações no método de síntese para a inédita imobilização da GLIB, em alta concentração, no carregador HDL.

24. Na presente invenção, os sistemas foram caracterizados por análise elementar de carbono, hidrogênio e nitrogênio (CHN); análise de metais por espectrometria de emissão atômica, por plasma acoplado (ICP-OES: *Inductively Coupled Plasma - Atomic Emission Spectrometry*); difratometria de raios X (DRX); espectroscopia vibracional no infravermelho, com Transformada de Fourier (FT-IR); e análise termogravimétrica, acoplada a espectrometria de massas (TG-MS).

25. Foram obtidos HDLs do tipo $\text{Mg}_2\text{Al-Cl-GLIB}$ e $\text{Zn}_2\text{Al-Cl-GLIB}$, com percentual de carregamento de GLIB de 25,23% e 26,85% (m/m), respectivamente, conforme demonstrado na análise elementar de CHN. Através dos dados de DRX e FT-IR, foi possível concluir que a GLIB encontra-se adsorvida nas matrizes de HDL.

26. Para o ensaio de dissolução *in vitro*, foram pesadas quantidade equivalente a 15mg de GLIB contida nos HDLs, misturas físicas e IFA. Para realizar o cálculo da quantidade de GLIB foram utilizados os dados da análise elementar CHN, sendo obtido um valor em massa de 59,44mg e 55,85mg, respectivamente, para os sistemas. O

ensaio de dissolução foi realizado em triplicata e os parâmetros utilizados foram os prescritos pela farmacopéia temperatura de $37^{\circ}\text{C} \pm 0,1$, aparato II, agitação de 75rpm, tampão fosfato (pH = 7,4) simulando o meio intestinal, e ácido clorídrico (pH = 1,2) simulando o meio estomacal, sem adição de surfactantes.

27. Após a obtenção e caracterização dos sistemas híbridos, pretende-se veiculá-los em formas farmacêuticas de uso oral para aplicação terapêutica no DM II, diabetes gestacional e síndrome metabólica.

→ Descrição detalhada

28. Os sistemas híbridos foram obtidos baseado no método de coprecipitação, em valor de pH constante, desenvolvido por Miyata, introduzindo-se alterações no método de síntese, para a inédita imobilização da GLIB. Nestes sistemas, foi utilizado metanol como meio para síntese, e substituído o NaOH por KOH, otimizando-se o processo de síntese ao reduzir a probabilidade de contaminação dos sistemas com CO_2 , aumentando sua pureza. Os HDLs sem GLIB foram sintetizados da mesma forma que os sistemas contendo fármaco, exceto pela ausência da GLIB no meio reacional.

29. Os difratogramas de raios X foram obtidos em equipamento Rigaku, modelo Miniflex, através de raios X gerados por um ânodo de Cu ($K\alpha$), operado a 30kV de tensão, corrente de 15mA e filtro de níquel, com faixa de varredura (2θ) de $1,5$ a 70° , a um passo de $0,03^{\circ}$ por segundo.

30. A Figura 1, contendo o difratograma de raios X da GLIB, evidencia os picos em (2θ) $11,9^{\circ}$, $18,7^{\circ}$ e $21,2^{\circ}$, correspondentes à forma cristalina I da GLIB, conforme relatado por Suleiman e Najib (1989). Para os sistemas sintetizadas com e sem o fármaco, o

espaçamento do plano (003), obtido através da equação de Bragg, foi de, aproximadamente, 7,0Å, para todos os sistemas, os quais são concordantes com o relatado por Miyata (1975), para HDLs de Mg_2Al-Cl e Zn_2Al-Cl . As distâncias para o plano (110), com d_{110} de, aproximadamente, 1,5Å, também estão concordantes com os valores existentes na literatura, para HDLs de Zn_2Al-Cl e Mg_2Al-Cl (Miyata, 1975). A manutenção das reflexões do plano (003) nos difratogramas dos HDLs sintetizados com e sem fármaco demonstra a presença dos íons cloreto no espaço interlamelar. Desta forma, a partir desses valores é possível afirmar que os materiais sintetizados tratam-se efetivamente de HDLs do tipo magnésio/alumínio e zinco/alumínio e que a GLIB encontra-se adsorvida nas lamelas em ambos os sistemas.

31. Para o sistema $Mg_2Al-Cl-GLIB$, observam-se, nos valores de 2θ entre 15-30°, perda de cristalinidade, comparativamente ao HDL Mg_2Al-Cl e GLIB livre (Figura 1). Tal diferença surge, provavelmente, devido à presença da GLIB adsorvida nas lamelas. A imobilização da GLIB no material $Mg_2Al-Cl-GLIB$ parece promover a amorfização do fármaco, uma vez que o DRX não mostra planos de reflexão referentes ao fármaco.

32. Por outro lado, os picos 18,9° e 20,9° da GLIB, no DRX da amostra $Zn_2Al-Cl-GLIB$, demonstram a presença de cristais do fármaco (Figura 1).

33. Para as misturas físicas (MF) $Zn_2Al-Cl + GLIB$ e $Mg_2Al-Cl + GLIB$, é possível observar a manutenção dos picos correspondentes à GLIB em ambas as misturas físicas (Figura 1), a manutenção desses picos indica que não ocorreu interações nas MFs que levassem à mudança no perfil de difração, demonstrando a capacidade do método de obtenção dos sistemas híbridos promover as condições necessárias para as modificações estruturais na GLIB (Figura 1).

34. Os espectros no infravermelho com Transformada de Fourier foram obtidos no aparelho espectrofotômetro da Bruker, modelo Alpha, com aquisição por ATR (Reflectância Total Atenuada), obtidos na região entre 4000 a 500 cm^{-1} , com resolução de 2 cm^{-1} .

35. Observa-se a presença das bandas correspondentes aos grupamentos da GLIB (Figura 2), o grupo $-\text{SO}_2$ apresenta duas bandas de absorção fortes, correspondentes ao estiramento antissimétrico em 1339 cm^{-1} e simétrico em 1163 cm^{-1} , que, segundo Tabakhian (2014), são característicos das sulfoniluréias. Em 3377 cm^{-1} e 3311 cm^{-1} , observam-se bandas correspondentes aos estiramentos $-\text{NH}$ da ureia e $-\text{NH}$ da amida. Em 1616 cm^{-1} e 1712 cm^{-1} , bandas correspondentes aos grupamentos $\text{C}=\text{O}$ da ureia e da amida, e, em 1524 cm^{-1} , a banda correspondente à flexão da ureia (Suleiman e Najib, 1989). O grupamento éter mostra bandas fortes de absorção em 1240 cm^{-1} e 1015 cm^{-1} , concordantes com os valores encontrados na literatura para o fármaco.

36. Os espectros vibracionais de $\text{Mg}_2\text{Al-Cl}$, $\text{Zn}_2\text{Al-Cl}$, $\text{Mg}_2\text{Al-Cl-GLIB}$ e $\text{Zn}_2\text{Al-Cl-GLIB}$ (Figura 2) mostram bandas entre 700-800 cm^{-1} , referentes às ligações nas lamelas, conforme relatado por Klopogge (2005). Na região de 3500 cm^{-1} , observa-se a banda relativa ao estiramento do grupo hidroxila das moléculas de água de hidratação e da hidroxila presente nas lamelas. Já a banda próxima à região de 1630 cm^{-1} pode ser atribuída à deformação angular das moléculas de água. A banda em 1400 cm^{-1} corresponde ao estiramento de íons carbonato. As bandas de baixa intensidade, presentes na região entre 450- 480 cm^{-1} , estão relacionados aos modos translacionais de rede que ocorrem devido à deformação das ligações Mg-OH , Zn-OH e Al-OH , nas lamelas dos HDLs, conforme descrito por Klopogge (2005).

37. Nos espectros vibracionais das $\text{Mg}_2\text{Al-Cl-GLIB}$ e $\text{Zn}_2\text{Al-Cl-GLIB}$ (Figura 2), é possível observar a presença das bandas características da

GLIB, confirmando sua presença nos HDLs e sua integridade nas condições de síntese.

38. A intensa banda em 3400cm^{-1} , de $\text{Mg}_2\text{Al-Cl-GLIB}$ e $\text{Zn}_2\text{Al-Cl-GLIB}$ (Figura 2), se sobrepõe às bandas das ligações SO_2 da sulfonila em 3107cm^{-1} , amida em 3311cm^{-1} e da uréia em 3377cm^{-1} . A redução na intensidade para a banda de $-\text{OH}$ nos HDLs contendo fármaco pode ser explicada pela competição que ocorre entre as moléculas de água de adsorção das lamelas e a GLIB que também apresenta tendência a ser adsorvida no lado externo das lamelas.

39. Observam-se deslocamentos nos valores das bandas correspondentes ao estiramento simétrico do grupamento $-\text{SO}_2$ da sulfoniluréia, de 1163cm^{-1} na GLIB para 1157cm^{-1} em $\text{Zn}_2\text{Al-Cl-GLIB}$ (Figura 2), e de 1123cm^{-1} para $\text{Mg}_2\text{Al-Cl-GLIB}$ (Figura 2). Esses deslocamentos, juntamente com a alteração na região de absorção de C=O da ureia, anteriormente na GLIB de 1616cm^{-1} , para 1583cm^{-1} em $\text{Mg}_2\text{Al-Cl-GLIB}$, indicam mudanças vibracionais no grupo sulfoniluréia da GLIB, em ambos os HDLs.

40. Dessa forma, os dados do FT-IR confirmam a adsorção da GLIB nas lamelas de $\text{Mg}_2\text{Al-Cl-GLIB}$, na presente invenção, em decorrência das alterações vibracionais descritas, sugere-se adsorção mais forte da GLIB nas lamelas de $\text{Mg}_2\text{Al-Cl-GLIB}$, em virtude dos deslocamentos vibracionais descritos, podendo-se, ainda, afirmar que a interação com as lamelas não permitiu a organização do fármaco a ponto de formar cristais.

41. Os resultados de análise térmica dos materiais foram obtidos em aparelho TGA-DSC, da marca Netzsch, modelo STA 409 PC Luxx, acoplado a espectrômetro de massas QMS 403C Aeolos. Utilizou-se cadinho de Al_2O_3 , sob atmosfera dinâmica de ar sintético (oxigás, 99,5% de pureza), vazão de $50\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$ e razão de aquecimento de 10°C , a partir da temperatura ambiente, até 1000°C .

42. A caracterização térmica da GLIB apresentada na Figura 3 corrobora com os resultados obtidos por DRX e FT-IR, ou seja, trata-se da estrutura cristalina I do fármaco, pois apresenta fusão, com t_{onset} de $173,7^{\circ}\text{C}$ e t_{endset} de 188°C no DSC, concordante com o encontrado na literatura, de $172\text{-}173^{\circ}\text{C}$ para a estrutura cristalina I GLIB (Rodriguez *et al.*, 2004).

43. Observa-se, após a fusão do fármaco, eventos exotérmicos com perda de massa, a saída do fragmento com m/z igual a 18 (Figura 4) evidencia a desidratação da molécula, seguida por sua decomposição, em T_{onset} de 190°C . Os eventos exotérmicos com picos na DTG, em 350°C e 600°C , correspondem à degradação da GLIB, com a perda dos fragmentos m/z iguais a 44 e 64, atribuídos, respectivamente, à saída de moléculas de CO_2 e SO_2 da GLIB (Figura 3).

44. Para as curvas TG de $\text{Zn}_2\text{Al-Cl}$ (Figura 4), $\text{Mg}_2\text{Al-Cl}$ (Figura 5), $\text{Zn}_2\text{Al-Cl-GLIB}$ (Figura 6) e $\text{Mg}_2\text{Al-Cl-GLIB}$ (Figura 7), o primeiro evento térmico ocorre a partir da temperatura ambiente, até, aproximadamente, 120°C , correspondendo à eliminação de moléculas de água adsorvida e de hidratação. Após o processo de desidratação, os eventos térmicos que ocorrem acima de 200°C são a perda das hidroxilas das lamelas, que ocorre tipicamente em duas etapas, sendo possível observar os picos DTG, em 200°C e 270°C , para $\text{Zn}_2\text{Al-Cl}$, e 200 e 220 para $\text{Zn}_2\text{Al-Cl-GLIB}$ (Cunha, 2016). Já para $\text{Mg}_2\text{Al-Cl}$ (Figura 5) e $\text{Mg}_2\text{Al-Cl-GLIB}$ (Figura 7), a perda das hidroxilas das lamelas ocorre em, aproximadamente, 400°C .

45. As perdas finais de massa entre 500°C e 600°C , para todos os HDLs (Figuras 4, 5, 6 e 7), correspondem à última etapa de degradação da GLIB, do cloreto intercalado e hidroxilas das lamelas, levando ao colapso total da estrutura lamelar e formação dos óxidos mistos, como o espinélio (MgAl_2O_4) e o óxido de magnésio (MgO) (Constantino, 1995).

46. Nos espectros de massas de HDL $Mg_2Al-Cl-GLIB$, $Zn_2Al-Cl-GLIB$ e da GLIB (Figura 8), é possível observar, inicialmente, a saída de moléculas de água, e, em $T_{onset} = 190^\circ C$, a saída do fragmento com valor m/z de 44, correspondente ao CO_2 da GLIB, confirmando sua decomposição (Figura 8).

47. Na dissolução em meio ácido (Figura 9), observa-se a desestruturação dos HDLs, logo nos primeiros 20min de experimento, sendo atingido o percentual de, aproximadamente, 40%, para os sistemas e GLIB. Os perfis dos sistemas $Mg_2Al-Cl-GLIB$ e $Zn_2Al-Cl-GLIB$ foram muito semelhantes entre si, e, também, em comparação com a GLIB sozinha, demonstrando que os HDLs se desestruturaram e todo o fármaco contido neles foi liberado, no entanto, o percentual de solubilização neste pH mostra-se pequeno devido à baixa capacidade de solubilização da GLIB em meio ácido (Thongnopkoon e Puttipipatkachorn, 2015; Guan *et al.*, 2014).

48. Em meio básico, observa-se o incremento na taxa de dissolução para $Zn_2Al-Cl-GLIB$, em relação ao fármaco isolado, de 13%, e o sistema $Mg_2Al-Cl-GLIB$ apresentou incremento de 30% na taxa de dissolução. Estes valores ocorrem porque a GLIB é um ácido fraco e, portanto, mais ionizado em meio básico. Desta forma, a maior taxa de dissolução de $Mg_2Al-Cl-GLIB$ confirma o resultado do DRX, que mostrava maior amorfização da GLIB, em comparação a $Zn_2Al-Cl-GLIB$ (Bari *et al.*, 2014).

REIVINDICAÇÕES

- 1) Sistemas híbridos de glibenclamida e hidróxidos duplos lamelares para otimização da biodisponibilidade e coadministração de micronutrientes funcionais com aplicação farmacêutica, **caracterizado por** associação do fármaco glibenclamida (GLIB) com Hidróxidos Duplos Lamelares (HDL), também conhecidos como argilas aniônicas, materiais do tipo hidrotalcita, materiais lamelares aniônicos, dentre outros.
- 2) Sistemas híbridos de glibenclamida e hidróxidos duplos lamelares para otimização da biodisponibilidade e coadministração de micronutrientes funcionais com aplicação farmacêutica, citados na Reivindicação 1, **caracterizado por** associação de GLIB e HDL, provenientes de síntese por coprecipitação e/ou método sol-gel, ou qualquer outra técnica e/ou processo tecnológico, como troca iônica e reconstituição, fazendo-se uso de solvente orgânico ou inorgânico, com auxílio, ou não, de tratamento térmico, micro-ondas e/ou reatores.
- 3) Sistemas híbridos de glibenclamida e hidróxidos duplos lamelares para otimização da biodisponibilidade e coadministração de micronutrientes funcionais com aplicação farmacêutica, citado na Reivindicação 1, **caracterizado por** associação de íons monovalentes, divalentes e trivalentes, em estruturas binárias ou ternárias, em qualquer proporção de GLIB:HDL.
- 4) Sistemas híbridos de glibenclamida e hidróxidos duplos lamelares para otimização da biodisponibilidade e coadministração de micronutrientes funcionais com aplicação farmacêutica, citado na Reivindicação 1, **caracterizado por** associação dos cátions Mg^{2+} e Zn^{2+} , ou quaisquer outros íons ou elementos funcionais, incluindo fármacos ou

protótipos a fármacos, que atuem sinergicamente à ação terapêutica da GLIB.

5) Sistemas híbridos de glibenclamida e hidróxidos duplos lamelares para otimização da biodisponibilidade e coadministração de micronutrientes funcionais com aplicação farmacêutica, citado na Reivindicação 1, **caracterizado por** proteção térmica da GLIB, com, ou sem, adição de quaisquer outros adjuvantes com esta finalidade.

6) Sistemas híbridos de glibenclamida e hidróxidos duplos lamelares para otimização da biodisponibilidade e coadministração de micronutrientes funcionais com aplicação farmacêutica, citado na Reivindicação 1, **caracterizado por** maior velocidade, ou valor percentual, da taxa de dissolução da GLIB, em relação ao fármaco isolado.

7) Sistemas híbridos de glibenclamida e hidróxidos duplos lamelares para otimização da biodisponibilidade e coadministração de micronutrientes funcionais com aplicação farmacêutica, citados na Reivindicação 1 e processo de formulação citado na Reivindicação 3, **caracterizado por** possível adição de qualquer excipiente farmacêutico, dotado de capacidade de potencializar a solubilidade, alterar a velocidade de solubilização e/ou proteção contra fluidos corpóreos, com objetivo de formulação de um produto farmacêutico, com fins de pesquisa ou aplicação tecnológica.

8) Sistemas híbridos de glibenclamida e hidróxidos duplos lamelares para otimização da biodisponibilidade e coadministração de micronutrientes funcionais com aplicação farmacêutica, citados na Reivindicação 1, com veiculação de micronutrientes citados na

Reivindicação 4, através das técnicas descritas na Reivindicação 2, **caracterizado por** promover incremento na solubilidade aquosa da GLIB, ou qualquer produto farmacêutico, ou com fins de pesquisa, dela provenientes.

9) Sistemas híbridos de glibenclamida e hidróxidos duplos lamelares para otimização da biodisponibilidade e coadministração de micronutrientes funcionais com aplicação farmacêutica, citados na Reivindicação 1, **caracterizado por** aplicação no tratamento do DM II, diabetes gestacional, síndrome metabólica, ou qualquer outra indicação terapêutica, ou com fins de pesquisa, em que a GLIB venha a ser utilizada, para uso humano ou veterinário.

10) Sistemas híbridos de glibenclamida e hidróxidos duplos lamelares para otimização da biodisponibilidade e coadministração de micronutrientes funcionais com aplicação farmacêutica, citados na Reivindicação 1, em produto farmacêutico de materiais organometálicos formados por GLIB e HDL, como citado na Reivindicação 9, **caracterizado por** liberação imediata, ou modificada, para administração oral de produtos farmacêuticos.

11) Sistemas híbridos de glibenclamida e hidróxidos duplos lamelares para otimização da biodisponibilidade e coadministração de micronutrientes funcionais com aplicação farmacêutica, citados na Reivindicação 1, formados por GLIB e HDL, como citado na Reivindicação 9, **caracterizado por** associação dos cátions Mg^{2+} e Zn^{2+} , ou quaisquer outros íons ou elementos funcionais, incluindo fármacos ou protótipos a fármacos, que atuem sinergicamente à ação terapêutica da GLIB.

12) Sistemas híbridos de glibenclamida e hidróxidos duplos lamelares para otimização da biodisponibilidade e coadministração de micronutrientes funcionais com aplicação farmacêutica, citados na Reivindicação 1, formados por GLIB e HDL, como citado na Reivindicação 9, **caracterizado por** proteção térmica da GLIB, com, ou sem, adição de quaisquer outros adjuvantes com esta finalidade.

13) Sistemas híbridos de glibenclamida e hidróxidos duplos lamelares para otimização da biodisponibilidade e coadministração de micronutrientes funcionais com aplicação farmacêutica, citados na Reivindicação 1, formados por GLIB e HDL, como citado na Reivindicação 9, **caracterizado por** administração oral, ou qualquer via efetiva, para fins terapêuticos, como citado na Reivindicação 8, ou de pesquisa, como citado na Reivindicação 5.

14) Sistemas híbridos de glibenclamida e hidróxidos duplos lamelares para otimização da biodisponibilidade e coadministração de micronutrientes funcionais com aplicação farmacêutica, citados na Reivindicação 1, formados por GLIB e HDL, como citado na Reivindicação 9, **caracterizado por** acondicionamento em embalagem apropriada, para manutenção de suas propriedades e proteção contra agentes agressores.

FIGURAS

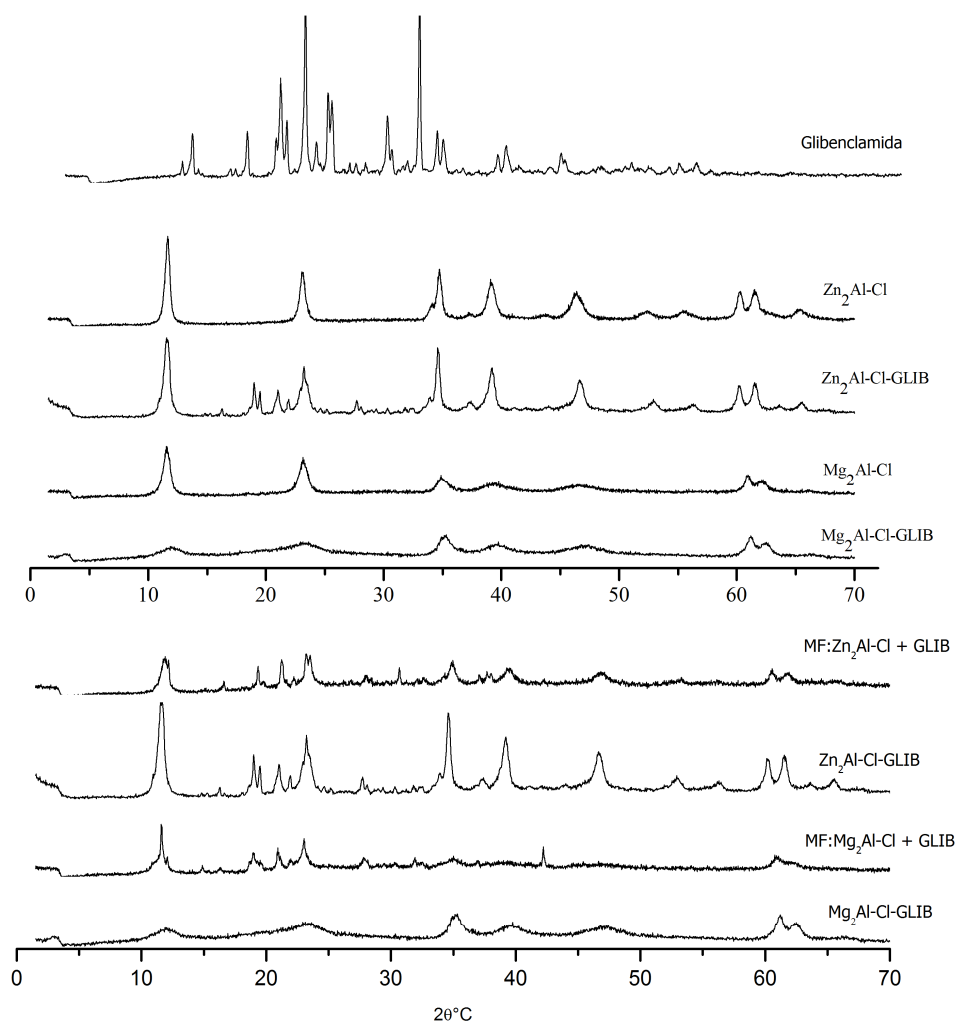


Figura 1

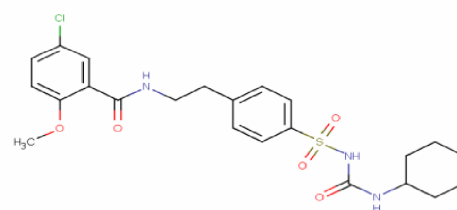
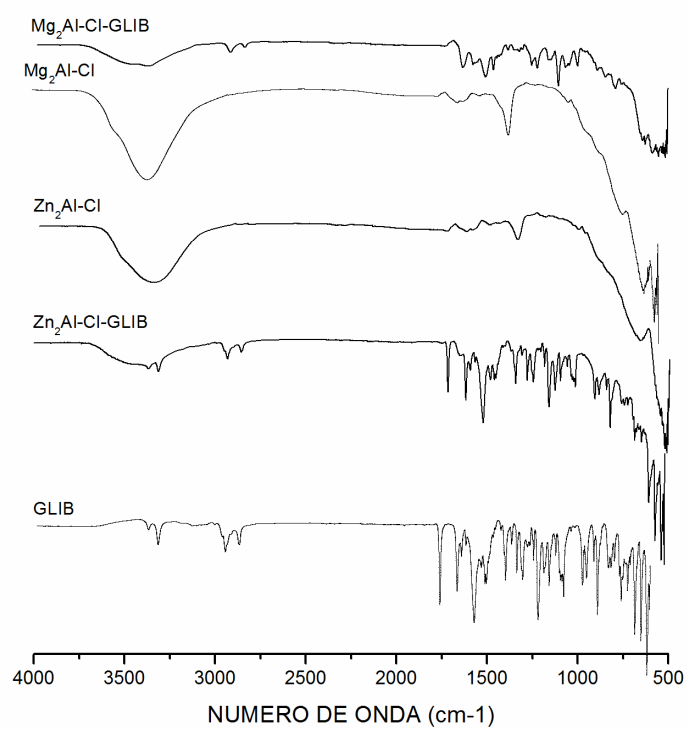


Figura 2

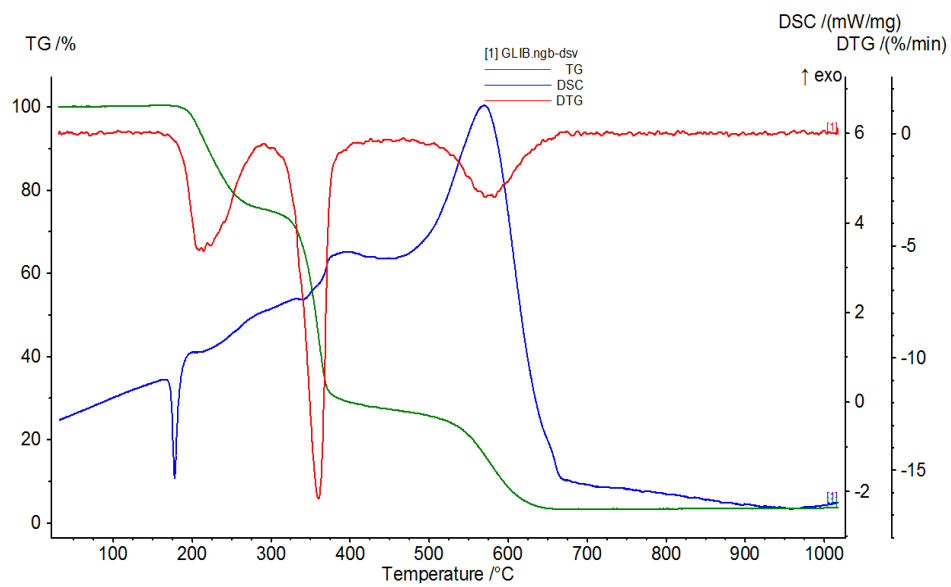


Figura 3

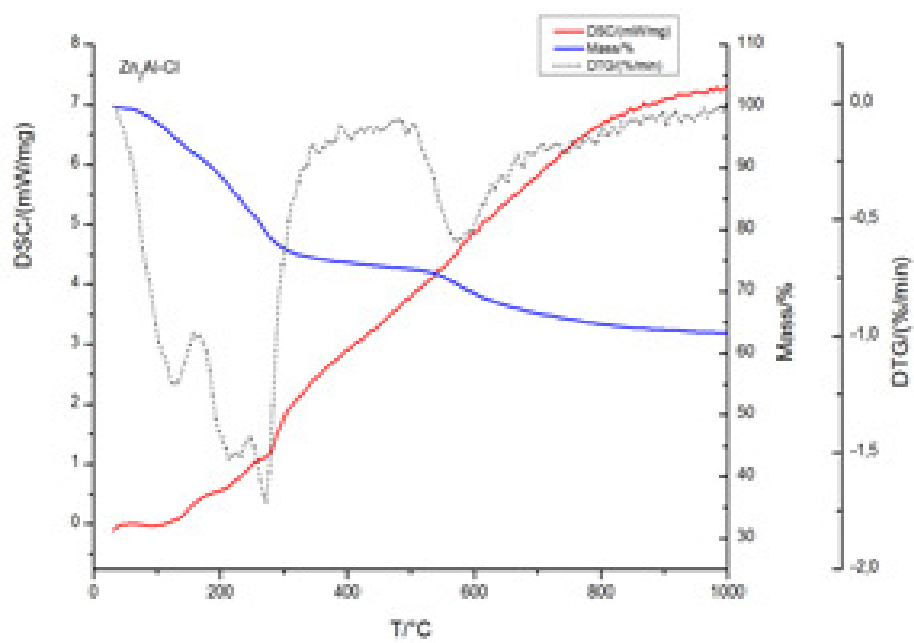


Figura 4

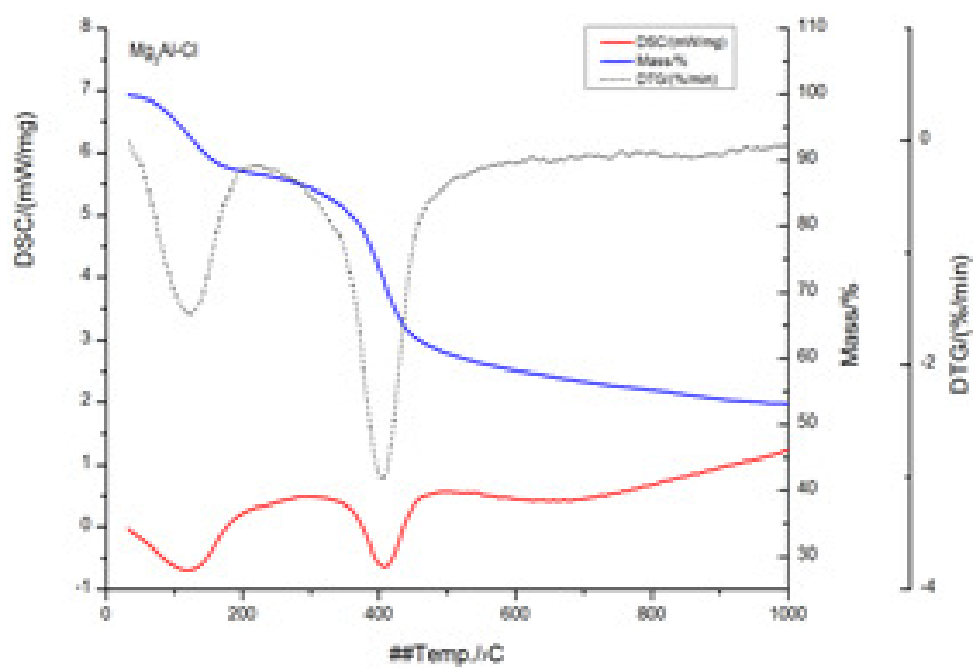


Figura 5

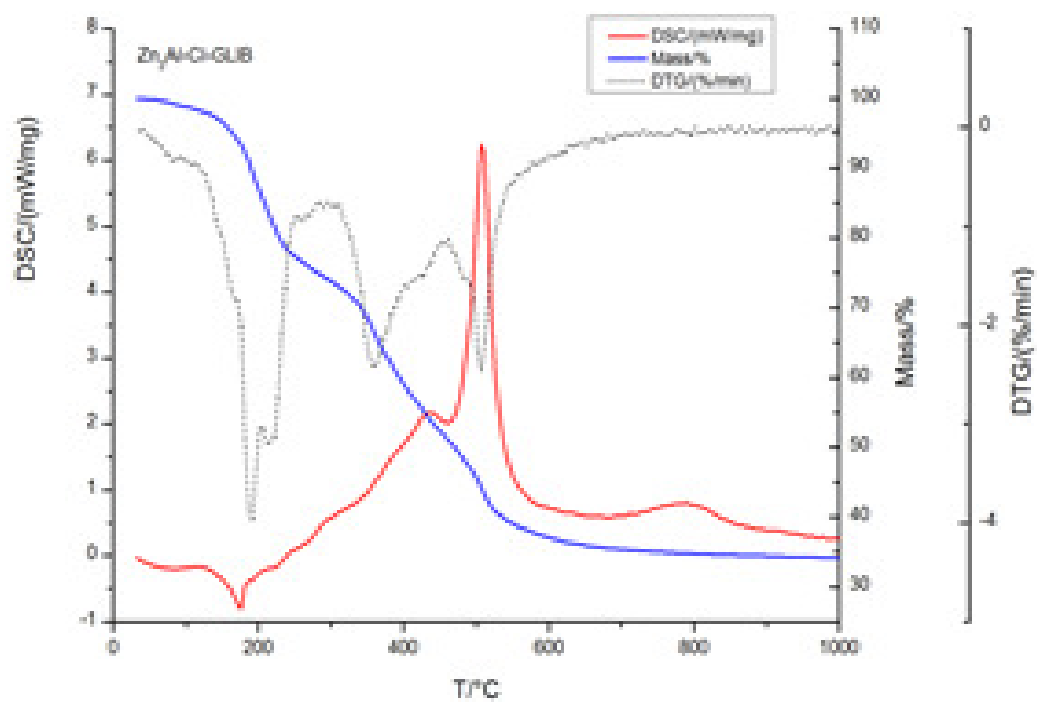


Figura 6

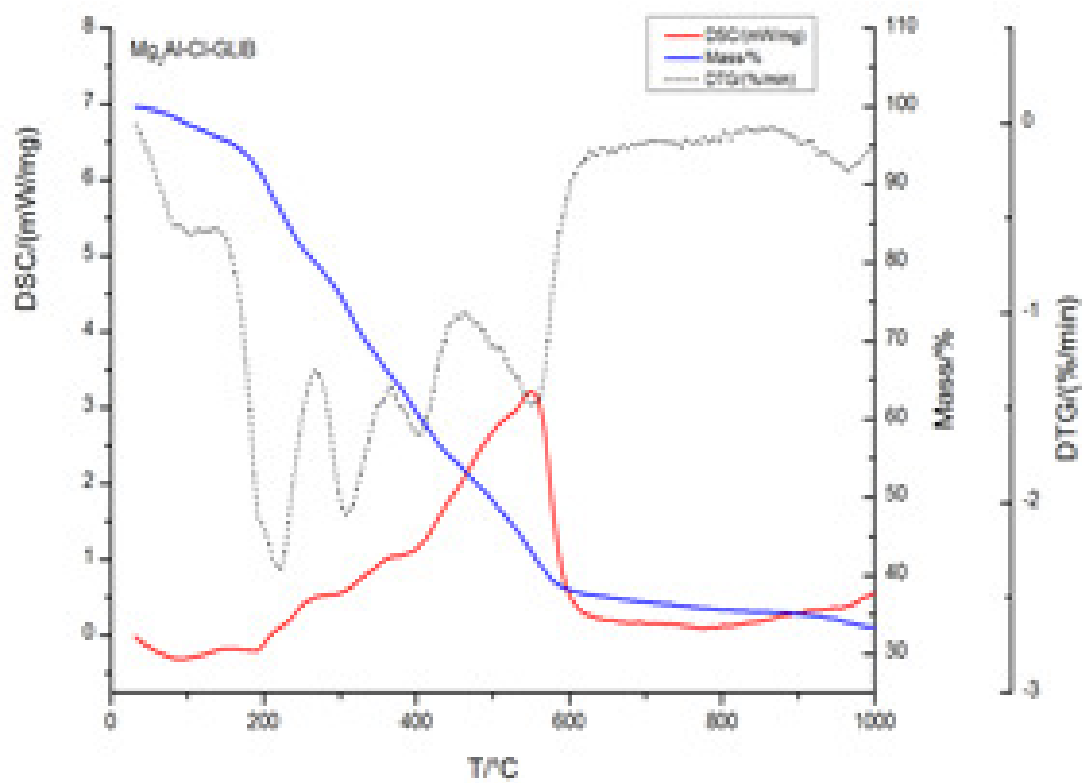


Figura 7

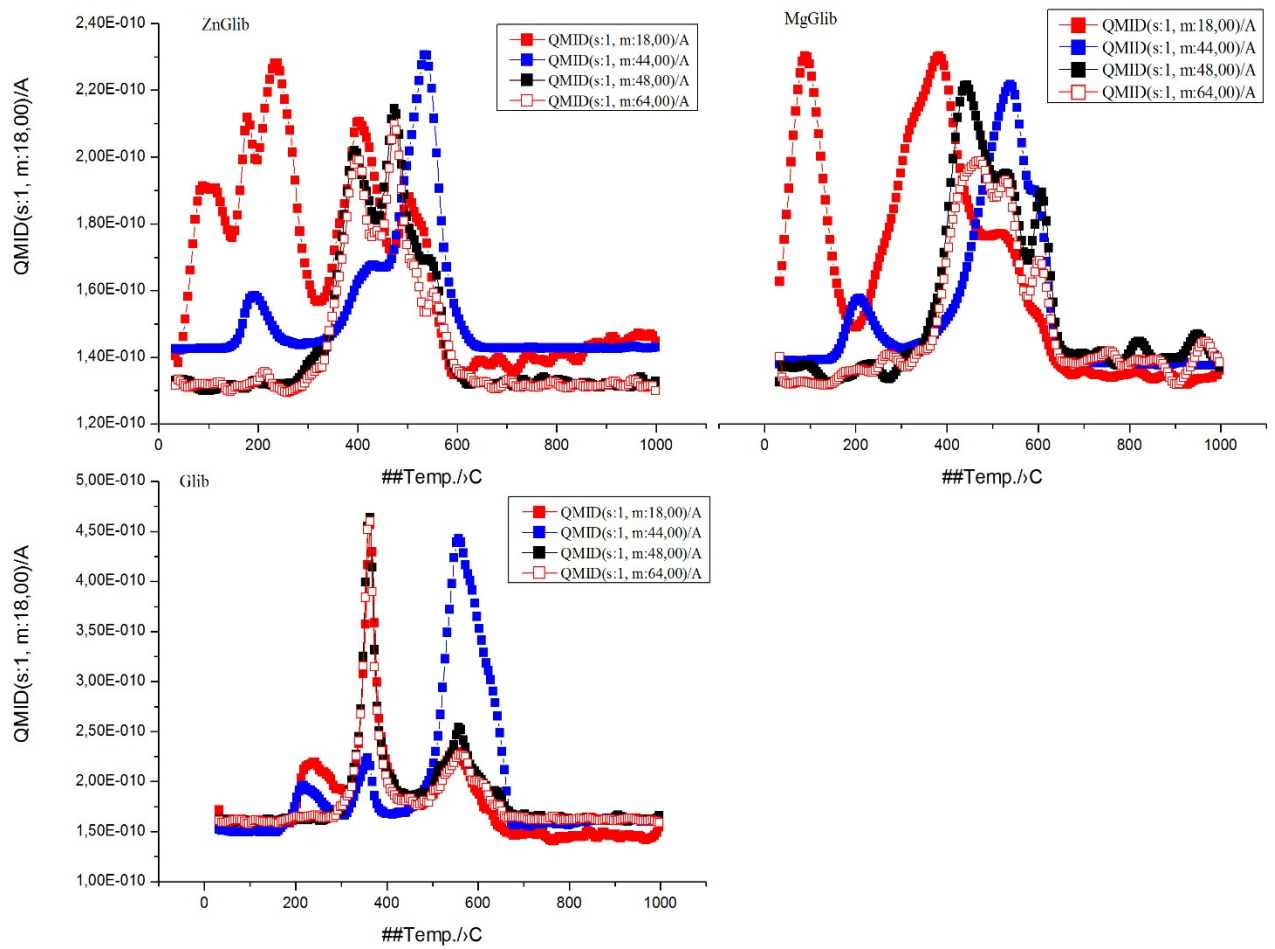


Figura 8

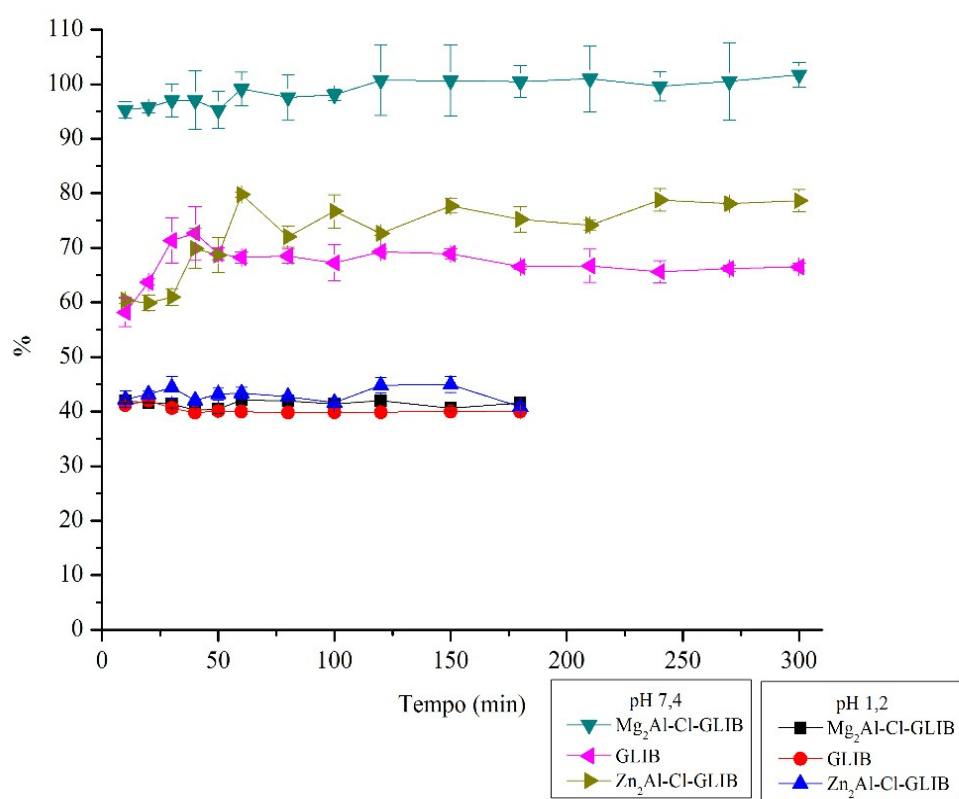


Figura 9

RESUMO**SISTEMAS HÍBRIDOS DE GLIBENCLAMIDA E HIDRÓXIDOS DUPLOS
LAMELARES PARA OTIMIZAÇÃO DA BIODISPONIBILIDADE E
COADMINISTRAÇÃO DE MICRONUTRIENTES FUNCIONAIS COM
APLICAÇÃO FARMACÊUTICA**

Esta patente de invenção promoveu o desenvolvimento de novos sistemas, objetivando o tratamento do diabetes Mellitus, através da associação da glibenclamida (GLIB) com Hidróxidos Duplos Lamelares (HDL), originando os compostos híbridos $Mg_2Al(OH)_8(Cl).nH_2O.nGLIB$ e $Zn_2Al(OH)_8(Cl).nH_2O.nGLIB$. Os sistemas também contêm os micronutrientes magnésio e zinco, capazes de agir sinergicamente na ação hipoglicemiante da GLIB. Os sistemas foram obtidos através de síntese por coprecipitação, e caracterizados por análise elementar (CHN), difratometria de raios X (DRX), espectroscopia na região do infravermelho (FT-IR) e análise térmica (TGA-DTA-DSC), acoplada à espectrometria de massas (MS). A GLIB é a sulfoniluréia mais utilizada para o tratamento do diabetes Mellitus tipo II, contudo, sua baixa solubilidade aquosa ocasiona variações em sua concentração plasmática, comprometendo sua ação farmacológica e ocasionando graves complicações aos pacientes diabéticos. A veiculação dos micronutrientes magnésio e zinco, e aumento da biodisponibilidade da GLIB, demonstram a capacidade de aplicação da presente invenção no desenvolvimento de medicamentos mais seguros e eficazes.