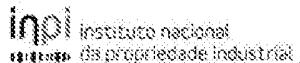

(11) Número de Publicação: **PT 1084705 E**



(51) Classificação Internacional:

A61K 31/00 (2014.01) **A61K 31/401** (2014.01)
A61P 3/10 (2014.01) **A61K 31/40** (2014.01)
A61K 31/426 (2014.01)

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) Data de pedido: **1997.04.24**

(30) Prioridade(s): **1996.04.25 DE 19616486**

(43) Data de publicação do pedido: **2001.03.21**

(45) Data e BPI da concessão: **2014.06.25
167/2014**

(73) Titular(es):

**ROYALTY PHARMA COLLECTION TRUST
RODNEY SQUARE NORTH 1100 NORTH
MARKET STREET WILMINGTON DE 19890 US**

(72) Inventor(es):

HANS-ULRICH DEMUTH	DE
FRED ROSCHE	DE
RAY A. PEDERSON	CA
JÖRN SCHMIDT	DE
PAULY, ROBERT P., DR.,	CA

(74) Mandatário:

**JOSÉ EDUARDO LOPES VIEIRA DE SAMPAIO
R DO SALITRE 195 RC DTO 1250-199 LISBOA**

PT

(54) Epígrafe: **PROCESSO PARA BAIXAR O NÍVEL DE GLUCOSE NO SANGUE EM MAMÍFEROS**

(57) Resumo:

ATRAVÉS DA REDUÇÃO NO SANGUE DE UM MAMÍFERO DA ACTIVIDADE DA ENZIMA DIPEPTIDIL PEPTIDASE (DP IV) OU DE ANÁLOGOS COM ACTIVIDADE COMO A DA DP IV, ATRAVÉS DA ADMINISTRAÇÃO DE EFECTORES NUMA SEQUÊNCIA CAUSAL, A DECOMPOSIÇÃO DOS PÉPTIDOS ENDÓGENOS (OU ADICIONALMENTE ADMINISTRADOS POR VIA EXÓGENA) INSULINOTRÓPICOS DOS POLIPÉPTIDOS INIBIDORES GÁSTRICOS 1-42 (GIP1-42) E AMIDA-1 DO PÉPTIDO SEMELHANTE À GLUCAGONA 1 7-36 (GLP 17-36) (OU OUTROS GLP 17-37 OU OS SEUS ANÁLOGOS) PELA DP IV E ENZIMAS SEMELHANTES À DP IV ANÁLOGOS COM ACTIVIDADE COMO A DA DP IV É REDUZIDA. DESTA FORMA, A DIMINUIÇÃO DA CONCENTRAÇÃO DESTAS HORMONAS PEPTÍDICAS OU DOS SEUS ANÁLOGOS É REDUZIDA OU INIBIDA. NESTE CONTEXTO, ATRAVÉS DO EFEITO DE ESTABILIDADE ACRESCIDA DA INCRETINA (EXISTENTE ENDOGENAMENTE OU ADMINISTRADA POR VIA EXÓGENA) CONSEGUIDO PELOS EFECTORES DE DP IV QUE DESTE MODO SE ENCONTRA DISPONÍVEL EM MAIOR QUANTIDADE PARA A ESTIMULAÇÃO INSULINOTRÓPICA DOS RECEPTORES DA INCRETINA DAS CÉLULAS DE LANGERHANS NO PÂNCREAS, ALTERA-SE O EFEITO DA INSULINA DO PRÓPRIO CORPO, O QUE ACARRETA A ESTIMULAÇÃO DO METABOLISMO DOS HIDRATOS DE CARBONO DO ORGANISMO TRATADO. COMO RESULTADO, DESCE O NÍVEL DE GLUCOSE NO SANGUE EM RELAÇÃO À CONCENTRAÇÃO CARACTERÍSTICA DE GLUCOSE NA HIPERGLICEMIA NO SORO DO ORGANISMO TRATADO. DESTA FORMA ANOMALIAS METABÓLICAS PODEM SER EVITADAS, OU SUAVIZADAS, TAIS COMO GLUCOSURIA, HIPERLIPIDÉMIA, ASSIM COMO POSSÍVEIS ACIDOSES METABÓLICAS GRAVES, DIABETES MELLITUS QUE SÃO A CONSEQUÊNCIA DE CONCENTRAÇÕES ELEVADAS PROLONGADAS DE GLUCOSE NO SANGUE. O PROCESSO DE ACORDO COM A INVENÇÃO APRESENTA UMA ABORDAGEM INOVADORA PARA O ABAIXAMENTO DE CONCENTRAÇÕES ELEVADAS NO

SANGUE. É SIMPLES, POSSÍVEL DE UTILIZAR COMERCIALMENTE E É ADEQUADO PARA SER UTILIZADO NA MEDICINA HUMANA NA TERAPIA, ESPECIALMENTE DE DOENÇAS QUE SE BASEIAM EM VALORES DE GLUCOSE ACIMA DA MÉDIA.

Descrição

"Processo para baixar o nível de glucose no sangue em mamíferos"

A invenção diz respeito a um processo simples para baixar a concentração de açúcar no sangue com o auxílio de efectores que reduzem a actividade (substratos, pseudo-substratos, inibidores, proteínas de ligação, anticorpos entre outros) de acordo com a reivindicação 1.

Para além das protéases, que estão incluídas em proteólises não específicas, o que conduz finalmente à decomposição das proteínas em aminoácidos, conhecem-se outras protéases reguladoras que participam na funcionalização (activação, desactivação, modulação) de princípios activos endógenos [KIRSCHKE, H., LANGNER, J., RIEMANN, S., WIEDERANDERS, B., ANSORGE, S. e BOHLEY, P., Lysosomal cysteine proteases. Excerpta Medica (Ciba Foundation Symposium 75), 15 (1980); KRÄUSSLICH, H.-G. e WIMMER, E., Viral Proteinases. Ann. Rev. Biochem. 57, 701 (1987)]. Especialmente no âmbito da investigação imunológica e da investigação dos neuropéptidos foram descobertas uma série das chamadas convertases, peptidases de sinalização ou encefalinases [GOMEZ, S., GLUSCHANKOF, P., LEPAGE, A., MARRAKCHI, N. e COHEN, P., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85, 5468 (1988); ANSORGE, S. e SCHÖNE, E., Histochem. 82, 41 (1987)].

Devido à frequência da ocorrência do aminoácido prolina em várias hormonas peptídicas e às propriedades estruturais associadas destes péptidos é discutida para as peptidases específicas para a prolina uma função análoga às peptidases de sinal [YARON, A., The Role of Proline in the Proteolytic Regulation of Biologically Active Peptides. Biopolymers 26, 215 (1987); WALTER, R., SIMMONS, W.H. e YOSHIMOTO, T., Proline Specific Endo- and Exopeptidases.

Mol. Cell. Biochem. 30, 111 (1980); VANHOOF, G., GOOSSENS, F., DE MEESTER, I., HENDRIKS, D. e SCHARPE, S., Proline motifs and their biological processing. FASEB Journal 9, 736 (1995)].

Neste caso a prolina nestes péptidos, através da sua estrutura especial determina tanto a conformação, como também a estabilidade destes péptidos na medida em que os protege da decomposição, através de protéases não específicas [KESSLER, H., Konformation und biologische Wirkung von zyklischen Peptiden. Angew. Chem. 94, 509 (1982)]. Pelo contrário, enzimas que actuam de forma altamente específica na modificação de estruturas em sequências contendo prolina (HIV-Protease, Ciclofilina entre outras) são alvos atraentes na investigação de princípios activos. Em particular para as peptidases que fazem a cisão após a prolina Prolyl Endopeptidase (PEP) e Dipeptidil Peptidase IV (DP IV) puderam ser estabelecidas relações prováveis entre a modulação da actividade biológica de substratos peptídicos naturais e a sua cisão selectiva por estas enzimas. Assim, assume-se que a PEP desempenha um papel na aprendizagem ou no processo de memória e DP IV está incluída na transmissão de sinal durante a resposta imunitária [ISHIURA, S., TSUKAHARA, T., TABIRA, T., SHIMIZU, T., ARAHATA K. e SUGITA, H., FEBS-Letters 260, 131 (1990); HEGEN, M., NIEDOBITEK, G., KLEIN, C.E., STEIN, H. e FLEISCHER, B., J. of Immunology 144, 2908 (1990)].

À semelhança da extraordinária especificidade para a prolina destas enzimas é discutida a sua elevada selectividade para o aminoácido alanina dentro das regiões de reconhecimento típicas em substratos destas enzimas, em que péptidos contendo alanina podem adoptar conformações semelhantes aos péptidos estruturalmente análogos contendo prolina. Recentemente foram demonstradas propriedades deste

tipo em cadeias peptídicas contendo alanina, através de mutações pontuais (permutação de prolina por alanina) [DODGE, R.W. e SCHERAGA, H.A., Folding and unfolding kinetics of the proline to alanine mutants of bovine pancreatic ribonuclease A. *Biochemistry* 35 (5) 1548 (1996)].

A DP IV ou análogos com actividade como a de DP IV (por ex. a citosólica DPII possui uma especificidade para os substratos praticamente idêntica à DP IV) ocorre na corrente sanguínea, efectuando a cisão altamente específica de dipéptidos de terminal N de péptidos biologicamente activos, quando a prolina, ou alanina representam os resíduos vizinhos dos aminoácidos N-terminais nas suas sequências. Por isso, parte-se do princípio que esta enzima participa na regulação dos polipéptidos *in vivo* [VANHOOF, G., GOOSSENS, F., DE MEESTER, I., HENDRIKS, D. e SCHARPE, S., Proline motifs and their biological processing, *FASEB Journal* 9, 736 (1995)].

Os polipéptidos insulinotrópicos dependentes da glucose: polipéptidos inibidores gástricos 1-42 (GIP₁₋₄₂) e amida peptídica-1 7-36 semelhante à glucagona (GLP-1₇₋₃₆). Hormonas que estimulam a secreção da insulina pelo pâncreas induzida pela glucose (também *Incretina*) são substratos da DP IV, uma vez que a partir das sequências N-terminais destes péptidos a DP IV pode efectuar a cisão dos dipéptidos tirosinil-alanina ou histidil-alanina *in vitro* e *in situ* [MENTLEIN, R., GALLWITZ, B., e SCHMIDT, W.E., Dipeptidyl Peptidase IV hydrolyzes gastric inhibitory polypeptide, glucagon-like peptide-1(7-36)amide, peptide histidine methionine and is responsible for their degradation in human serum. *Eur. J. Biochem.* 214, 829 (1993)].

A redução da actividade enzimática do tipo de DP IV ou análogos com actividade como a de DP IV para a cisão de

tais substratos *in vivo* pode servir para inibir de forma eficaz a actividade enzimática indesejável em condições laboratoriais e também em condições patológicas de organismos de mamíferos [DEMUTH, H.-U., Recent developments in the irreversible inhibition of serine and cysteine proteases. *J. Enzyme Inhibition* 3, 249-278 (1990); DEMUTH, H.-U. e HEINS, J., On the catalytic Mechanism of DipeptidylPeptidase IV. em Dipeptidyl Peptidase IV (CD 26) em Metabolism and the Immune Response (B. Fleischer, Ed.) R.G. Landes, Biomedical Publishers, Georgetown, 1-35 (1995)]. Por ex. a *Diabetes mellitus* do tipo II (também a diabete senil) baseia-se numa secreção de insulina reduzida ou perturbações na função dos receptores que se encontram baseadas entre outros factores em anomalias de concentração da incretina de origem proteolítica [BROWN, J.C., DAHL, M., KWAWK, S., MCINTOSH, C.H.S., OTTE, S.C. and PEDERSON, R.A. *Peptides* 2, 241 (1981); SCHMIDT, W.E., SIEGEL, E.G., GALLWITZ, B. KUMMEL, H., EBERT, R. e CREUTZFELDT, W., Characterization of the inulinotropic activity of fragments derived from gastric inhibitory polypeptide. *Diabetologia* 29, 591A (1986); ADELHORST, K., HE-DEGAARD, B.B., KNUDSEN, L.B. e KIRK, O., Structure-activity studies of glucagon-like peptide *J. Biol. Chem.* 296, 6275 (1994)].

A hiperglicémia e as causas a ela associada, ou consequências (também a *Diabetes mellitus*) são tratadas de acordo com o actual estado da técnica através da administração de insulina (por ex. isolada do pâncreas de bovino, ou a partir de material obtido por técnicas de engenharia genética) a diferentes organismos doentes sob diferentes formas de administração. Todos os métodos até agora conhecidos, assim como os mais modernos processos caracterizam-se pela utilização de grandes quantidades de materiais, custo elevado e frequentemente, através de se prejudicar de forma decisiva a qualidade de vida dos

doentes. Os métodos clássicos (injecções de insulina i.v. diárias usual a partir dos anos trinta) trata os sintomas agudos da doença, mas conduz após uma longa utilização entre outros a uma alteração grave dos vasos sanguíneos (arteriosclerose) e danos no sistema nervoso [LACY, P., Status of Islet Cell Transplantation. *Diabetes Care* 16 (3) 76 (1993)].

Recentemente tem sido proposta a instalação de implantes depósitos subcutâneos (que doseia a administração de insulina deixando de ser necessárias as injecções diárias), assim como a implantação (transplantação) de células de Langerhans intactas nas glândulas do pâncreas com perturbações funcionais ou noutros órgãos, ou tecidos. As transplantações deste tipo são tecnicamente dispendiosas. Além disso, representam um maior risco devido à intrusão cirúrgica no organismo receptor e exigem também no caso da implantação de células métodos de supressão ou para contornar o sistemas imunitário [LACY, P., Treating Diabetes with Transplanted Cells. *Sci. Americ.* 273 (1) 40-46(1995)].

Pelo contrário, a possível administração oral de inibidores enzimáticos de baixo peso molecular é uma alternativa favorável, por ex. a técnicas cirúrgicas invasivas no tratamento de sintomas patológicos. Entretanto os inibidores enzimáticos deste tipo têm encontrado utilização terapêutica como imunossupressores, anti-trombóticos e como virostáticos da SIDA. Através do desenho químico de propriedades de estabilidade, transporte e clearance o seu modo de actuação pode ser modificado e ser ajustado às características individuais [SANDLER, M. e SMITH, H.J., Hrsg., *Design of Enzyme Inhibitors as Drugs*. Oxford University Press, Oxford (1989); MUNRÖ, J.E., SHEPHERD, T.A., JUNGHEIM, L.N., HORNBACK, W.J., HATCH, S.D., MÜSING, M.A., WISKERCHEN, M.A., SU, K.S., CAMPANALE,

K.M., BAXTER, A.J., e COLACINO, J.M., Potent, orally bioavailable HIV-1 protease inhibitors containing noncoded D-amino acids. Bioorg. Medicinal Chem. Letters 5 (23) 2897 (1995)].

O objectivo da invenção é um processo simples e inovador para o abaixamento do nível de glucose no sangue que é conseguido de acordo com a invenção, através da administração de efectores de redução de actividade a um organismo de mamífero numa relação causal (ou administrados adicionalmente de forma exógena) os péptidos insulinotrópicos endógenos GIP₁₋₄₂ e GLP-1₇₋₃₆ são decompostos por DP IV de uma forma reduzida e consequentemente a diminuição da concentração destas hormonas peptídicas é diminuída, ou inibida no tratamento da Diabetes mellitus.

Encontra-se subjacente à invenção a constatação surpreendente que uma redução da actividade de DP-IV que actua na corrente sanguínea influencia de uma forma causal o nível de açúcares no sangue. Verificou-se que

1. A diminuição da actividade de DP-IV tem como consequência o aumento da estabilidade relativa estimulado pela glucose, ou pela administração externa de incretina i.e. através da aplicação de efectores que diminuem a actividade da DP IV, a decomposição da incretina no sangue pode ser controlada.

2. Estabilidade acrescida à decomposição biológica da incretina que tem como consequência uma alteração do efeito da insulina endógena.

3. O aumento da estabilidade da incretina pretendido, através da redução da actividade de DP IV no sangue resulta numa subsequente modificação do efeito da insulina induzido pela glucose e deste modo conduz a uma modulação do nível

de glucose no sangue possível de controlar por meio de efectores de redução da actividade de DP IV.

A invenção diz por isso respeito a efectores redutores da actividade da enzima dipeptidil peptidase IV (DP IV) para ser utilizada no abaixamento do nível de açúcares no sangue que é característico da concentração de glucose no soro de um organismo de mamífero em hiperglicemia para o alívio da Diabetes mellitus.

Os efectores redutores da actividade de DP IV aplicados de acordo com a invenção podem ser utilizados em complexos de formulações farmaceuticamente aplicáveis como inibidores, substratos, pseudo-substratos, inibidores da expressão de DP IV, proteínas de ligação, ou anticorpos destas proteínas enzimáticas ou combinações destes diferentes materiais que reduzem a concentração da proteína DP IV no organismo do mamífero. Efectores de redução de actividade de acordo com a invenção são por ex. inibidores de DP IV como os derivados dipeptídicos ou miméticos de dipeptidos alanil-pirolidíneo, isoleucil-tiazolidíneo, assim como o pseudo-substrato N-valil-prolil, O-Benzoil hidroxilamina. Compostos deste tipo são conhecidos da literatura [DEMUTH, H.-U., Recent developments in the irreversible inhibition of serine and cysteine proteases. J. Enzyme Inhibition 3, 249 (1990)] ou podem ser preparados, de forma semelhante aos métodos descritos na literatura.

O processo divulgado disponibiliza uma abordagem inovadora para o abaixamento de concentração elevada de glucose no soro de mamíferos. É simplesmente útil do ponto de vista comercial e para ser aplicado na terapia de doenças que se baseiam em valores da glucose no sangue acima da média adequadas na medicina humana.

Os efectores redutores da actividade são administrados na forma de preparados farmacêuticos contendo o princípio activo em combinação com os suportes habituais conhecidos do estado da técnica. São aplicados por exemplo por via parenteral (por ex. *i.v.* numa solução de soro fisiológico) ou por via enteral (por ex. por via oral, formulados com os materiais de suporte usuais como por ex. glucose).

Dependendo da sua estabilidade endógena e da sua biodisponibilidade os efectores redutores da actividade podem ser administrados de uma só vez, ou em várias vezes para se atingir a desejada normalização dos valores da glucose no sangue. Por exemplo, no caso de aminoaciltiazolídeos a gama de dosagens pode-se encontrar entre 1,0 mg e 10,0 mg de substância efectora por quilograma.

Figuras

Figura 1: Análise MALDI-TOF da hidrólise de GIP₁₋₄₂ (b) e de GLP-1₇₋₃₆ catalisada por DP IV e da sua inibição por isoleucil-tiazolídeo (a).

Figura 2: Análise por HPLC da presença no soro de metabolitos GLP-1 na presença e na ausência de inibidores de DP IV isoleucil-tiazolídeo *in vivo*.

Figura 3: Influência do inibidor de DP-IV isoleucil-tiazolídeo em diferentes parâmetros sanguíneos dos ratos estimulados pela glucose por via *i.d.*.

Exemplos

Exemplo 1: Inibição da hidrólise da incretina GIP₁₋₄₂ e GLP-1₇₋₃₆ catalisada pela DP IV in situ.

Pode-se demonstrar a hidrólise da incretina ou a sua inibição com o auxílio de inibidores provocada pela actividade da DP IV tanto com a enzima purificada como também *in situ*, por ex. em soro humano proveniente de indivíduos diferentes (Figura 1).

De acordo com a invenção, através de incubação de 30 mM de GIP_{1-42} , ou 30 mM de $GLP-1_{7-36}$ e 20 mM de isoleucil-tiazolídeo (1a), de um inibidor de DP IV reversível em soro a 20% a pH 7,6 e 30°C consegue-se *in situ* a inibição completa da hidrólise catalisada por enzima de ambas as hormonas peptídicas em 24 horas (1b e 1c respectivamente, espectros superiores). GIP_{1-42} sintética (5 μM) e $GLP-1_{7-36}$ sintética (15 μM) foram incubadas em soro humano (20%) em tampão TRICINA 0,1 mM a pH 7,6 e a 30°C durante 24 horas. Foram retiradas amostras a vários intervalos de tempo da mistura de incubação (de GIP_{1-42} (2,5 pmol) e no caso de $GLP-1_{7-36}$ 7,5 pmol). As amostras foram co-cristalizadas com 2',6'-dihidróxiacetofenona como matriz e analisadas, através de espectroscopia de massa MALDI-TOF. Os espectros (Fig.1) apresentam acumulações de 250 disparos de laser individuais por amostra.

(1b) Os sinais na gama de m/z $4980,1 \pm 5,3$ correspondem a GIP_{1-42} ($M 4975,6$) e m/z $4745,2 \pm 5,5$ ao produto de hidrólise DP IV GIP_{3-42} ($M 4740,4$).

(1c) Os sinais m/z $3325,0 \pm 1,2$ correspondem a $GLP-1_{7-36}$ ($M 3297,7$) e m/z $3116,7 \pm 1,3$ ao produto de hidrólise DP IV $GLP-1_{9-36}$ ($M 3089,6$).

Nas experiências experimentais sem inibidor neste período a incretina foi quase completamente degradada (Fig. 1b e 1c, espectros correspondentes abaixo).

Exemplo 2

Inibição da decomposição de $GLP-1_{7-36}$, através do inibidor de DP IV isoleucil-tiazolidideo in vivo.

Se se seguir o metabolismo da incretina nativa (aqui $GLP-1_{7-36}$) no soro dos ratos na dependência e presença do inibidor de DP-IV isoleucil-tiazolidíneo (injecção i.v. de uma solução de inibidor 1,5 μM numa solução de soro fisiológico a 0,9%) em relação a um controlo, assim para uma concentração do inibidor isoleucil-tiazolidideo de cerca de 0,1 mg/kg de rato de laboratório nos animais experimentais tratados com inibidor ($n=5$) no decurso do tempo da experiência não foi observada decomposição da hormona peptídica insulinotrópica $GLP-1_{7-36}$ (Fig. 2).

Para a detecção dos metabolitos na presença e ausência dos inibidores de DP-IV (20 minutos após administração i.v. do anterior inibidor, ou de soro fisiológico) os animais experimentais e de controlo receberam por via i.v. 50 – 100 μM ^{125}I - $GLP-1_{7-36}$ (actividade específica de cerca de 1 $\mu MCi/pM$). Foram retiradas amostras de sangue após 2-5 min e o plasma foi extraído com 20% de acetonitrilo. Seguidamente o extracto peptídico foi separado, através de HPLC de fase reversa e a actividade das fracções foi analisada com um contador γ -Counter. A actividade encontrada é indicada em cpm (contagens por minuto relativamente ao máximo).

Exemplo 3

Modulação do efeito da Insulina e Diminuição do Nível de Glucose no Sangue após Aplicação i.v. do Inibidor de DP IV Isoleucil-Tiazolídeo in vivo.

Pode ser observada em ratos estimulados com injecções de glucose por via intraduodenal (*i.d.*), através de administração por via *i.v.* de diferentes efectores DP IV, por ex. de 0,1 mg isoleucil-tiazolídeo por kg de rato produz um abaixamento do nível de glucose prolongado no tempo devido ao efeito do inibidor. Este efeito é dependente da dosagem e após paragem das infusões de 0,05 mg/min do inibidor de DP IV isoleucil-tiazolídeo por kg de rato, reversível. A administração *i.v.* da mesma quantidade de glucose a animais tratados com inibidores e animais de controlo mostra em contraste com os animais estimulados com glucose por via *i.d.* nenhum efeito comparável.

A Figura 3 torna clara estas relações das modificações dependentes do inibidor dos parâmetros do plasma: A - actividade de DP IV, B- nível de insulina no plasma, C - nível de glucose no sangue.

Os animais experimentais ($n=5$, ratos Wistar machos, 200-225g) receberam como dose inicial 1,5 μM isoleucil-tiazolídeo em 0,9% de solução de soro fisiológico (A) ou de volumes iguais de solução de soro fisiológico a 0,9% sem inibidor (■) (grupos de controlo $n=5$). Os animais de controlo receberam além disso, uma infusão do inibidor 0.75 SM/min ao longo de 30 min do tempo da experiência (*). Foi administrado por infusão ao grupo de controlo no mesmo período de tempo uma solução de soro fisiológico a 0,9% isenta de inibidor. No tempo $t=0$ os animais receberam por via *i.d.* uma dose de glucose de 1 g/kg de uma solução de dextrose a 40% (p/v).

A todos os animais experimentais foram retiradas amostras de sangue em intervalos de dez minutos.

As medições da glucose foram realizadas em sangue completo (Lifescan One Touch II analyzer), enquanto a actividade de DP IV e as concentrações de insulina foram determinadas no plasma.

O teste de insulina aqui utilizado é sensível entre 10 e 160 mU/ml [PEDERSON, R.A., BUCHAN, A.M.J., ZAHEDI-ASH, S., CHEN, C.B. e BROWN, J.C. Reg. Peptides. 3, 53-63 (1982)]. A actividade de DP IV foi determinada fotometricamente [DEMUTH, H.-U. e HEINS, J., On the catalytic Mechanism of Dipeptidyl Peptidase IV. em Dipeptidyl Peptidase IV (CD 26) em Metabolism and the Immune Response (B. Fleischer, Ed.) R.G. Landes, Biomedical Publishers, Georgetown, 1-35 (1995)]. Todos os valores medidos são indicados como valores médios com o desvio padrão.

Lisboa, 19 de Agosto de 2014.

Reivindicações

1. Efector que reduz a actividade da enzima dipeptidilpeptidase IV (DP IV) para ser utilizado para baixar o nível de açúcar no sangue abaixo da concentração da glucose característica da hiperglicemia no soro de um organismo de mamífero para aliviar a diabetes mellitus em que o dito efector conduz a uma degradação reduzida dos péptidos endógenos insulinotrópicos GIP₁₋₄₂ e GLP-1₇₋₃₆ pela DP IV.
2. Efector redutor da actividade para utilização de acordo com a reivindicação 1, em que o dito efector é um inibidor de DP IV.
3. Efector redutor da actividade para ser utilizado de acordo com a reivindicação 1, ou 2, em que o dito efector é aplicado pela via parenteral ou enteral.
4. Efector redutor da actividade para ser utilizado de acordo com a reivindicação 3, em que o dito efector é aplicado por via oral com os suportes habituais.

Lisboa, 19 de Agosto de 2014.

Resumo

"Processo para baixar o nível de glucose no sangue em mamíferos"

A invenção diz respeito à aplicação de um processo no qual, através da redução no sangue de um mamífero da actividade da enzima Dipeptidil Peptidase (DP IV) ou de análogos com actividade como a da DP IV, através da administração de efectores numa sequência causal, a decomposição dos péptidos endógenos (ou adicionalmente administrados por via exógena) insulinotrópicos dos polipéptidos inibidores gástricos 1-42 (GIP₁₋₄₂) e amida-1 do péptido semelhante à glucagona 1 7-36 (GLP 1₇₋₃₆) (ou outros GLP 1₇₋₃₇ ou os seus análogos) pela DP IV e enzimas semelhantes à DP IV análogos com actividade como a DP IV é reduzida. Desta forma, a diminuição da concentração destas hormonas peptídicas ou dos seus análogos é reduzida ou inibida.

Neste contexto, através do efeito de estabilidade acrescida da incretina (existente endogenamente ou administrada por via exógena) conseguido pelos efectores de DP IV que deste modo se encontra disponível em maior quantidade para a estimulação insulinotrópica dos receptores da incretina das células de Langerhans no pâncreas, altera-se o efeito da insulina do próprio corpo, o que acarreta a estimulação do metabolismo dos hidratos de carbono do organismo tratado.

Como resultado, desce o nível de glucose no sangue em relação à concentração característica de glucose na hiperglicemia no soro do organismo tratado. Desta forma anomalias metabólicas podem ser evitadas, ou suavizadas, tais como glucosuria, hiperlipidémia, assim como possíveis

acidoses metabólicas graves, diabetes mellitus que são a consequência de concentrações elevadas prolongadas de glucose no sangue.

O processo de acordo com a invenção apresenta uma abordagem inovadora para o abaixamento de concentrações elevadas no sangue. É simples, possível de utilizar comercialmente e é adequado para ser utilizado na medicina humana na terapia, especialmente de doenças que se baseiam em valores de glucose acima da média.

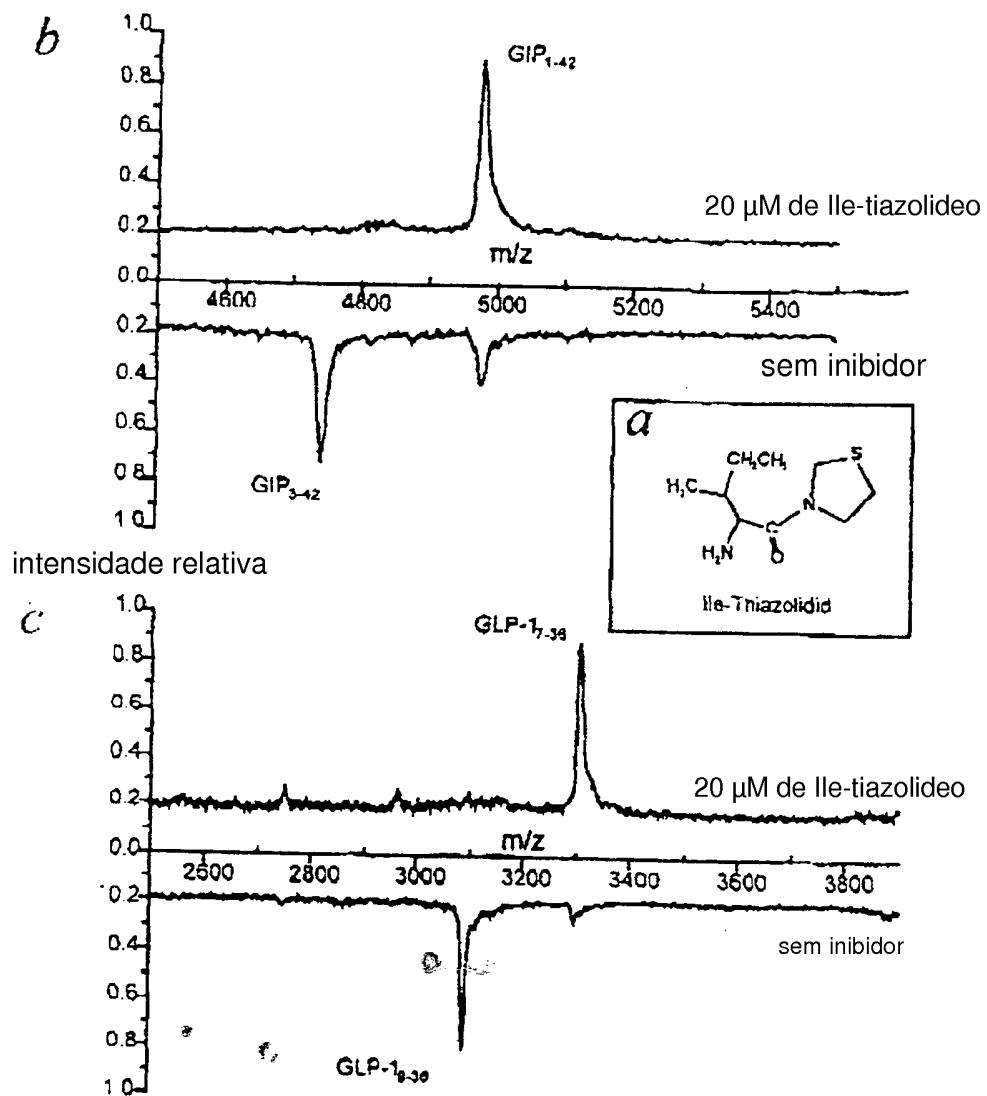


Fig.1

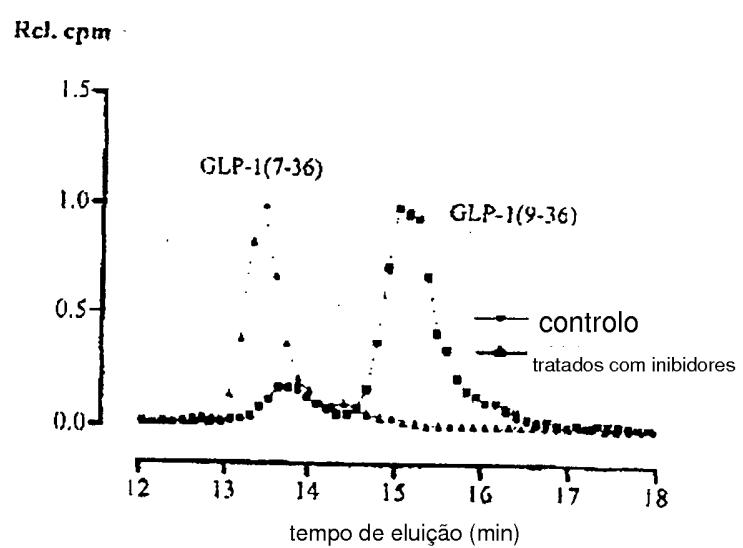


Fig. 2

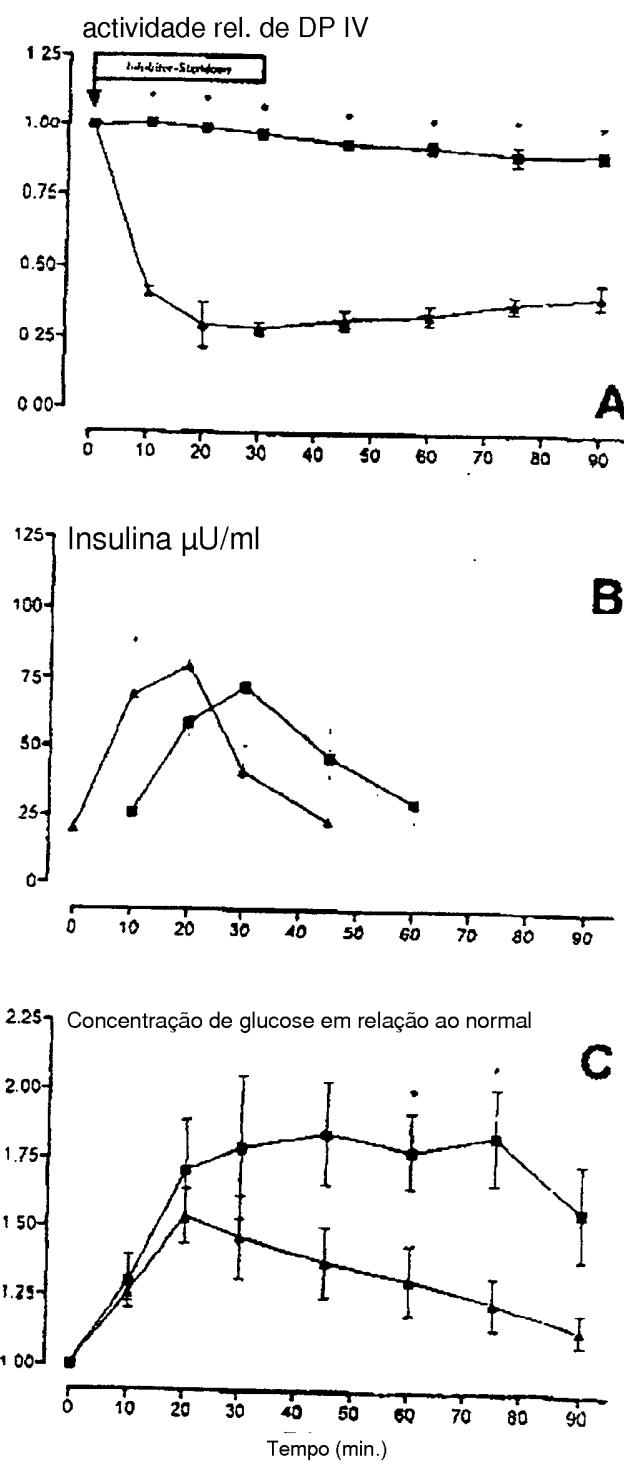


Fig. 3