

(11) Número de Publicação: **PT 2189537 E**

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(51) Classificação Internacional:

C12Q 1/68 (2014.01) **A61K 31/415** (2014.01)
A61K 31/4152 (2014.01) **A61K 31/437**
(2014.01)
A61K 31/4415 (2014.01) **A61K 31/4439**
(2014.01)
A61K 45/00 (2014.01) **A61P 25/18** (2014.01)
C12N 15/09 (2014.01) **G01N 30/88** (2014.01)
G01N 33/15 (2014.01) **G01N 33/50** (2014.01)

(22) Data de pedido: **2008.07.31**

(30) Prioridade(s): **2007.08.20 JP 2007214047**

(43) Data de publicação do pedido: **2010.05.26**

(45) Data e BPI da concessão: **2014.10.08
209/2014**

(73) Titular(es):

RENASCIENCE CO., LTD.
1793-549 KANAMORI MACHIDA-SHI, TOKYO
194-0012 JP
TOKYO METROPOLITAN INSTITUTE OF
MEDICAL SCIENCE JP

(72) Inventor(es):

TOSHIO MIYATA JP
MASANARI ITOKAWA JP
MAKOTO ARAI JP

(74) Mandatário:

JOSE EDUARDO LOPES VIEIRA DE SAMPAIO
R DO SALITRE 195 RC DTO 1250-199 LISBOA PT

(54) Epígrafe: DETECÇÃO E TRATAMENTO DA ESQUIZOFRENIA

(57) Resumo:

É DESCrito UM MÉTODO DE DETECÇÃO DA ESQUIZOFRENIA. TAMBÉM SE DESCREVE UM REAGENTE PARA A DETECÇÃO DA ESQUIZOFRENIA OU UM APARELHO PARA UTILIZAÇÃO NO MÉTODO. DESCREVE-SE ALÉM DISTO UM AGENTE TERAPÊUTICO OU QUE MELHORA A ESQUIZOFRENIA, QUE É EFICAZ PARA O TRATAMENTO OU PARA MELHORAR A ESQUIZOFRENIA. O AGENTE TERAPÊUTICO OU QUE MELHORA A ESQUIZOFRENIA É CONSTITuíDO POR UM AGENTE DE CAPTAÇÃO DE CARBONILO OU POR UM INIBIDOR DA PRODUÇÃO DE UM PRODUTO DE UM COMPOSTO DE CARBONILO MODIFICADO POR PROTEÍNA, A TÍTULO DE UM INGREDIENTE ACTIVO. CONSEGUE-SE O MÉTODO DE DETECÇÃO DA ESQUIZOFRENIA ATRAVÉS DO PASSO DE SE QUANTIFICAR NUM SUJEITO PELO MENOS UM ITEM SELECCIONADO DE ENTRE O CONJUNTO CONSTITuíDO PELOS ITENS (1) A (\$4) SEGUINtes: (1) A ANORMALIDADE GENÉTICA DO GENE DA GLIOXALASE-1; (2) O NÍVEL DE EXPRESSÃO OU A ACTIVIDADE DA GLIOXALASE-1 NUMA AMOSTRA BIOLÓGICA; (3) A QUANTIDADE DE UM COMPOSTO DE CARBONILO OU DE UM SEU PRODUTO MODIFICADO POR UMA PROTEÍNA; E (4) A QUANTIDADE DE PIRIDOXAL NUMA AMOSTRA BIOLÓGICA.

RESUMO

"DETECÇÃO E TRATAMENTO DA ESQUIZOFRENIA"

É descrito um método de detecção da esquizofrenia. Também se descreve um reagente para a detecção da esquizofrenia ou um aparelho para utilização no método. Descreve-se além disto um agente terapêutico ou que melhora a esquizofrenia, que é eficaz para o tratamento ou para melhorar a esquizofrenia. O agente terapêutico ou que melhora a esquizofrenia é constituído por um agente de captação de carbonilo ou por um inibidor da produção de um produto de um composto de carbonilo modificado por proteína, a título de um ingrediente activo. Consegue-se o método de detecção da esquizofrenia através do passo de se quantificar num sujeito pelo menos um item seleccionado de entre o conjunto constituído pelos itens (1) a (\$4) seguintes: (1) a anormalidade genética do gene da glioalase-1; (2) o nível de expressão ou a actividade da glioalase-1 numa amostra biológica; (3) a quantidade de um composto de carbonilo ou de um seu produto modificado por uma proteína; e (4) a quantidade de piridoxal numa amostra biológica.

DESCRIÇÃO

"DETECÇÃO E TRATAMENTO DA ESQUIZOFRENIA"

A invenção presente proporciona um agente terapêutico ou que melhora a esquizofrenia, que é eficaz para o tratamento ou para a melhoria da esquizofrenia.

A "síndrome de patologia da integração" (esquizofrenia), anteriormente denominada "doença de divisão da mente", é uma patologia psiquiátrica típica caracterizada por alucinações e delírios. A esquizofrenia afecta cerca de 1 % da população, e 700.000 pessoas estão hoje em dia sob tratamento para a esquizofrenia no Japão. A idade à qual ocorre o pico para o despoletar da doença é dos 17 aos 27 anos, e depois dessas idades a doença torna-se crónica. Portanto, em 1996, os pacientes com esquizofrenia ocupava 22 % do total das camas dos hospitais. Para os indivíduos do sexo masculino, o pico das idades às quais se despoleta esta patologia ocorre a entre os 15 e os 24 anos, enquanto o pico das idades às quais se despoleta esta patologia ocorre a entre os 25 e os 34 anos para os indivíduos do sexo feminino; deste modo, para o sexo feminino a patologia despoleta-se mais tarde. Além disto, uma vez que a menopausa é outra idade na qual ocorre um pico para o despoletar da esquizofrenia, afirma-se por vezes que as hormonas sexuais femininas têm um efeito

inibidor dos estados patológicos associados à esquizofrenia. No entanto, as razões de ser pormenorizadas disto ainda são desconhecidas. Tal como se descreve adiante neste documento, no tratamento principal apenas se utiliza medicação sintomática, e ainda não se encontra estabelecido nenhum método terapêutico decisivo.

O envolvimento de um factor genético no despoletar da esquizofrenia é sugerido pelo facto de ocorrer o despoletar da esquizofrenia em simultâneo nos gémeos idênticos em 35 a 58 % dos casos, uma gama de valores superior à que ocorre para gémeos fraternais, isto é, 13 a 27 %. Estima-se que a hereditariedade é de cerca de 80 %. Mesmo quando comparada com a hereditariedade da hipertensão, que é de 30 %, e com a hereditariedade da obesidade, que é de a 70 %, a influência dos factores hereditários na esquizofrenia é muito grande. Por esta razão, têm sido estudados muitos genes candidatos desde a década de 1990, e o número de genes estudados até ao presente já atinge três dígitos. Além disto, também já foi levado a cabo um estudo de ligação em larga escala. Embora tenham sido identificados diversos genes por intermédio de metodologias posicionais, os estados patológicos ainda são inexplicáveis em termos da sua bioquímica, etc. Acresce que os resultados das análises dos genes candidatos por diversos investigadores são inconsistentes. Portanto, a esquizofrenia não é considerada uma das assim denominadas "doenças hereditárias" (doenças monogénicas), mas sim uma doença genética multifactorial que se desenvolve através de

uma combinação de diversos genes com efeitos patológicos pequenos, com factores ambientais.

Os principais sintomas da esquizofrenia são os sintomas positivos observados proeminente durante a fase aguda (por exemplo alucinações, delírios, e incoerência), e os sintomas negativos que se tornam proeminentes durante a fase crónica (por exemplo apatia, falta de emoção e de motivação, e retraimento social).

Faz-se hoje em dia o diagnóstico da esquizofrenia com base em entrevistas com o paciente levando em consideração as observações do paciente as suas expressões faciais, por vezes recorrendo a informação adicional proveniente da família, consoante um dos seguintes critérios: a "Classificação Internacional das Doenças, Décima Revisão" (ICD-10) da Organização Mundial da Saúde (WHO) (veja-se a Fig. 1), ou o "Diagnóstico e Manual de Estatística, Quarta Edição" (DSM-IV) da Associação Psiquiátrica Americana (APA) (veja-se a Fig. 2). Deste modo, um diagnóstico final depende inevitavelmente da opinião pessoal do médico, com base na sua experiência. Assim, os diagnósticos nem sempre são suficientemente precisos. Portanto, o mapeamento cromossómatico do gene que provoca a esquizofrenia e a sua identificação, bem como a investigação recorrendo a amostras biológicas tais como sangue ou urina do paciente tem sido activamente levada a cabo. Em resultado disto, os diversos marcadores biológicos que se podem utilizar para o diagnóstico da esquizofrenia

têm sido reportados (vejam-se os Documentos de Patente 1 a 7). No entanto, ainda está por estabelecer um método decisivo.

O principal tratamento da esquizofrenia é a administração de um antipsicótico (veja-se a Fig. 3). A administração tem que ser continuada durante quase toda a vida do paciente. Os efeitos farmacológicos dos antipsicóticos sobre as alucinações e os delírios baseiam-se na actividade de bloqueio do receptor de dopamina. No entanto, uma vez que a inibição dos neurónios da dopamina provoca sintomas do tipo dos da doença de Parkinson, a título de efeitos colaterais, utiliza-se em geral um agente anti-Parkinson com o antipsicótico. Nos últimos anos, em vez dos antipsicóticos convencionais, que são eficazes contra os sintomas positivos da esquizofrenia mas substancialmente ineficazes contra os seus sintomas negativos, têm sido desenvolvidos e são utilizados antipsicóticos atípicos, que também são eficazes para os sintomas negativos. Em comparação com os antipsicóticos convencionais, estes antipsicóticos atípicos possuem efeitos de bloqueio fracos dos receptores de dopamina, e eles são portanto vantajosos em termos de menores efeitos colaterais tais como sintomas de Parkinson.

Inclui-se nos exemplos de métodos terapêuticos para além da administração de um antipsicótico, a terapia electroconvulsiva (ECT), que é um método terapêutico no qual se induz uma convulsão geral através da aplicação de

uma corrente alterna de 100 V durante 5 segundos; e a reabilitação psiquiátrica, na qual o treino das capacidades sociais (SST) bem como as terapias ocupacionais tais como levando a cabo agricultura, carpintaria, artes manuais, e recreios. A ECT, mencionada acima como primeiro exemplo, é utilizada quando se pretende uma melhoria imediata do estado, por exemplo, no caso de risco imediato de suicídio, de malnutrição, ou em estados catatónicos, ou quando os pacientes são resistentes ao tratamento farmacêutico. A reabilitação psiquiátrica, mencionada a título de segundo exemplo, é utilizada para transmitir capacidades de sobrevivência e deste modo diminuir a tensão na vida social, evitando deste modo recaídas.

No entanto, este métodos são todos eles tratamentos sintomáticos. Embora os dados sejam antigos, os resultados de um estudo de seguimento durante 15 anos da esquizofrenia, levado a cabo utilizando, a título de sujeitos, pacientes crónicos não tratáveis para os quais o tratamento com fármacos foi ineficaz, são como se segue: 6 % recuperaram; 8 % estavam bem; 23 % eram moderados; 23 % eram marginais; e 41 % continuavam a estar incapacitados (Veja-se o Documento sem ser de Patentes 1).

Os Produtos Finais de Glicação Avançada (doravante denominados por vezes neste documento "AGE") são substâncias formadas por uma reacção não enzimática (reacção de Maillard) entre uma proteína (um seu grupo amino) e um composto de carbonilo proveniente de um açúcar,

lípido, etc. em condições de hiperglicemia ou de tensão oxidativa (o termo "proteína modificada por carbonilo, que é uma proteína modificada com o composto de carbonilo", tal como se utiliza neste documento, inclui os AGE). Os AGE são um conjunto heterogéneo de muitas substâncias, nas quais se inclui a pentosidina. A pentosidina, que representa um tipo de estrutura de AGE, é uma substância fluorescente que foi isolada a partir do colagénio da *dura mater* humana por Sell et al. em 1989. Nos últimos anos, os resultados de análises utilizando anticorpos contra AGE (anticorpos anti-AGE) revelaram que os teores em AGE aumentam nos tecidos e no sangue em diversos estados patológicos. Por exemplo, na diabetes, devido à hiperglicemia, ocorre um aumento dos compostos de carbonilo derivados do açúcar, que são precursores de AGE, e observam-se proteínas modificadas por carbonilo (AGE). Devido à menor excreção de compostos de carbonilo e ao aumento da tensão oxidativa na falha renal, bem como ao aumento da tensão oxidativa nas doenças inflamatórias, é promovida a produção de compostos de carbonilo, e portanto observa-se um aumento do teor em proteínas modificadas por carbonilo (AGE). Também foi descrito que os teores em AGE aumentam nos pacientes que são deficientes em gioxalase, que é um enzima para remover compostos de carbonilo. Portanto, os teores em AGE no sangue são de facto utilizados em testes clínicos como indicadores de complicações vasculares resultantes da diabetes e da falha renal. Incluem-se nos exemplos dos métodos para determinar teores em AGE um método ELISA para quantificar a pentosidina, que é uma das estruturas AGE,

utilizando um anticorpo anti-pentosidina; bem como um método de quantificar a pentosidina na pele recorrendo a um Leitor de AGE.

Documento de Patentes 1: Publicação de Patente Japonesa Não Examinada Nº 2001-245661

Documento de Patentes 2: Publicação de Patente Japonesa Não Examinada Nº 2003-38198

Documento de Patentes 3: Publicação de Patente Japonesa Não Examinada Nº 2003-212795

Documento de Patentes 4: panfleto do WO 2004/005.935

Documento de Patentes 5: Publicação de Patente Japonesa Não Examinada Nº 2004-251865

Documento de Patentes 6: Publicação de Patente Japonesa Não Examinada Nº 2005-55227

Documento de Patentes 7: Publicação de Patente Japonesa Não Examinada Nº 2005-278490

Documento sem ser de Patentes 1: McGlashan,
Schizophr. Bull., 1988

Ozyurt et al., Toxicology, 2007, **230**(1), páginas 83 a 89, descrevem os efeitos do éster fenílico do ácido cafeico (CAPE) sobre os teores em enzimas antioxidantes e as alterações histopatológicas em testículos de ratos com esquizofrenia induzida por dizocilpina (MK-801).

Voziyan P. et al., Cellular and Molecular Life Sciences, 2005, **62**(15), páginas 1671 a 1681, descrevem a

piridoxamina a título de fármaco multifuncional para alvejar a glicação patogénica e as lesões oxidativas.

A esquizofrenia apresenta características patológicas únicas, e, tal como se mencionou acima, os pacientes com esquizofrenia têm um historial clínico longo. Portanto, a aflição mental e a carga sobre os próprios pacientes e sobre as suas famílias é grande. Além disto, uma vez que o número de pacientes com esquizofrenia é tão grande como 1 % da população, os prejuízos sociais devidos a esta patologia mental nem se conseguem quantificar. Além disto, tal como se mencionou acima, o facto de os pacientes com esquizofrenia ocuparem 22 % do total de leitos hospitalares é também um grande problema do ponto de vista da economia da saúde. Portanto, o diagnóstico comprehensivo e o estabelecimento precoce de um sistema terapêutico, incluindo o diagnóstico precoce, o tratamento, as actividades de reabilitação social, e a prevenção de recaídas, têm sido pretendidos.

A invenção presente foi feita para resolver o problema acima. Um objecto da invenção presente é proporcionar um agente terapêutico ou capaz de melhorar a esquizofrenia, que seja eficaz para o tratamento ou para melhorar a esquizofrenia.

Itokawa, um dos inventores presentes, levou a cabo uma análise genética utilizando famílias com um historial de esquizofrenia a título de sujeitos, e

verificou o seguinte. Entre as famílias com um historial de esquizofrenia, uma pluralidade das famílias era deficiente em glioxalase devido a uma mutação pontual num alelo, provocando uma migração do quadro. Miyata, outro dos inventores presentes, levou a cabo análises biológicas e químicas dos pacientes, e verifico que a actividade da glioxalase dos eritrócitos nas famílias com um historial de esquizofrenia era menor, cerca de metade da observada numa pessoa saudável; que os teores em compostos de carbonilo e em AGE no sangue eram elevados (isto é, tensão carbonílica) apesar da ausência de outras doenças, tais como falha renal, diabetes, ou inflamação; e que a vitamina B₆ (piridoxal) no corpo era consumida para remoção de carbonilo, originando baixos teores em vitamina B₆, e levando portanto a um aumento do teor em homocisteína. Mais em particular, Miyata confirmou que ocorre uma série de anormalidades bioquímicas devido à anormalidade genética da glioxalase, nos pacientes esquizofrénicos.

Em resultado de investigação adicional, os inventores presentes também confirmaram que a tensão carbonílica e a falta de vitamina B₆ ocorrem não apenas nos pacientes esquizofrénicos que são deficientes em glioxalase, mas também numa porção do geral dos pacientes esquizofrénicos. Mais em particular, a actividade da glioxalase de eritrócitos nos pacientes esquizofrénicos portadores de uma mutação de aminoácidos (Glu→Ala) na posição 111 da glioxalase I de um modo homozigótico (5 em 1.099 pacientes) tinha valores menores, de apenas 80 % dos

de uma pessoa saudável; também foram confirmados valores elevados dos teores de compostos de carbonilo e dos AGE no sangue (tensão carbonílica), e um pequeno teor em vitamina B₆. Embora se saiba que o gene da glioalase I apresenta polimorfismos (incluindo polimorfismos apresentando uma pequena actividade), não se detectou um único homozigótico Ala/Ala na posição 111 em nenhuma das 854 pessoas saudáveis. Portanto, a menor actividade da glioalase provocada por esta mutação é considerada como provocando uma série de anormalidades bioquímicas associadas à esquizofrenia.

Deste modo, os inventores presentes confirmaram aquilo que se segue. Quando se observar pelo menos um dos parâmetros seleccionado de entre o conjunto que se segue: (1) uma anormalidade genética do gene de glioalase I; (2) a actividade de glioalase I numa amostra biológica; (3) a quantidade de composto de carbonilo ou de proteína modificada por carbonilo que é uma proteína modificada com o composto de carbonilo (tal como um AGE); e (4) a quantidade de piridoxal numa amostra biológica forem medidos num sujeito, e preferivelmente (1) uma anormalidade genética de um gene de glioalase I, ou (3) a quantidade de pelo menos um AGE forem quantificadas, e utilizadas a título de indicador, o diagnóstico da esquizofrenia, que convencionalmente dependia da opinião subjectiva de um médico com base em questões ao paciente, pode ser feito fácil e objectivamente. Uma parte da invenção presente foi deste modo conseguida. Com base nos factos acima

verificados, os inventores presentes ainda confirmaram que um agente capaz de capturar o carbonilo, para inibir a tensão carbonílica, ou um inibidor da formação de AGE, são eficazes para tratar ou para melhorar a esquizofrenia. Consegiu-se assim a outra parte da invenção presente.

Mais em particular, a invenção presente proporciona piridoxamina ou um seu sal aceitável do ponto de vista farmacêutico a título de um agente terapêutico ou capaz de melhorar a esquizofrenia.

III. Agente terapêutico ou capaz de melhorar a esquizofrenia

(III-1) Piridoxamina ou um seu sal aceitável do ponto de vista farmacêutico para utilização na melhoria da esquizofrenia ou no tratamento de um paciente com esquizofrenia.

(III-2) Piridoxamina ou um seu sal aceitável do ponto de vista farmacêutico consoante o Item (III-1), em que a esquizofrenia seja provocada por uma tensão carbonílica.

(III-3) Piridoxamina ou um seu sal aceitável do ponto de vista farmacêutico consoante o Item (III-1) ou o (III-2), em que a melhoria da esquizofrenia ou o tratamento de um paciente com esquizofrenia sejam devidos à eliminação da

tensão carbonílica no paciente com esquizofrenia.

(III-4) Piridoxamina ou um seu sal aceitável do ponto de vista farmacêutico consoante o Item (III-2) ou o (III-3), em que a tensão carbonílica seja provocada por uma anormalidade do gene de gioxalase I.

(III-5) Piridoxamina ou um seu sal aceitável do ponto de vista farmacêutico consoante qualquer um dos Itens (III-1) a (III-4), que seja administrada a um paciente com esquizofrenia pela via oral, pela via endovenosa, pela via intramuscular, pela via intradérmica, pela via subcutânea, pela via intraperitoneal, ou pela via intra-rectal.

De acordo com a invenção presente, a piridoxamina ou um seu sal aceitável do ponto de vista farmacêutico são utilizados a título de um composto com um efeito de remoção de carbonilo (um efeito de captura de carbonilo) e utilizados para inibir a tensão carbonílica em pacientes, em que a esquizofrenia pode ser tratada ou o estado sofrer melhoria. O agente terapêutico ou indutor de melhoria para a esquizofrenia consoante a invenção presente é especialmente eficaz na esquizofrenia provocada por tensão carbonílica resultante de uma anormalidade no gene da gioxalase I.

Agente Terapêutico ou Melhorando a Esquizofrenia

Uma das principais características da piridoxamina ou do seu sal aceitável do ponto de vista farmacêutico para utilização a título de agente terapêutico ou para melhorar a esquizofrenia, é que actua como agente de captura de carbonilo, a título de ingrediente activo.

Agente de Captura de Carbonilo

Em geral, um agente de captura de carbonilo é uma substância eficaz para diminuir a quantidade de composto de carbonilo (por exemplo, arabinose, GO, MGO, 3-DG, glicolaldeído, ácido desidroascórbico, hidroxinonenal, malondialdeído, acroleína, 5-hidroximetilfurfural, formaldeído, acetaldeído, ácido levúlico, e furfural) formado a partir de açúcares, lípidos ou aminoácidos no corpo devido à tensão oxidativa ou algo semelhante. O mecanismo não tem nenhuma limitação específica; incluem-se nos seus exemplos aqueles nos quais a produção do carbonilo seja suprimida, e aqueles nos quais a quantidade de composto de carbonilo seja diminuída devido a uma captura do composto de carbonilo produzido. Inclui-se nos exemplos do agente de captura de carbonilo apresentando estes mecanismos a piridoxamina, ou os seus sais aceitáveis do ponto de vista farmacêutico, bemcoo diversos agentes de captura de carbonilo que também podem ser largamente utilizados.

A piridoxamina ou os seus sais aceitáveis do ponto de vista farmacêutico, a título de agentes de captura de carbonilo da invenção presente, podem ser administrados por diversas vias. A via de administração não é especialmente limitada, e pode ser determinada consoante as formas de cada preparação, a idade, sexo e outras características do paciente, a severidade da doença, etc. Por exemplo, comprimidos, pílulas, pós, grânulos, xaropes, líquidos, soluções, suspensões, emulsões e cápsulas são administrados por via oral. As injecções são administradas por si próprias ou em mistura com glucose, aminoácido ou outras infusões convencionais através da via endovenosa, ou, caso seja necessário, administradas por si próprias pela via intramuscular, intradérmica, subcutânea ou intraperitoneal. Os supositórios são sempre administrados por via intra-rectal.

Podem formular-se as diversas preparações acima de acordo com um método conhecido adicionando a um ingrediente activo um agente auxiliar conhecido que possa em geral ser utilizado no domínio das preparações farmacêuticas. Incluem-se nos exemplos destes agentes auxiliares os excipientes, aglomerantes, desintegrantes, lubrificantes, dissolventes, agentes de sabor, agentes de revestimento, e outros semelhantes.

Na formação de comprimidos, pode utilizar-se uma larga série de veículos conhecidos na técnica. Incluem-se

nos exemplos destes veículos os excipientes, tais como lactose, sacarose, cloreto de sódio, glucose, ureia, amido, carbonato de cálcio, caulino, celulose cristalina, ácido silícico, e outros semelhantes; aglomerantes, tais como água, etanol, propanol, glucose líquida, amido líquido, solução de gelatina, carboximetilcelulose, shellac, metilcelulose, fosfato de potássio, polivinilpirrolidona, e outros semelhantes; desintegrantes, tais como amido seco, alginato de sódio, agar em pó, laminarana em pó, hidrogenocarbonato de sódio, carbonato de cálcio, éster de ácido gordo com polioxietileno-sorbitan, laurilsulfato de sódio, monoacilglicerol com ácido esteárico, amido, lactose, e outros semelhantes; inibidores da desintegração, tais como a sacarose, ácido esteárico, manteiga de cacau, óleo hidrogenado, e outros semelhantes; incrementadores da absorção, tais como bases de amónio quaternário, laurilsulfato de sódio, e outros semelhantes; humectantes, tais como o glicerol, amido, e outros semelhantes; adsorventes, tais como amido, lactose, caulino, bentonite, sílica coloidal, e outros semelhantes; e lubrificantes, tais como talco purificado, estearato, ácido bórico em pó, polietilenoglicol, e outros semelhantes. Quando for necessário, podem revestir-se os comprimidos com um revestimento dos habituais. Incluem-se nos exemplos destes comprimidos um comprimido revestido com açúcar, um comprimido encapsulado em gelatina, um comprimido entérico, um comprimido revestido por uma película, um comprimido em dupla camada e um comprimido em múltiplas camadas.

Na formação de pílulas, pode ser utilizada uma grande variedade de veículos conhecidos na técnica. Incluem-se nos exemplos destes veículos excipientes, tais como glucose, lactose, amido, manteiga de cacau, óleos vegetais hidrogenados, caulino, talco, e outros semelhantes; aglomerantes, tais como goma-arábica em pó, goma de tragacanto em pó, gelatina, etanol, e outros semelhantes; e desintegrantes, tais como laminarana, agar, e outros semelhantes.

Na formação de supositórios, pode utilizar-se uma grande variedade de veículos que são conhecidos na técnica. Incluem-se nos exemplos destes veículos o polietilenoglicol, a manteiga de cacau, os álcoois superiores, os ésteres de álcoois superiores, a gelatina, acilgliceróis semi-sintéticos, e outros semelhantes.

Na formação de injecções, prefere-se esterilizar e tornar isotónico com o sangue um líquido, uma solução ou uma suspensão. Na formação destes líquidos, soluções, emulsões, ou suspensões, podem utilizar-se quaisquer diluentes habitualmente utilizados na técnica. Incluem-se nos exemplos destes a água, o álcool etílico, o propilenoglicol, o álcool isoestearílico etoxilado, o álcool isoestearílico polioxilado, os ésteres de ácidos gordos com polioxietileno-sorbitan, e outros semelhantes. Neste caso, pode utilizar-se o sal comum, a glucose, ou a glicerina nas preparações farmacêuticas numa quantidade suficiente para se produzirem soluções isotónicas. Além

disto, podem adicionar-se-lhe um agente dissolvente, um tampão, ou um agente calmante.

Quando for necessário, também se pode adicionar um agente corante, um conservante, um sabor, um agente de sabor, um edulcorante, etc., ou outros produto farmacêutico.

A quantidade de cada um dos compostos acima, que são ingredientes activos, contida na preparação farmacêutica, não tem nenhuma limitação específica, e pode ser apropriadamente seleccionada de entre uma larga gama; no entanto, a quantidade é em geral de entre 1 e 70 partes em peso, e preferivelmente 1 a 30 partes em peso, do peso total da composição. A dose varia consoante os sintomas, a idade do paciente, o seu peso corporal, a via de administração, a forma de dosagem, etc., mas o limite inferior de dose diária por adulto é em geral de 0,01 mg (preferivelmente 0,1 mg, e mais preferivelmente 1 mg), e o limite superior é em geral de 2.000 mg (preferivelmente 1.000 mg, e mais preferivelmente de 200 mg). Uma tal dose pode ser administrada como uma dose única, ou em diversas doses repartidas.

Administraram-se as preparações farmacêuticas acima numa quantidade eficaz ao paciente a que se diagnosticou a esquizofrenia, com o objectivo de se tratar ou de melhorar a esquizofrenia. Portanto, as preparações farmacêuticas da invenção presente podem ser embaladas com especificações ou

com instruções que ensinem como tratar ou melhorar a esquizofrenia.

Pode levar-se a cabo um método para tratar ou para melhorar a esquizofrenia administrando, a um paciente a que se haja diagnosticado esquizofrenia, uma quantidade eficaz de um agente terapêutico ou de melhoria para a esquizofrenia, que inclua piridoxamina ou um seu sal aceitável do ponto de vista farmacêutico a título de um ingrediente activo.

A piridoxamina ou o seu sal aceitável do ponto de vista farmacêutico podem eliminar a tensão carbonílica em pacientes esquizofrénicos, e podem ser utilizados com um veículo aceitável do ponto de vista farmacêutico ou outros aditivos, sob a forma de uma composição farmacêutica, numa quantidade eficaz para melhorar ou para tratar a esquizofrenia. Os destinatários (sujeitos) da composição farmacêutica, a forma de administração, uma via de administração, um método de administração, e uma dose de administração da composição farmacêutica (dose do ingrediente activo), tal como mencionado acima.

EXEMPLOS

Os exemplos adiante são incluídos para descrever a invenção presente em mais pormenor. No entanto, estes exemplos são meramente ilustrativos, e não limitam a invenção de modo nenhum.

Exemplo 1: Análises Genéticas e Bioquímicas de um Paciente com Esquizofrenia Severa

Analisou-se num paciente esquizofrénico do sexo masculino (homem, 60 anos, peso de 75,5 kg) hospitalizado num hospital psiquiátrico (doravante neste documento o "Paciente A") do gene da glioalase I, bem como uma quantificação da actividade da glioalase dos eritrócitos, o teor em AGE no soro, e a quantidade de vitamina B₆ no soro. O paciente A é um de quatro irmãos, dois dos quais cometiveram suicídio; ele e o outro irmão remanescente estão correntemente hospitalizados num hospital psiquiátrico. Foi diagnosticada ao paciente A uma esquizofrenia familiar severa.

Métodos de Medição

(1) Medição da Actividade da Glioalase em Eritrócitos

Quantificou-se a actividade da glioalilação em eritrócitos pelo método de McLellan *et al.*, (McLellan AC, Thornalley PJ: Glyoxalase activity in human red blood cells fractioned by age. Mech. Ageing Dev. **48**: 63-71, 1989). Especificamente, adicionaram-se eritrócitos quebrados a uma solução de hemitioacetal produzida a partir de metilglioal e de glutationa, e mediu-se a quantidade de S-D-lactoílglutationa formada a um comprimento de onda de

absorção de 240 nm utilizando um espectrofotómetro. Determinou-se a concentração em S-D-lactoílglutatona a partir do valor que se mediu, utilizando o coeficiente de absorção molar $\Delta\epsilon_{240} = 2,86 \text{ Mm}^{-1}\text{cm}^{-1}$, e transformou-se em unidades. Uma unidade representa 1 μmol de S-D-lactoílglutatona formada por 10^6 eritrócitos e por minuto.

(2) Quantificação do Teor em AGE no Soro

Utilizou-se a pentosidina como índice para o teor em AGE. Quantificou-se a pentosidina como se segue: hidrolisou-se o soro que se recolheu em HCl 6 N a 110°C durante 16 horas sob azoto gasoso, e depois conduziu-se uma análise quantitativa aos comprimentos de onda de excitação-absorção (335/385 nm), por cromatografia líquida de elevado desempenho (HPLC), utilizando uma pentosidina sintética com uma concentração conhecida a título de amostra padrão.

(3) Medição da Quantidade de Vitamina B₆ no Soro

Determinaram-se o teor em piridoxamina, o teor em piridoxina, e o teor em piridoxal no soro, como quantidade de vitamina B₆ do soro. As medições foram feitas por uma entidade proporcionando serviços analíticos laboratoriais (SRL Corporation), recorrendo a uma análise quantitativa por cromatografia líquida de elevado desempenho em fase reversa (HPLC).

Resultados Obtidos

(1) Actividade da Glioxalase em Eritrócitos (Fig. 4)

Calculou-se a actividade da glioxalase de eritrócitos com base na contagem de eritrócitos a 10 % de hematócrito como $0,6 \times 10^9/\text{mL}$. Em resultado, a actividade da glioxalase dos eritrócitos do Paciente A era de $2,9 \text{ mUnidade}/10^6 \text{ RBC}$, que era inferior à actividade da glioxalase I de eritrócitos ($6,1 \pm 0,7 \text{ mUnidade}/10^6 \text{ RBC}$) em sujeitos saudáveis ($n=5$) (Fig. 4).

(2) Resultados Analíticos relativos ao Gene de Glioxalase I (Fig. 5)

Os resultados da análise do gene da glioxalase I para o Paciente A estão ilustrados na Fig. 5. Uma comparação do gene da glioxalase I do Paciente A com o de um sujeito saudável revelou que estava inserida uma A (adenina) na posição 80 do gene da glioxalase I gene do Paciente A (uma mutação pontual), resultando numa deslocação do quadro que evitava a expressão normal da glioxalase I. Isto mostra que a menor actividade da glioxalase dos eritrócitos no Paciente A mencionada na Secção (1) acima pode ser atribuída à anormalidade do gene da glioxalase I (a deslocação do quadro provocada pela mutação pontual).

(3) Medição do Teor em AGE no Soro (Fig. 6)

A Fig. 6 mostra uma comparação entre os teores em AGE no soro (as quantidades de pentosidina), do Paciente A com os de sujeitos saudáveis. Os resultados mostram que o teor em AGE no soro do Paciente A era de 0,368 nmol/mL, que era significativamente maior do que o teor em AGE no soro dos pacientes saudáveis, que era de $0,128 \pm 0,04$ nmol/mL ($n=5$). Transformou-se então o teor em AGE no Paciente A na quantidade de pentosidina por 1 mg de proteína, obtendo-se 5 pmol/mg de proteína, comprovando ser três vezes maior do valor de $1,7 \pm 0,4$ pmol/mg de proteína dos sujeitos saudáveis.

A velocidade de filtração glomerular estimada (eGFR) do Paciente A (60 anos de idade, peso: 75,5 kg, creatinina: 1,05 mg/dL) medida utilizando a fórmula MDRD era de 76,7 mL/minuto, e a taxa de depuração da creatinina estimada (eCCr) medida utilizando a fórmula de Cockcroft-Gault foi de 79,9 mL/minuto, denotando um pequeno decréscimo da função renal. No entanto, uma vez que este pequeno decréscimo na função renal não poderia ter levado ao teor acima mencionado em AGE (tais como a pentosidina), considerou-se estarem presentes outros factores para o aumento dos AGE (tais como a pentosidina), para além da diabetes e da falha renal, na esquizofrenia. Levando também em conta a deficiência na glioxalase I, o aumento do teor em AGE no soro nos pacientes esquizofrénicos pode ser atribuído a uma anormalidade da destoxificação do precursor de AGE devida a uma menor actividade de glioxalase I.

(4) Quantidade de Vitamina B₆ no Soro

Dos valores em B₆ no soro do Paciente A, os teores em piridoxamina e em piridoxina estavam nos limites de detecção ou eram inferiores a eles, tal como nos sujeitos saudáveis (o limite de detecção da piridoxamina é de 0,2 ng/mL; o limite de detecção da piridoxina é de 3,0 ng/mL). Por outro lado, o teor em piridoxal do Paciente A era de 2,8 ng/mL, que era significativamente menor do que o dos sujeitos saudáveis ($14,8 \pm 0,3$ ng/ml, n = 2). Anota-se que o valor de referência para o piridoxal nos homens é de entre 6,0 e 40,0 ng/mL. O piridoxal actua na remoção dos carbonilos no sangue. Portanto, a menor quantidade de piridoxal (vitamina B₆) no soro do paciente esquizofrénico foi considerada como sendo o resultado do consumo do piridoxal no corpo, devido à necessidade de remover os carbonilo.

Os resultados acima sugerem que o estado esquizofrénico estava associado com a tensão carbonílica atribuída à deficiência em glioxalase I. Em particular, crê-se que os pacientes esquizofrénicos apresentam uma menor actividade de glioxalase I devido a anormalidades do gene da glioxalase I, e que esta menor actividade de glioxalase I aumenta a tensão carbonílica (isto é, aumenta os AGE), provocando o esgotamento da vitamina B₆, levando ao agravamento do estado esquizofrénico. Portanto, a menor actividade de glioxalase I, o aumento da tensão carbonílica

(aumento dos AGE), e a diminuição de vitamina B₆ podem servir como índices para um diagnóstico da esquizofrenia. Para além disto, os inibidores de AGE (inibidores da formação dos AGE), bem como os agentes que capturam carbonilos tais como a vitamina B₆ e a edaravona, são considerados como eficazes na qualidade de agentes para tratar a esquizofrenia ou para melhorar o estado de esquizofrenia.

Exemplo 2: Medição do conteúdo em AGE na Pele

Determinaram-se os conteúdos em AGE na pele de sujeitos saudáveis (12 do sexo feminino e 12 do sexo masculino, no total 24 sujeitos; média de idades: 48,88 ± 3,17 anos) e de pacientes esquizofrénicos (12 do sexo feminino e 12 do sexo masculino, no total 24 sujeitos; média de idades: 48,38 ± 2,23 anos), utilizando um Leitor de AGE (fariscado pela DiagnOptics, Holanda).

A Fig. 7 mostra uma comparação entre os conteúdos em AGE na pele, dos sujeitos saudáveis em relação aos sujeitos esquizofrénicos. Os resultados mostram que os conteúdos em AGE na pele dos sujeitos esquizofrénicos eram significativamente maiores em comparação com os dos sujeitos saudáveis. As Fig. 8A e Fig. 8B mostram uma comparação entre os conteúdos em AGE na pele, entre os sujeitos saudáveis e os pacientes esquizofrénicos, consoante as suas idades. Os resultados revelaram uma correlação positiva forte entre o conteúdo em AGE e a idade

para os sujeitos saudáveis, mas não se observou uma correlação deste género para os pacientes esquizofrénicos (Fig. 8A). No entanto, tal como se ilustra na Fig. 8B, os conteúdos em AGE na pele dos pacientes esquizofrénicos tendem a ser mais elevados quando comparados com os dos sujeitos saudáveis, mesmo para os de idade superior a 50 anos, para não se mencionarem os com idades inferiores a 50 anos.

Isto mostra que, tal como se demonstrara acima no Exemplo 1, os pacientes esquizofrénicos apresentam conteúdos elevados em AGE, em comparação co sujeitos saudáveis, e que também se pode avaliar esta tendência utilizando o Leitor de AGE para determinar os conteúdos em AGE na pele.

Exemplo 3: Análise do Gene de Glyoxalase I de Pacientes Esquizofrénicos

(1) Conduziu-se uma análise do gene de gioxalase I (GLO-I) em pacientes esquizofrénicos (n=700) e em sujeitos saudáveis (n=600).

Identificou-se uma mutação provocando um desvio no quadro do gene GLO-I (uma inserção de uma única base entre as posições 79 e 80 da sequência de bases (SEQ ID NO: 1) da região codificante do gene GLO-I) por PCR-sequenciação directa recorrendo ao Blend Taq (TOYOBO Nº de

Catálogo BTQ-101S), em que se levou a cabo a PCR utilizando os iniciadores de PCR, F: 5'-GAGTTGCCTCCTTATGCG-3' (SEQ ID NO: 8) e R: 5'-AACAGATCCCCTCCACACTT-3' (SEQ ID NO: 9), nas condições envolvendo (i) 1 ciclo a 94°C durante 2 minutos; (ii) 40 ciclos a 94°C durante 30 segundos, 62,5°C durante 20 segundos, 72°C durante 30 segundos; e (iii) 1 ciclo a 72°C durante 2 minutos. Identificou-se uma mutação por substituição de base (a mutação de alanina para citosina na posição 332 da sequência de bases (SEQ ID NO: 1) da região codificante do gene GLO-I), induzindo a mutação do aminoácido (Glu→Ala) na posição 111 do GLO-I, por PCR-sequenciação directa utilizando o Blend Taq (TOYOBO Nº de Catálogo BTQ-101S), em que a PCR foi levada a cabo utilizando F: 5'-TCAGAGTGTGTGATTCTGTG-3' (SEQ ID NO: 10) e R: 5'-CATGGTGAGATGGTAAGTGT-3' (SEQ ID NO: 11), sob as condições de (i) 1 ciclo a 94°C durante 2 minutos; (ii) 40 ciclos a 94°C durante 30 segundos, 62,5°C durante 20 segundos, 72°C durante 30 segundos; e (iii) 1 ciclo a 72°C durante 2 minutos.

Os resultados revelaram uma diferença significativa sobretudo num polimorfismo de um único nucleótido (SNP) no qual Glu é substituído por Ala na posição 111 da sequência de aminoácidos (SEQ ID NO: 2) do GLO-I. Embora se tenham detectado quatro casos de indivíduos homozigóticos Ala/Ala entre os pacientes esquizofrénicos, n=700), não se observaram casos destes entre os pacientes saudáveis (n=600).

Determinaram-se as actividades da gioxalase de eritrócitos em três dos quatro pacientes esquizofrénicos homozigóticos Ala/Ala, seguindo o método descrito na Secção (1) do Exemplo 1. Os historiais de saúde e os estados destes três pacientes eram como se segue:

(a) Paciente B (internado): mulher, 50 anos, CREAT 0,57, idade de início da doença 41 anos:

Embora os delírios e as alucinações se tenham correntemente tornado menos salientes, os sintomas negativos (por exemplo, apatia, alisamento afectivo) são proeminentes.

(b) Paciente C (internado): homem, 66 anos, CREAT 0,86, idade do início da doença 15 anos:

Estão presentes sérios sintomas negativos, e não é produzido nenhuma, ou pouca, fala voluntária; o paciente limita-se a acenar sim ou não nas respostas às questões.

(c) Paciente D (ambulatório): homem, 50 anos, CREAT 0,72, idade do início da doença 19 anos:

O paciente apresenta o delírio de ser "assediado pelos vizinhos", e tem mudado de morada repetidamente.

De uma forma semelhante, determinaram-se também as actividades da gioxalase dos eritrócitos nos pacientes esquizofrénicos heterozigóticos Glu/Ala e nos homozigóticos Glu/Glu, bem como nos sujeitos saudáveis. Mostram-se os resultados na Fig. 9. Os resultados mostram que os pacientes esquizofrénicos homozigóticos Ala/Ala apresentam uma actividade da gioxalase dos eritrócitos significativamente diminuída. Além disto, expressou-se uma construção (pAcGFP-GLO1-Ala) constituída por GFP e GLO-I mutante portador de uma Ala na posição 111 da sequência de aminoácidos (SEQ ID NO: 2) da GLO-I; e expressou-se uma construção (pAcGFP-GLO1-Glu) constituída por GFP e GLO-I normal portadora de uma Glu na posição 111, ambas em células COS e de acordo com um método de rotina, e determinaram-se as actividades de GOL-1 respectivas. Em resultado, confirmou-se que a GLO-I mutante apresentava uma actividade como GLO-I significativamente diminuída em comparação com a GLO-I normal (Fig. 10).

A Fig. 11 mostra os teores de expressão de mARN da GLO-I determinados nos pacientes esquizofrénicos (quatro) homozigóticos Ala/Ala e para o Paciente A esquizofrénico do Exemplo 1 (deficiente em GLO-I devido à deslocação do quadro provocada pela mutação pontual num único alelo do gene de GLO-I (entre as posições 79 e 80 da sequência de bases da região codificante do gene de GLO-I)). Os resultados mostraram que

o teor da expressão de mARN de GLO-I no Paciente A, com deslocação do quadro, tinham diminuído em 50 %. O teor da expressão de mARN de GLO-I nos pacientes esquizofrénicos homozigóticos Ala/Ala também apresentavam uma diminuição de 20 %. Isto sugere a possibilidade de um decréscimo de 20 %, mesmo não sendo um decréscimo de 50 %, no teor da expressão de mARN de GLO-I (actividade da GLO-I) constituirá um risco de esquizofrenia.

Exemplo 4: Análise do Gene de Glioxalase I e Análise Bioquímica dos Pacientes Esquizofrénicos (Resumo)

Repartiram-se os pacientes esquizofrénicos nos do tipo desvio de quadro [n=2], do tipo homozigótico Ala/Ala [n=5], e do tipo heterozigótico Glu/Ala [n=1]; e determinaram-se para os diversos pacientes a actividade da glioxalase I ($\text{mUnidade}/10^6 \text{ RBC}$), a actividade da pentosidina ($\text{pmol}/\text{mg de proteína}$), os conteúdos em vitaminas B₆ no sangue (ng/mL) (piridoxal, piridoxamina, e piridoxina), o conteúdo em vitamina B₁₂ no sangue (pg/mL), o conteúdo em folato no sangue (ng/mL), o conteúdo em homocisteína no sangue (nmol/mL), o conteúdo em creatinina (mg/dL), e a eGFR ($\text{mL}/\text{minuto}/1,73 \text{ m}^2$). Levaram-se a cabo as determinações das diversas actividades e conteúdos consoante o método descrito no Exemplo 1, ou por um método de rotina. A título de controlo, foram igualmente feitas determinações em sujeitos saudáveis [n=7], não afectados pela esquizofrenia (do tipo homozigótico Glu/Glu).

Os resultados, incluindo se os pacientes tinham ou não diabetes, estão listados na Fig. 12.

Os resultados revelaram a tendência por parte dos pacientes esquizofrénicos de todos os tipos para manifestarem menores actividades de GLO-I e maiores teores em pentosidina (teores em AGE) em comparação com os sujeitos saudáveis. Uma vez que todos estes pacientes apresentavam valores normais para a creatinina e a eGFR, e também não eram diabéticos, o aumento dos valores de pentosidina não podia ser explicado por uma função renal diminuída, nem por hiperglicemia. Os teores maiores em pentosidina são portanto considerados como atribuíveis às actividades diminuídas da GLO-I. O paciente MZ-65, que apresentava um valor de conteúdo em pentosidina especialmente elevado, é um paciente com uma esquizofrenia severa que sofre de sintomas negativos importantes, e produz pouca ou nenhuma dicção voluntária.

Entre os pacientes esquizofrénicos, os pacientes com desvio de quadro denotavam, especialmente, uma tendência marcada para menores actividades de GLO-I, teores incrementados em pentosidina (teores em AGE), teores diminuídos em piridoxal, e conteúdos incrementados em homocisteína, em comparação com os sujeitos saudáveis. Isto sugere que os menores GLO-I contribuem para a patogénese deste tipo de paciente esquizofrénico. Isto é, os resultados analíticos acima são todos considerados

atribuíveis à diminuição de GLO-I no corpo: a menor actividade de GLO-I leva o teor em carbonilo a aumentar, e consequentemente, o teor em AGE (conteúdo em pentosidina) no corpo aumenta para diminuir a quantidade de vitamina B₆ (piridoxal) para a remoção dos AGE. Adicionalmente, uma vez que a vitamina B₆ desempenha um papel importante na formação de homocisteína, a menor quantidade de vitamina B₆ também é considerada como estando reflectida nos maiores valores de homocisteína. Portanto, a utilização destes teores bioquímicos a título de índices torna possível o diagnóstico precoce da esquizofrenia.

Exemplo de Teste 1: Efeito Inibitório dos Análogos de Edaravona sobre a formação de AGE

(1) Investigou-se o 1-(5-hidroxi-3-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)-6-metil-1,3-dihidro-3,4-furo[3,4-c]piridin-7-ol (doravante neste documento, "TM-2002") quanto à sua actividade inibidora da formação de pentosidina, que é um exemplo representativo de um AGE.

Recolheu-se plasma de pacientes de hemodiálise antes da diálise, com o consentimento dos pacientes, filtrou-se o plasma e esterilizou-se. Adicionaram-se ao plasma (450 µL) soluções de TM-2002 em sulfóxido de dimetilo (50 µL) (concentrações finais: 0,8, 2,0, e 5,0 mM), e incubaram-se as misturas durante 1 semana a 37°C. Determinaram-se os teores de pentosidina formados.

Determinou-se a pentosidina tal como se segue. Adicionou-se a cada amostra (50 µL), após a incubação, um volume igual de ácido tricloroacético a 10 %, e subsequentemente centrifugou-se a mistura a 5.000 g durante 5 minutos. Depois de se remover o sobrenadante, lavou-se a pastilha com ácido tricloroacético a 5 % (300 µL). Secou-se a pastilha sob pressão reduzida, e subsequentemente hidrolisou-se numa solução 6 N de HCl (100 µL) sob uma atmosfera de azoto durante 16 horas a 110°C. Adicionou-se então ao hidrolisado ácido NaOH 5 N (100 µL) e tampão fosfato 0,5 M (de pH 7,4) (200 µL); em seguida filtrou-se a mistura através de um filtro microporoso com poros de 0,5 µm e diluiu-se com PBS. Determinou-se a concentração em pentosidina libertada por HPLC em fase reversa utilizando um detector de fluorescência (RF-10A, da Shimadzu Corporation) (Miyata, T. et al.; Proc. Natl. Acad. Sci. USA, **93**, páginas 2353-2358, 1996). Monitorizou-se o efluente aos comprimentos de onda de excitação/emissão de 335/385 nm. Utilizou-se pentosidina sintética a título de material padrão. O limite de detecção da pentosidina era de 0,1 pmol/mg de proteína.

Avaliou-se o efeito inibitório comparando com um controlo positivo (piridoxamina (Sigma)), que se fez reagir de igual modo ao do Composto TM-2002. Também se investigaram de modo semelhante a aminoguanidina, o olmesartan, e a edaravona, quanto aos seus efeitos inibitórios. Os resultados (as quantidades de pentosidina:

nmol/mL) estão ilustrados na Fig. 13, na qual o "controlo" adiante neste documento significa um controlo negativo, utilizando simplesmente o solvente. Entende-se a partir destes resultados que o TM-2002 inibe significativamente a formação de pentosidina, em comparação com a piridoxamina utilizada a título de controlo positivo.

A Fig. 1 mostra os critérios de diagnóstico para a esquizofrenia, tal como delineados pela "Classificação Internacional das Doenças, Décima Revisão" (ICD-10) da Organização Mundial de Saúde (WHO).

A Fig. 2 mostra os critérios de diagnóstico para a esquizofrenia, tal como delineados no "Manual de Diagnóstico e Estatística, Quarta Edição" (DSM-IV) da Associação Psiquiátrica Americana (APA).

A Fig. 3 é um gráfico listando os fármacos antipsicóticos utilizados para o tratamento da esquizofrenia.

A Fig. 4 é um gráfico mostrando uma comparação entre as actividades da glioalase de eritrócitos de um paciente com uma esquizofrenia severa (n=1) e sujeitos saudáveis (n=5) (Exemplo 1).

As Figs. 5A e 5B mostram os resultados da análise do gene da glioxalase I para um paciente com esquizofrenia severa (Paciente A), em que em cada uma das figuras o Gene M e o Gene X ambos significam o gene da glioxalase I; e na Fig. 5A, o Caso 2 significa o paciente esquizofrénico (Paciente A).

A Fig. 6 é um gráfico que mostra uma comparação entre os teores em AGE no soro (as quantidades de pentosidina) entre um paciente com uma esquizofrenia severa ($n=1$) e sujeitos saudáveis ($n=5$) (Exemplo 1).

A Fig. 7 é um gráfico que mostra uma comparação entre os teores em AGE na pele, entre sujeitos saudáveis ($n=24$, homens: 12, mulheres: 12, média de idades: $48,88 \pm 3,17$ anos) e pacientes esquizofrénicos ($n=24$, homens: 12, mulheres: 12, média de idades: $48,38 \pm 2,23$ anos) (Exemplo 2).

A Fig. 8 mostra uma comparação entre os teores em AGE na pele consoante a idade (com idade inferior a 50, ou com idade superior a 50), entre sujeitos saudáveis ($n=24$) e pacientes esquizofrénicos ($n=24$) (Exemplo 2).

A Fig. 9 é um gráfico que mostra as actividades de glioxalase nos eritrócitos, determinadas para

pacientes esquizofrénicos homozigóticos Ala/Ala, pacientes esquizofrénicos heterozigóticos Glu/Ala, e homozigóticos Glu/Glu, e sujeitos saudáveis Exemplo 3).

A Fig. 10 é um gráfico que mostra as actividades de GLO-I determinadas expressando em células COS as duas construções, uma sendo a (pAcGFP-GLO1-Ala) constituída por GFP e GLO-I mutante possuindo uma Ala na posição 111; e outra sendo a (pAcGFP-GLO1-Glu), constituída por GFP e GLO-I normal portador de um Glu na posição 111 (Exemplo 3).

A Fig. 11 mostra os teores de expressão de mARN da glioxalase I, determinados para pacientes esquizofrénicos homozigóticos Ala/Ala (n=4) e para o paciente com esquizofrenia severa, Paciente A, (deficiente em glioxalase I devido a um desvio do quadro).

A Fig. 12 mostra um resumo dos resultados obtidos para a actividade da glioxalase I ($\text{mUnidade}/10^6 \text{ RBC}$), a actividade da pentosidina ($\text{pmol}/\text{mg de proteína}$), os conteúdos em vitaminas B_6 no sangue (ng/mL) (piridoxal, piridoxamina, e piridoxina), o conteúdo em vitamina B_{12} no sangue (pg/mL), e o conteúdo em folato no sangue (ng/mL), o conteúdo em homocisteína no sangue

(nmol/mL), o conteúdo em creatinina (mg/dL), e a eGFR (mL/minuto/1,73 m²), em pacientes esquizofrénicos de diversos tipos (isto é, do tipo com desvio de quadro [n=2], do tipo homozigótico Ala/Ala [n=5], do tipo heterozigótico Glu/Ala [n=1]), e de sujeitos saudáveis (de tipo homozigótico Glu/Glu) [n=7].

A Fig. 13 mostra os efeitos inibitórios da formação de pentosidina, investigados para a aminoguanidina, a piridoxamina, o olmesartan, a edaravona, e o TM2002 (Exemplo de Teste 1 (2)).

Texto Livre da Listagem de Sequências

A SEQ ID NO: 4 mostra uma sequência de bases de uma região entre as posições 1 e 200 a montante da adenina na posição 201 da sequência de bases (SEQ ID NO: 1) do gene da glicoxalase I (GLO-I), (correspondendo à posição 79 da sequência de bases (SEQ ID NO: 2) da região de codificação).

A SEQ ID NO: 5 mostra uma sequência de bases de uma região entre as posições 203 a 502 a jusante da citosina na posição 202 da sequência de bases (SEQ ID NO: 1) do gene GLO-I, (correspondendo à posição 80 da sequência de bases (SEQ ID NO: 2) da região de codificação).

A SEQ ID NO: 6 mostra uma sequência de bases de uma região entre as posições 154 e 453 a montante da adenina na posição 454 da sequência de bases (SEQ ID NO: 1) do gene GLO-I, (correspondendo à posição 332 da sequência de bases (SEQ ID NO: 2) da região de codificação).

A SEQ ID NO: 7 mostra uma sequência de bases de uma região entre as posições 455 to 754 a jusante da adenina na posição 454 da sequência de bases (SEQ ID NO: 1) do gene GLO-I (correspondendo à posição 332 da sequência de bases (SEQ ID NO: 2) da região de codificação).

A SEQ ID NO: 8 mostra uma sequência de bases de um iniciador de sentido directo utilizado numa PCT-sequenciação directa para se detectar uma mutação por inserção entre as posições 79 e 80 da sequência de bases (SEQ ID NO: 2) da região de codificação do gene GLO-I.

A SEQ ID NO: 9 mostra uma sequência de bases de um iniciador de sentido reverso utilizado numa PCT-sequenciação directa para se detectar uma mutação por inserção entre as posições 79 e 80 da sequência de bases (SEQ ID NO: 2) da região de codificação do gene GLO-I.

A SEQ ID No. 10 mostra uma sequência de bases de um iniciador de sentido directo utilizado numa PCT-sequenciação directa para se detectar uma substituição de base na posição 332 da sequência de bases (SEQ ID NO: 2) da região de codificação do gene GLO-I.

A SEQ ID NO: 11 mostra uma sequência de bases de um iniciador de sentido reverso utilizado numa PCT-sequenciação directa para se detectar uma mutação por substituição de base na posição 332 da sequência de bases (SEQ ID NO: 2) da região de codificação do gene GLO-I.

LISTAGEM DE SEQUÊNCIAS

<110> TOKAI UNIVERSITY EDUCATIONAL SYSTEM
<110> TOKYO METROPOLITAN ORGANIZATION FOR MEDICAL
RESEARCH
110> RENASCIENCE CO., LTD.
<120> Teste e tratamento da Esquizofrenia
<130> P08-91
<150> JP 2007-214047
<151> 2007-08-20
<160> 11
<170> Patente na versão 3.3
<210> 1
<211> 2071
<212> ADN
<213> *Homo sapiens*
<220> 1
<221> CDS
<222> (123)..(674)
<400> 1

agcggcttcc	cgtcccgccc	gccatcgccgc	cattcttagt	taaggcggca	cagggccgag	60
gcgttagtgt	ggtagactct	ccgttccctt	ggtcccgctg	tctgtgatac	tgcagcgcag	120
ccatggcaga	accgcagccc	ccgtccggcg	gcctcaegg	cgaggccgc	ctcaggctgt	180
gctccgacgc	ggacccccagt	accaaggatt	ttcttattgca	gcagaccatg	ctacgagtga	240
aggatctaa	gaagtcactg	gattttata	ctagagttct	tggaatgacg	ctaattccaaa	300
aatgtattt	tccattatg	aagttttcac	tctacttctt	ggcttatgag	gataaaaaatg	360
acatcccaa	agaaaaaagat	gaaaaaaatag	cctggccgt	ctccagaaaa	gctacactg	420
agctgacaca	caattggggc	actgaagatg	atgagaccca	gagttaccac	aatggcaatt	480
cagaccctcg	aggattcggt	catattggaa	ttgctgttcc	tgtatgtatac	agtgcgttga	540
aaaggttga	agaaactggga	gtccaaatttg	tgaagaaacc	tgtatgtgtt	aaaatgaaaag	600
gcctggcatt	tattttcaat	cctgtatgtt	actggattga	aattttgtat	cctaacaaaa	660
tggcaaccc	aatgttagtgc	tggagaatt	ctcccttgc	atttcagaag	aaaggaaaaca	720
atgtgattca	agatattttac	ataccagaag	catctaggac	tgtatgtatca	ctgtcccgat	780
tcaaattatt	cttcagtc	tttcccttc	ctatattcag	tgttcccttt	cacctaactg	840
ttcagtatt	ctgggtttca	agcagtgttt	tatctcatgt	ccttgaatat	agttgtgtaa	900
ctttatattt	tagtaataa	tttagaaacagt	tcccttcaga	ggctgcattt	gccttcttct	960
gccaccaaa	tattacttc	tcctcaaatc	gccttgcatt	catcattttt	aaaaaaaaat	1020
taacatgtt	ttgtttagt	tatcttctgg	ggtttcaatt	cctcagaaac	aactttttc	1080
acaacggaaa	ggaaagaaca	ctagtgttt	ttcgtttaaag	tacaaatgt	ttattttaca	1140
aaagagttag	tacttttgc	agcaattcaa	atcatgctga	caaggatact	gatagaaaaaa	1200
gtgatttctt	tttatttataa	agtagattta	aagtcaagg	actaacctt	tttatttggg	1260
aaaggggagg	aggaaaggaaa	tgatgttgc	cccgacacgt	gggtcttagct	gcaactttat	1320
ctcattat	actcccgat	gtcatgttag	aaagaaagca	ggctaggcat	gtgaatcac	1380
tttcatgtat	tattttatgg	ttaagagg	catcaatc	ctcaactcaa	gatttcataaa	1440
tcatttttag	tattttatgg	gtgcctcaaa	gttgcgttac	ctcacaatac	ctccactgtt	1500
ttcctgttgt	aaaaaccc	agtgcgtttt	accattgtgc	tcttgcctt	ttggctggag	1560
taccgttgt	aggaggtaaa	cactagaatg	cttttagtaca	aaactgcct	agggacacct	1620
ggtgatctt	acacaaatgt	tgtttatatt	tcttcataaag	agtcttccct	atcccaagg	1680
cttcatgtat	ccatgttgc	tatgtatataa	attatgttca	gtgataactt	agttatcaga	1740
aatcagtc	gtgtcttcc	ccggccatgt	tccatgttgc	ttagttttt	aaaatcaaaag	1800
tgattttgc	aatctctaat	ggctcagaaa	ataaaaaacat	ccagtttgc	gtgactata	1860
tttagatttgc	tctagactct	agtggaaagac	ctttggaaag	gccatgc	ccgtgcgttgc	1920
actgctagaa	gcactttatg	tttcctttt	gggtgaaatg	gatttgcgt	agtgcgtttaa	1980
acaaatagca	atactttatag	actgaaataa	aatgaaactt	caaataagac	tatgtttat	2040
ttgtaaaaaa	aaaaaaaaaa	aaaaaaaaaa	a			2071

<210> 2

<211> 552

<212> ADN

<213> *Homo sapiens*

<400> 2

atggcagaac	cgcagcccc	gtccggccgc	ctcacggacg	aggccgcct	cagttgtgc	60
tccgacgcgg	accccgat	caaggatttt	ctattgcgc	agaccatgt	acgagtgaag	120
gatcctaaga	agtcaactg	tttttatact	agatgttctt	aatgtgacgt	aatccaaaaa	180
tgtgttttc	ccattatgaa	gttttactc	tacttcttgc	tttatgtgaa	taaaaatgac	240
atccctaaag	aaaaagatga	aaaaatagcc	ttggcgctct	ccagaaaac	tacacttgc	300
ctgacacaca	attggggc	tgaatgtat	gagacccaga	gttaccacaa	tggcaattca	360
gaccctcgag	gattcgg	tattttat	gtgttgcctt	atgtatatac	tgcttgcgtt	420
aggtttgc	aacttgg	gttgcgtt	aaagaaac	tgtatgtt	aatgaaaggc	480
ctggcattt	ttcaagatc	tgtatgttgc	tggattgaaa	ttttgtatcc	taacaaaatg	540
gcaaccc	tttgc					552

<210> 3

<211> 184

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 3

```

Met Ala Glu Pro Gln Pro Pro Ser Gly Gly Leu Thr Asp Glu Ala Ala
1 5 10 15
Leu Ser Cys Cys Ser Asp Ala Asp Pro Ser Thr Lys Asp Phe Leu Leu
20 25 30
Gln Gln Thr Met Leu Arg Val Lys Asp Pro Lys Lys Ser Leu Asp Phe
35 . 40 45
Tyr Thr Arg Val Leu Gly Met Thr Leu Ile Gln Lys Cys Asp Phe Pro
50 55 60
Ile Met Lys Phe Ser Leu Tyr Phe Leu Ala Tyr Glu Asp Lys Asn Asp
65 70 75 80
Ile Pro Lys Glu Lys Asp Glu Lys Ile Ala Trp Ala Leu Ser Arg Lys
85 90 95
Ala Thr Leu Glu Leu Thr His Asn Trp Gly Thr Glu Asp Asp Glu Thr
100 105 110
Gln Ser Tyr His Asn Gly Asn Ser Asp Pro Arg Gly Phe Gly His Ile
115 120 125
Gly Ile Ala Val Pro Asp Val Tyr Ser Ala Cys Lys Arg Phe Glu Glu
130 135 140
Leu Gly Val Lys Phe Val Lys Lys Pro Asp Asp Gly Lys Met Lys Gly
145 150 155 160
Leu Ala Phe Ile Gln Asp Pro Asp Gly Tyr Trp Ile Glu Ile Leu Asn
165 170 175
Pro Asn Lys Met Ala Thr Leu Met
180

```

<210> 4

<211> 200

<212> ADN

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Sequência a montante (1-200) da adenina na
posição 201 da sequência de bases do gene da
Glyoxalase I (SEQ:No.1)

<400> 4

<210> 5

<211> 300

<212> ADN

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Sequência a jusante (203-502) da citosina na posição 202 da sequência de bases do gene de Glioxalase I (SEQ:No.1)

<400> 5

```
caaggattt ctattgcagc agaccatgct acgagtgaag gatcctaaga agtcactggA@A@60
ttttatact agtgtcttg gaatgacgct aatccaaaaa tgtgattttc ccattatgaa 120
gtttcaactc tacttcttgg cttatgagga taaaaatgac atccctaaag aaaaagatga 180
aaaaatagcc tggcgctct ccagaaaagc tacacttgag ctgacacaca attggggcac 240
tgaatgtat gagacctaga gttaccacaa tggcaattca gaccctcgag gattcggtca 300
```

<210> 6

<211> 300

<212> ADN

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Sequência a montante (154-453) da adenina na posição 454 da sequência de bases do gene da Glioxalase I (SEQ:No.1)

<400> 6

```
tcacggacga ggccgccctc agttgctgct ccgacgcgga ccccagtacc aaggatttc 60
tattgcagca gaccatgcta cgagtgaagg atcctaagaa gtcactggat ttttatacta 120
gagttcttgg aatgacgcta atccaaaaat gtgattttcc cattatgaaat ttttcactct 180
acttcttggc ttatgaggat taaaaatgaca tccctaaaga aaaagatgaa aaaatagcc 240
ggcgctctc cagaaaagct acacttgagc tgacacacaa ttggggcact gaagatgtg 300
```

<210> 7

<211> 300

<212> ADN

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Sequência a jusante (455-754) da adenina na

posição 454 da sequência de bases do gene da Glioxalase I (SEQ:No.1)

<400> 7

```
gacccagagt taccacaatg gcaattcaga ccctcgagga ttccggtcata ttggaaattgc 60
tggccctgtat gtatacagtg ctgtaaaaag gtttgaagaa ctggggagtca aattttgtgaa 120
gaaacctgtat gatggtaaaa tgaaaggcct ggcattttt caagatcctg atggctactg 180
gattgaaattt ttgaatccta aaaaaatggc aaccttaatgt tagtgctgtg agaatttctcc 240
ttttagattt cagaagaaag gaaacaatgt gattcaagat atttacatac cagaagcatc 300
```

<210> 8

<211> 20

<212> ADN

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Iniciador de sentido directo para PCR-sequenciação directa

<400> 8

```
gagtttgcct cctttatgctc 20
```

<210> 9

<211> 20

<212> ADN

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Iniciador reverso para PCR-sequenciação directa

<400> 9

```
aacagatccc ctccacactt 20
```

<210> 10

<211> 20

<212> ADN

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Iniciador directo para PCR-sequenciação directa

<400> 10

tcagagtgtg tgatttcgtg 20

<210> 11

<211> 20

<212> ADN

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Iniciador inverso para PCR-sequenciação directa

<400> 11

catggtgaga tggtaagtgt 20

Lisboa, 20 de Outubro de 2014.

REIVINDICAÇÕES

1. Piridoxamina ou um seu sal aceitável do ponto de vista farmacêutico para utilização na melhoria ou no tratamento de um paciente com esquizofrenia.

2. Piridoxamina ou um seu sal aceitável do ponto de vista farmacêutico para a utilização consoante a reivindicação 1, em que a esquizofrenia seja provocada por tensão carbonílica.

3. Piridoxamina ou um seu sal aceitável do ponto de vista farmacêutico para a utilização consoante a reivindicação 1 ou a 2, em que a melhoria da esquizofrenia ou o tratamento de um paciente esquizofrénico sejam devidos à eliminação da tensão carbonílica no paciente esquizofrénico.

4. Piridoxamina ou um seu sal aceitável do ponto de vista farmacêutico para a utilização consoante a revindicação 2 ou a 3, em que a tensão carbonílica seja provocada por uma anormalidade do gene de gioxalase I.

5. Piridoxamina ou um seu sal aceitável do ponto de vista farmacêutico para a utilização consoante qualquer uma das reivindicações 1 a 4, que sejam

administrados a um paciente com esquizofrenia pela via oral, pela via endovenosa, pela via intramuscular, pela via intradérmica, pela via subcutânea, pela via intraperitoneal, ou pela via intra-rectal.

Lisboa, 20 de Outubro de 2014.

Fig. 1

Critérios de Diagnóstico para a Esquizofrenia tal como Delineados no “Classificação Internacional de Doenças, Décima Revisão” (CID-10)
<ul style="list-style-type: none">a) Eco de pensamento, inserção ou bloqueio de pensamento ou irradiação de pensamento;b) Delírios de controlo, influência ou passividade, claramente relacionados com movimentos do corpo ou de membros ou pensamentos, accções ou sensações específicos; percepção delirante;c) Vozes alucinatórias fazendo um comentário contínuo sobre o comportamento do paciente ou discutindo o paciente entre si, ou outros tipos de vozes alucinatórias vindas de alguma parte do corpo;d) Delírios persistentes de outros tipos, que sejam culturalmente inapropriados e completamente impossíveis, tais como de natureza religiosa ou política, de poderes e capacidades sobre-humanos (por exemplo, ser capaz de controlar o clima ou de entrar em comunicação com seres alienígenas);e) Alucinações persistentes em qualquer modalidade, quando acompanhadas por delírios que podem ser fugazes ou meio formados e sem conteúdo afectivo claro ou quando acompanhadas por ideias supervalorizadas persistentes, ou que ocorram quotidianamente durante semanas ou meses a fio;f) Neologismos ou quebras ou interpolações no decurso do pensamento, resultando em incoerência ou irrelevância na expressão verbal;g) Comportamento catatônico, tal como excitação, postura inadequada ou flexibilidade cerosa, negativismo, mutismo e estupor;h) Sintomas "negativos" tais como apatia marcante, escassez de fala e embotamento ou incongruência de respostas emocionais; deve ser claro que estas não são devidas a depressão nem a medicação neuroléptica;i) Uma alteração significativa e consistente na qualidade global de alguns aspectos do comportamento pessoal, manifestados como perda de interesse, falta de objectivos, falta de actividade, uma atitude absorvida em si próprio, e uma exclusão social.

Linhos Orientadoras de Diagnóstico

As necessidades normais para um diagnóstico da esquizofrenia são que tenha estado muito claramente presente durante a maior parte do tempo ao longo de 1 mês ou mais, no mínimo um sintoma muito claro (e em geral dois ou mais se não forem muito claros) pertencendo a um dos grupos listados como (a) a (d) acima, ou sintomas de pelo menos dois dos grupos listados referidos como (e) a (h) acima.

Fig. 2

Critérios de Diagnóstico para a Esquizofrenia tal como Delineados no DSM-IV

A. Sintomas Característicos: Pelo menos dois dos seguintes, cada um deles presente durante uma parte significativa do tempo ao longo de um período de um mês (ou menos, caso tratado com êxito):

- (1) delírios
- 2)) alucinações
- (3) fala desorganizada (por exemplo descarrilamento frequente ou incoerência)
- (4) comportamento totalmente desorganizado ou catatónico
- (5) sintomas negativos, ou seja, embotamento afectivo, falta de lógica ou falta de vontade

(Nota: Só é necessário um sintoma do Critério A quando os delírios forem bizarros ou as alucinações consistam numa voz que mantém um comentário sobre o comportamento ou os pensamentos da pessoa ou em duas ou mais vozes conversando uma com a outra).

B. Disfunção Ocupacional/Social: Durante um período de tempo significativo, desde o início da perturbação, uma ou mais áreas principais de funcionamento tais como o trabalho, as relações interpessoais ou os cuidados com a própria pessoa encontram-se significativamente abaixo do nível que atingiam antes do início (ou quando o início ocorre na infância ou na adolescência, um fracasso em atingir o nível esperado de desempenho interpessoal, académico ou ocupacional).

C. Duração: Sinais contínuos da perturbação persistem no mínimo durante seis meses. Este período de seis meses deve incluir pelo menos um mês com os sintomas (ou menos caso sejam tratados com sucesso) que satisfazem o critério A (ou seja, sintomas da fase activa) e podem incluir períodos prodrómicos ou residuais. Durante esses períodos prodrómicos ou residuais, os sinais da perturbação podem ser manifestados apenas por sintomas negativos ou pela presença de dois ou mais sintomas listados no Critério A numa forma atenuada (por exemplo, crenças estranhas, experiências de percepção não habituais).

D. Exclusão de Patologia Esquizoafectiva e de Patologias do Comportamento: excluem-se a Patologia Esquizoafectiva e a Patologia do Comportamento com Características Psicóticas quando:

- (1) não tiver ocorrido nenhum Episódio Depressivo Maior, Episódio Maníaco, ou Episódio Misto ao mesmo tempo que os sintomas da fase activa; ou
- (2) caso hajam ocorrido episódios do comportamento ao mesmo tempo que os sintomas da fase active, a sua duração total tenha sido breve em relação às dos períodos active e residual.

E. Exclusão de substâncias/Estado geral de saúde: A perturbação não seja devida a efeitos fisiológicos directos de uma substância (por exemplo abuso de uma droga, uma medicação) ou a um estado de saúde geral.

F. Relacionamento com uma Patologia Global do Desenvolvimento: Se houver um historial de Patologia Autística ou de outra Patologia Global do Desenvolvimento, o diagnóstico adicional de Esquizofrenia só é estabelecido caso também estejam presentes delírios ou alucinações proeminentes durante pelo menos um mês (ou menos, caso o tratamento tenha tido êxito).

Fig. 3

Agente terapêutico para a Esquizofrenia

Nome do Fármaco	Volume (mg/dia)
Fármacos Antipsicóticos Típicos (Convencionais)	
Butirofenonas	
Haloperidol	0,75 - 6
Pipamperona	50 - 600
Espiperona	0,45 - 4,5
Moperona	10 - 30
Pimozido	1 - 9
Timiperona	0,5 - 12
Bromperidol	3 - 36
Fenotiazinas	
Clorpromazina	30 - 450
Levopromazina	25 - 200
Tioridazina	30 - 400
Propericiazina	10 - 60
Perfenazina	6 - 48
Flufenazina	0,25 - 10
Proclorperazina	15 - 45
Trifluoroperazina	5 - 30
Benzamidas	
Sulpirido	150 - 600
Sultoprido	300 - 1800
Nemonaprido	9 - 60
Tiepinas	
Zotepina	75 - 750
Indoles	
Oxipertina	40 - 300
Iminodibenzilos	
Carpipramina	75 - 225
Clozaprina	30 - 150
Mosapramina	30 - 300
Fármacos Antipsicóticos Atípicos	
SDA	
Risperidona	2 - 8
Perospirona	12 - 48
Dibenzotiazepinas	
Quetiapina	50 - 750
MARTA	
Olanzapina	5 - 20

Fig. 4

Actividade da glioxalase I mU/milhão
de células vermelhas do sangue

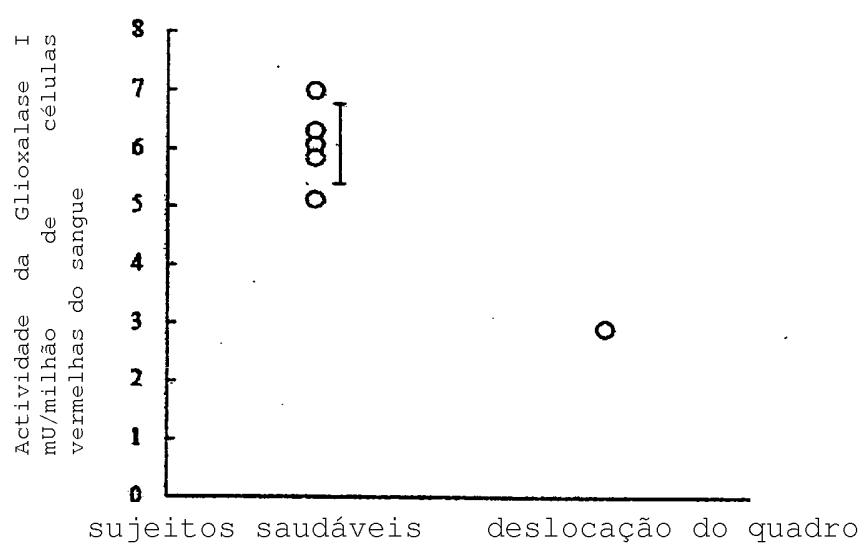
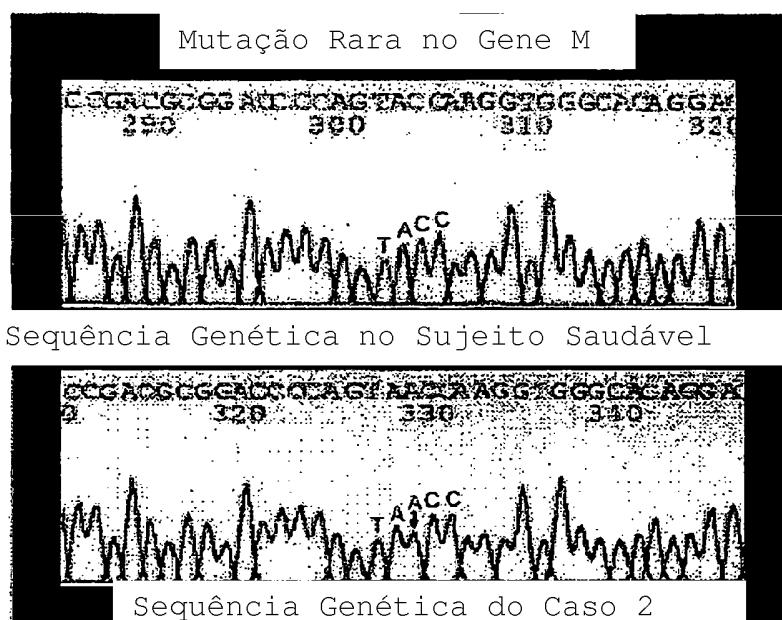


Fig. 5

A



B

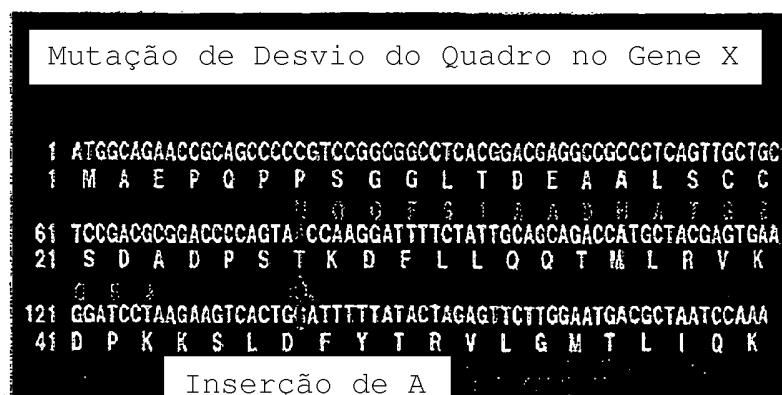


Fig. 6

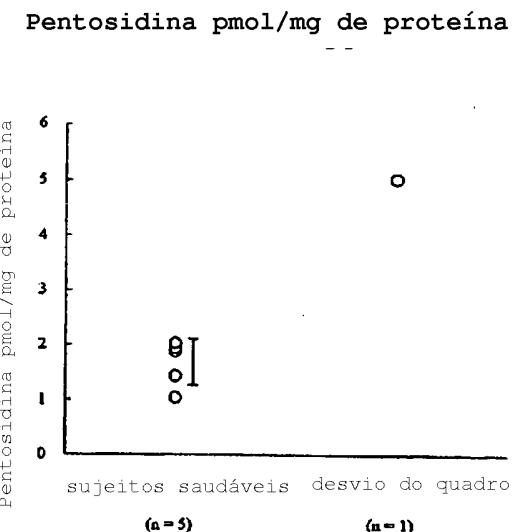


Fig. 7

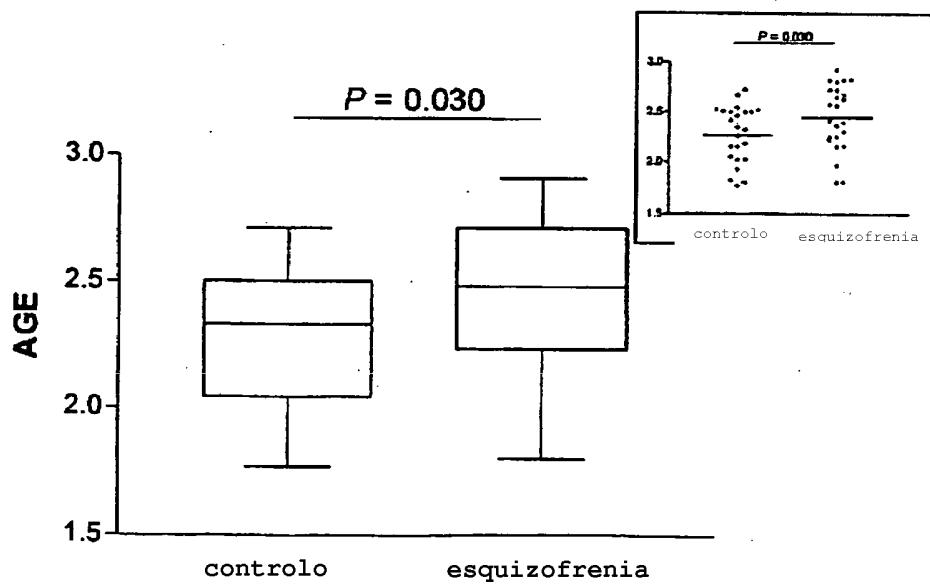
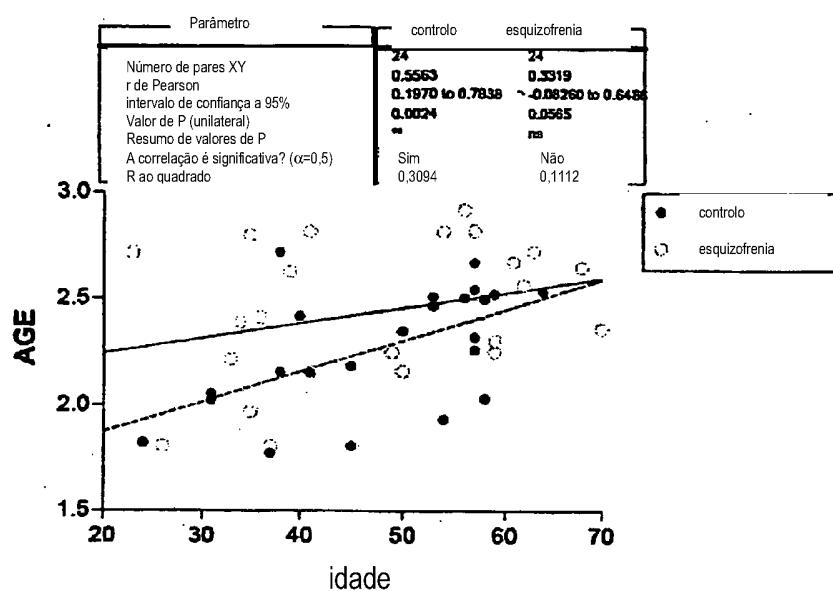


Fig. 8

A



B

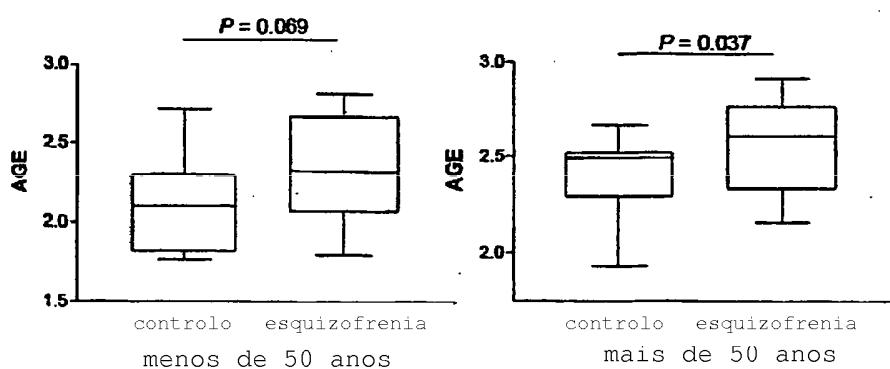


Fig. 9

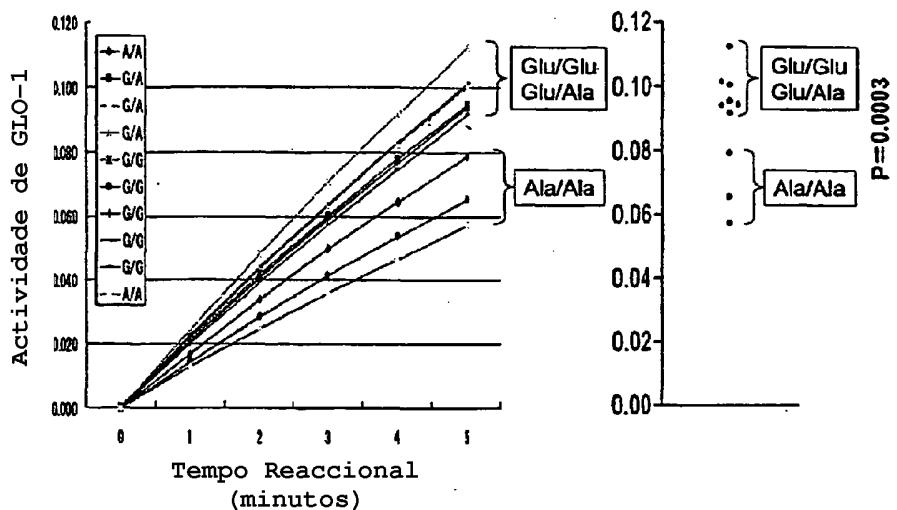


Fig. 10

10 µg de lisado celular + 10 µL de agarose anti-GFP

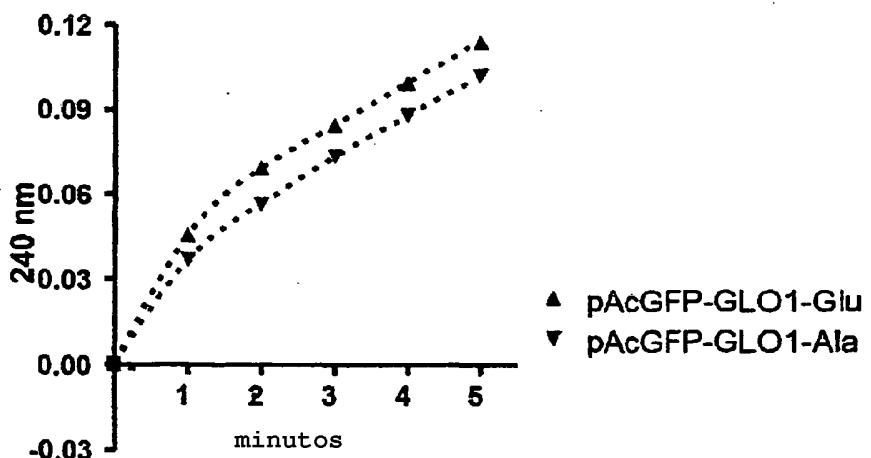


Fig. 11

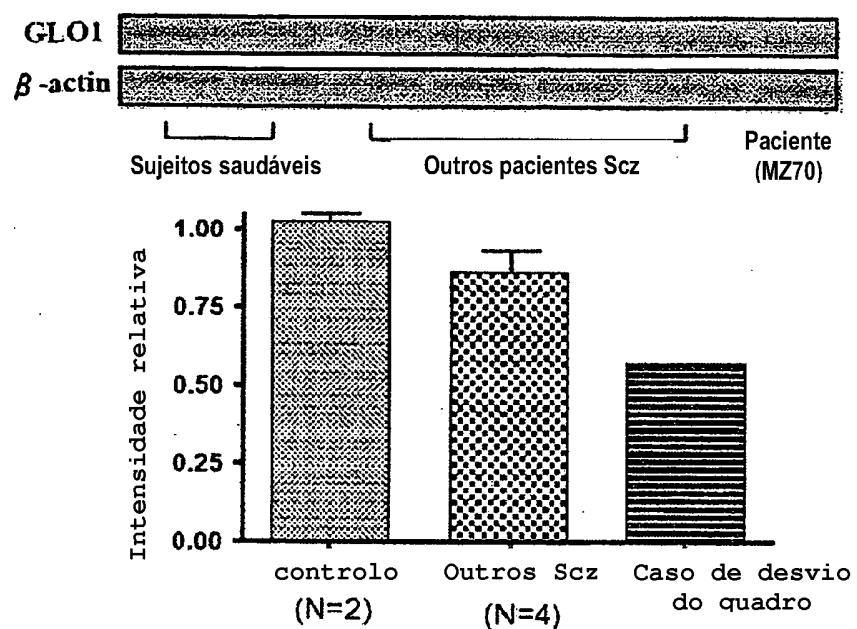


Fig. 12

Grupo	Nome	Idade	Sexo			Vitamina B ₆	M 3,0 ou F 3,0 ou menos	180-914 mais	3,1 ou mais	3,7-13,5	M 0,61-1,04 F 0,47-0,79s	eGFR mL/minuto /1,73m ²	Diabético ou não	
				M 0,400 F 4,0-19,0	M 0,6 ou menos F 0,6 ou menos									
Caso de Desvio do Quadro	MZ-70	60	Masculino	2,8	45	5,4	2,8	0,2 ou menos	3,0 ou menos	442	2,9	26,5	1,05	53,4
	NP-50	60	Feminino	3,0	48	3,2	2,0 ou menos	0,2 ou menos	3,0 ou menos	327	5,9	15,4	0,82	52,7
	média			2,9	47	4,3	2,5			385	4,4	21,0	0,9	53,1
	D.P.			0,1	2,3	1,6	0,5			81	2,1	7,8	0,2	0,5
Tipo Ala/Ala	TZ-61	50	Feminino	4,3	69	4,2	7,5	0,2 ou menos	3,0 ou menos			10,5	0,57	63,2
	MZ-65	66	Masculino	4,2	68	10,4	7,3	0,2 ou menos	3,0 ou menos			9,9	0,88	65,9
	MZ-68	50	Masculino	4,3	69	3,2	3,6	0,2 ou menos	3,0 ou menos			23,7	0,72	85,6
	NP-65	72	Feminino	4,9	79	2,4	15,6	0,2 ou menos	3,0 ou menos	391	2,4	15,1	0,57	77,3
	NP-300	62	Masculino	4,5	73	2,5	9	0,2 ou menos	3,0 ou menos	349	6,0	46,9	0,67	92,3
	média			4,4	72	4,5	8,6			370	4,2	21,2	0,7	80,9
	D.P.			0,3	5	3,4	4,4			30	2,5	15,4	0,1	9,9
Tipo Glu/Ala	MZ-179	63	Masculino	5,3	85	2,2	5,8	0,2 ou menos	3,0 ou menos	419	3,3	77,9	0,75	77,9
	média													
	D.P.													
	IT	45	Masculino	5,9		1,9	14,8	0,2 ou menos	3,0 ou menos			12,6		-
	HÁ	58	Masculino	5,9		2,0						8,9	0,88	65,9
	YU	51	Feminino	6,8		1,8	14,1	0,2 ou menos	3,0 ou menos	330	5,7	9,8	0,76	59,5
	TA	29	Masculino	5,7		1,2	5,5	0,2 ou menos	3,0 ou menos	5,5	4,1	13,7	0,90	73,9
	IZ	43	Feminino	6,0		1,5				9,2	8,8	0,60	80,8	-

	KA	Masculino	7,0	2,0		menos				
W	28	Masculino	6,2	1,0	7,2	0,2 ou menos	3,0 ou menos	7,2	6,3	11,6
	média		6,2	1,6	10,4			10,4	2,6	0,800,8
	D.P.	0,5	0,4	4,7				4,7	2,0	85,3

§ Calculada com base em 10 % do hematócrito sendo $0,8 \times 10^8$

Fig. 13

