



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

(21) BR 10 2013 017626-5 A2

(22) Data de Depósito: 14/06/2013

(43) Data da Publicação: 10/02/2015
(RPI 2301)



* B R 1 0 2 0 1 3 0 1 7 6 2 6 A 2 *

(54) Título: BIOCONJUGADOS NÃO AGLOMERANTES **(57) Resumo:**
DE AMILINOMIMÉTICOS COM POLIETILENOGLICOL,
USO DE BIOCONJUGADOS NÃO AGLOMERANTES
DE AMILINOMIMÉTICOS COM POLIETILENOGLICOL,
COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS DE BAIXA
TOXICIDADE, ADJUVANTE PARA A PREVENÇÃO OU
TRATAMENTO DAS DOENÇAS, MEDICAMENTO,
MÉTODO DE TRATAMENTO OU PREVENÇÃO DE
DOENÇAS.

(51) Int.Cl.: A61K38/22; A61K47/48; C07K14/575;
C07K1/113; A61P3/10; A61P5/48; A61P5/50; A61P9/10;
A61P25/28

(73) Titular(es): UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO
DE JANEIRO

(72) Inventor(es): BRUNO MELO VIEIRA GONÇALVES
FERREIRA, LUIS MAURICIO TRAMBAIOLI DA ROCHA
E LIMA, LUIZ HENRIQUE GUERREIRO ROSADO,
MARIANA FERNANDES DE AVILA NETTO GUTERRES

BIOCONJUGADOS NÃO AGLOMERANTES DE AMILINOMIMÉTICOS COM
POLIETILENOGLICOL, USO DE BIOCONJUGADOS NÃO AGLOMERANTES DE
AMILINOMIMÉTICOS COM POLIETILENOGLICOL, COMPOSIÇÕES
FARMACÊUTICAS DE BAIXA TOXICIDADE, ADJUVANTE PARA A PREVENÇÃO OU
5 TRATAMENTO DAS DOENÇAS, MEDICAMENTO, MÉTODO DE TRATAMENTO OU
PREVENÇÃO DE DOENÇAS

A presente invenção, dentro de sua generalidade, refere-se a novos
bioconjugados não aglomerantes de amilnomiméticos com polietilenoglicol e
sua utilização principalmente em tratamentos de doenças associadas à
10 deposição ou acúmulo amilóide extracelular, o que favorece a disfunção ou
falha de órgãos sistêmicos como o pâncreas.

De forma particular, mas sem excluir qualquer outra, a invenção refere-
se a bioconjugados de amilina humana, natural ou sintetizada, e
polietilenoglicol, e seu uso no tratamento de diabetes, no que tange efeitos
15 tóxicos provenientes do acúmulo de amilina oligomérica sobre a superfície das
membranas das células beta pancreáticas. Preservar estas células, já
deterioradas em pacientes com diabetes, particularmente do tipo II, é portanto
um benefício a ser atingido.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

20 Amilina (polipeptídeo amilóide das ilhotas de Langerhans) é um segundo
hormônio de células beta pancreáticas, co-secretado com insulina em resposta
à alimentação, e complementa os efeitos da insulina no controle da glicose pós-

prandial. É um peptídeo com 37 aminoácidos, co-secretado com insulina numa proporção insulina:amilina de 100:1.

A atividade benéfica da amilina em relação a diabetes e obesidade é conhecida: redução da ingestão de alimentos, levando à diminuição do peso corporal, esvaziamento gástrico mais lento, suavização dos perfis de glicose com picos pós-prandial e redução da produção excessiva de glucagon nos pacientes diabéticos.

Pacientes com diabetes tipo 1 praticamente não tem liberação natural de amilina e pacientes com diabetes tipo 2 têm níveis mais baixos do que nos indivíduos saudáveis.

As propriedades físico-químicas da amilina humana fazem com que sua utilização como ativo farmacêutico seja problemática. O fato da amilina humana ter solubilidade limitada em meio aquoso levou ao desenvolvimento de um composto amilinomimético mais solúvel, chamado pramlintide, em que três dos 37 aminoácidos foram substituídos por prolina. Existe um produto comercial correspondente, Symlin®.

Apesar de melhorar o aspecto de solubilidade em relação à amilina humana, pramlintide é mais próximo da amilina murina, e não tem boa estabilidade em soluções de pH neutro, portanto o produto Symlin é fornecido em uma solução ácida. Esse produto deve ser administrado por injeções subcutâneas logo antes das refeições, buscando simular os níveis de amilina pós-prandial. Como a meia vida do pramlintide é muito curta, entre 1h e

1,5hoas, comparado como perfil de liberação natural da amilina humana de 3 a 6 horas, tais injeções de pramlintide aumentam a concentração de amilina na corrente sanguínea sob forma de picos, sem conseguir restaurar os níveis basais de amilina em jejum. Verifique-se ainda que na literatura científica pramlintide já foi associado a aumento do risco associado a hipoglicemia severa induzida por insulina, apresentando ainda efeitos adversos como náusea, vômito, anorexia e fadiga.

Não parece ter sido abordado na literatura técnica uma solução à tendência que têm a amilina humana, a amilina murina e aparentemente os aminomiméticos de se aglomerarem, depositando-se sobre a membrana das células beta pancreáticas, causando efeitos deletérios.

Sem que a presente invenção esteja vinculada a qualquer teoria, há indicações que o colesterol da membrana plasmática das células beta interfere na formação de amilina oligomérica, mas não age sobre a amilina monomérica. Ausência ou diminuição de colesterol presente na membrana plasmática – aspecto típico da diabetes - inibe a formação/internalização dos oligômeros de amilina, favorecendo seu acúmulo extracelular, potencializando a citotoxicidade da amilina nesse estado, dita citotoxicidade que resulta na apoptose ou destruição das células beta. Já a internalização celular da amilina monomérica independe do teor de colesterol na membrana plasmática.

Em resumo, uma série de estudos vincula a polimerização e deposição de amilina – portanto gerando toxicidade - na superfície das

membranas plasmáticas das células beta tanto com ausência ou menor presença de colesterol quanto com a maior severidade do diabetes mellitus tipo 2.

Até o presente não há medicamentos ou ativos conhecidos para controle de glicemia que inibam a agregação de amilina ou de amilnomiméticos.

A presente invenção, portanto, tem isso como grande objetivo, conjugando amilina humana com polietilenoglicol, favorecendo a inibição da agregação extracelular, sem induzir a toxicidade relacionada com a formação de oligômeros e clusters de amilina humana.

Entenda-se no texto que segue que (1) a menção a bioconjugados de amilina com polietilenoglicol é representativa também de bioconjugados de amilnomiméticos com polietilenoglicol, (2) o termo “amilnomiméticos” por facilidade de exposição inclui, para efeitos deste documento, também a amilina humana, natural ou sintetizada, (3) a menção a diabetes e diabéticos é representativa também de outras doenças e distúrbios direta ou indiretamente causados pela aglomeração e deposição de amilnomiméticos.

É importante destacar que o uso dos bioconjugados da invenção, particularmente no caso de bioconjugados de amilina humana, apresenta vários benefícios, particularmente voltados à obtenção de maior estabilidade ao organismo do diabético, como muito recomendados pelos médicos sobre as características desejadas de medicamentos dessa natureza:

- maior meia vida, se comparado com pramlintide, permitindo portanto maior concentração no sangue, com perfil mais próximo do natural;
 - menos doses ou menor número de injeções para mimetizar o efeito da amilina natural
- 5
- melhor controle de glicemia
 - redução de náusea
 - menor ansiedade ligada à alimentação
 - menor velocidade de passagem dos alimentos do estômago para o intestino
 - maior solubilidade que amilina humana
- 10
- maior velocidade de eliminação de glucagon, portanto colaborando mais eficazmente com a ação da insulina.

DESCRIÇÃO DA INVENÇÃO

A invenção, em sua generalidade, visa compostos químicos que buscam evitar a toxicidade típica que causam a amilina humana e compostos amilnomiméticos, por diminuir ou evitar aglomeração (também mencionado na literatura como polimerização), depósito e fibrilação sobre as células beta pancreáticas e, por consequência, evitando efeitos deletérios que apoptose ou destruição das ditas células beta pancreáticas causam sobre o organismo humano.

20

Dentro de um primeiro aspecto, a invenção relaciona-se a novos bioconjugados não aglomerantes de amilnomiméticos com polietileno glicol, caracterizado pelo fato do dito conjugado conter ao menos uma unidade de

polietileno glicol (portanto pode-se obter um composto monobioconjugado ou policonjugado) covalentemente ligado aos dois átomos de nitrogênio oriundos dos grupamentos de amina alfa e épsilon (cadeia lateral) do resíduo de lisina 1 da cadeia polipeptídica da amilina.

5 São portanto objetos da invenção bioconjugados não aglomerantes de amilinomiméticos de formula I



em que

R1 representa metoxipolietilenoglicol de massas molares médias variadas

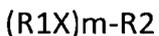
10 R2 representa amilina ou compostos amilinomiméticos

X representa NH ou O

m representa o número de unidades de polímero MPEG (R1) conjugados a compostos amilinomiméticos R2 obtidos a partir da conjugação de mPEG-succinimidil compostos amilinomiméticos e amilinomiméticos desprovidos da

15 Lys1 (des-Lys1), através de uma ligação amida ou éster por reação com grupamentos funcionais amina primária ou hidroxila;

e compostos de fórmula II:



em que

20 R1 representa metoxipolietilenoglicol de massas molares médias variadas

R2 representa amilina ou compostos amilinomiméticos

X representa NH ou O

m representa o número de unidades de polímero mPEG (R1) conjugados a compostos amilnomiméticos R2, obtidos a partir da conjugação de mPEG-aldeído com compostos amilnomiméticos.

A menção a compostos amilnomiméticos nos bioconjugados conforme a invenção engloba derivados ativos dos ditos amilnomiméticos tais como sais, isômeros, hidratos, solvatos, pró-drogas, metabólitos, polimorfos e isósteres.

É ainda importante lembrar que a menção a amilnomiméticos, para fins deste texto, inclui a própria amilina humana, natural ou sintetizada.

Dentro de outro aspecto, a invenção relaciona-se ao uso de novos bioconjugados não aglomerantes de amilnomiméticos com polietilenoglicol, na prevenção e tratamento de doenças ou disfunções causadas ou favorecidas pela deposição ou acúmulo amilóide, levando a disfunção ou falha de órgãos sistêmicos (i.e. órgãos ou tecidos fora do sistema nervoso central), tais como hiperglicemia, diabetes, baixa tolerância a glicose ou metabolismo deficiente de glicose, obesidade, síndrome metabólica, e distúrbios de alimentação e indiretamente sobre problemas e doenças vasculares resultantes do aumento de pressão arterial, por exemplo aterosclerose, enfarte do miocárdio, derrame, doença coronária do coração, doenças cardíacas em geral, doença de Alzheimer.

Outro aspecto da invenção relaciona-se ao uso dos novos bioconjugados não aglomerantes de amilina humana e polietileno glicol, na preparação de produto de baixa toxicidade útil na prevenção ou tratamento das

doenças causadas ou favorecidas pela deposição ou acúmulo amilóide, levando a disfunção ou falha de órgãos sistêmicos.

Dentro de mais um aspecto a invenção relaciona-se a composições farmacêuticas de baixa toxicidade compreendendo uma quantidade 5 terapêuticamente eficaz de um ou mais dos novos bioconjugados de amilina humana e polietileno glicol e um ou mais excipientes farmacêuticamente aceitáveis. Tais composições adequam-se às mais variadas formas de administração tais como oral, enteral, parenteral, lingual, sublingual, nasal, dérmica, epidérmica, transdérmica, mucosal, vaginal, retal, ocular, etc.

10 As composições da invenção apresentam-se em quaisquer formas de dosagem necessárias e adequadas, como soluções, suspensões, emulsões e microemulsões, espumas, pastas, unguentos, comprimidos, cápsulas (gelatina dura ou mole, supositórios), bolus, géis, pós, aerossóis, sprays, etc.

Os excipientes farmacêuticamente aceitáveis utilizados nas composições 15 da invenção são conhecidos do homem da técnica, tais como os descritos, por exemplo, na publicação "*Remington's Pharmaceutical Sciences*", 15 ed., Mack Publishing Co., New Jersey (1991). Como bem sabido, excipientes específicos podem ser selecionados conforme a rota de administração desejada, dentro da prática da área de farmacologia.

20 As composições farmacêuticas da invenção podem adicionalmente compreender um ou mais princípios ativos distintos da amilina humana, tais como (sem excluir qualquer outro) insulina, íons (tais como zinco e sódio),

antidiabéticos, antibióticos, anti-hipertensivos, antirretrovirais, etc. Tais composições podem ser de liberação imediata, retardada ou prolongada, incluindo ainda a possibilidade que a administração do novo bioconjugado de amilina humana ao paciente seja concomitante ou sequencial à de outro ou
5 outros princípios ativos.

Dentro de mais um aspecto a invenção relaciona-se utilização dos bioconjugados de amilina humana e polietileno glicol como adjuvante para o prevenção ou tratamento das doenças causadas ou favorecidas pela deposição ou acúmulo amilóide, levando à disfunção ou falha de órgãos sistêmicos.

10 Dentro de mais um aspecto a invenção refere-se a medicamento caracterizado pelo fato de que compreende quantidade terapêuticamente eficaz de um ou mais dos bioconjugados de amilina humana e polietileno glicol.

Dentro de mais um aspecto a invenção relaciona-se aos bioconjugados de amilina humana e polietileno glicol, produtos, medicamentos, composições e
15 associações farmacêuticas que os contém, caracterizados por serem para uso em terapia médica.

Dentro de mais um aspecto a invenção refere-se a método de tratamento ou prevenção de doenças causadas ou favorecidas pela deposição ou acúmulo amilóide, caracterizado por compreender a administração a um paciente de
20 quantidade terapêuticamente eficaz de um ou mais bioconjugados de amilonomiméticos, particularmente amilina humana, e polietilenoglicol.

O texto e os exemplos aqui apresentados permitem ao um técnico no assunto utilizar a invenção em realizações equivalentes que não foram expressamente descritas, mas que desempenham as mesmas funções para atingir os mesmos resultados, estando portanto tais realizações cobertas pelo

5 escopo das reivindicações anexas.

REINDICAÇÕES

1. BIOCONJUGADOS NÃO AGLOMERANTES DE AMILINOMIMÉTICOS COM POLIETILENOGLICOL, caracterizados por serem para uso em terapia médica.

2. BIOCONJUGADOS NÃO AGLOMERANTES DE AMILINOMIMÉTICOS COM POLIETILENOGLICOL de acordo com a reivindicação 1 caracterizados por ter a formula I (R1-COX)_m-R2

em que R1 representa metoxipolietilenoglicol de massas molares médias variadas, R2 representa um composto amilnomimético, X representa NH ou O, m representa o número de unidades de polímero mPEG (R1) conjugados a compostos amilnomiméticos R2, obtido a partir da conjugação de mPEG-succinimidil compostos amilnomiméticos, incluindo compostos amilnomiméticos desprovidos da Lys1 (des-Lys1), através de uma ligação amida ou éster por reação com grupamentos funcionais amina primária ou hidroxila; e compostos de fórmula II (R1X)_m-R2 em que R1 representa metoxipolietilenoglicol, R2 representa composto amilnomimético, X representa NH ou O, m representa o número de unidades de polímero mPEG (R1) conjugados a compostos amilnomiméticos R2, obtidos a partir da conjugação de mPEG-aldeído com compostos amilnomiméticos.

3. BIOCONJUGADOS NÃO AGLOMERANTES DE AMILINOMIMÉTICOS COM POLIETILENOGLICOL de acordo com a reivindicação 1 ou reivindicação 2 caracterizados pelo fato de que o dito amilnomimético é a amilina humana, natural ou sintetizada.

4. BIOCONJUGADOS NÃO AGLOMERANTES DE AMILINOMIMÉTICOS COM POLIETILENOGLICOL de acordo com a reivindicação 1 ou reivindicação 2 caracterizados pelo fato de que o dito amilnomimético pode ser sob forma de sais, isômeros, hidratos, solvatos, pró-drogas, metabólitos, polimorfos e isósteres daquele.
5
5. BIOCONJUGADOS NÃO AGLOMERANTES DE AMILINOMIMÉTICOS COM POLIETILENOGLICOL caracterizados pelo fato de que dito amilnomimético é amilina humana, e que produtos, medicamentos, composições e associações farmacêuticas que a contém são para uso em
10 terapia médica.
6. USO DE BIOCONJUGADOS NÃO AGLOMERANTES DE AMILINOMIMÉTICOS COM POLIETILENOGLICOL caracterizado por ser na prevenção e tratamento de doenças ou disfunções causadas ou favorecidas pela deposição ou acúmulo amilóide.
- 15 7. USO DE BIOCONJUGADOS NÃO AGLOMERANTES DE AMILINOMIMÉTICOS COM POLIETILENOGLICOL de acordo com a reivindicação 6 caracterizado pelo fato de que ditas doenças ou disfunções são uma ou mais dentre hiperglicemia, diabetes, baixa tolerância a glicose ou metabolismo deficiente de glicose, obesidade, síndrome metabólica, distúrbios de
20 alimentação, aterosclerose, enfarte do miocárdio, derrame, doença coronária do coração, doenças cardíacas em geral, doença de Alzheimer.

8. USO DE BIOCONJUGADOS NÃO AGLOMERANTES DE AMILINOMIMÉTICOS
COM POLIETILENOGLICOL, de acordo com a reivindicação 6,
caracterizado por ser na prevenção e tratamento de diabetes mellitus.
- 5 9. USO DE BIOCONJUGADOS NÃO AGLOMERANTES DE AMILINOMIMÉTICOS
COM POLIETILENO GLICOL caracterizados por ser na preparação de
produto de baixa toxicidade útil na prevenção ou tratamento das
doenças causadas ou favorecidas pela deposição ou acúmulo amilóide.
- 10 10. USO DE BIOCONJUGADOS NÃO AGLOMERANTES DE AMILINOMIMÉTICOS
COM POLIETILENO GLICOL de acordo com a reivindicação 9
caracterizado pelo fato do dito amilnomimético ser a amilina humana,
natural ou sintetizada.
- 15 11. USO DE BIOCONJUGADOS NÃO AGLOMERANTES DE AMILINOMIMÉTICOS
COM POLIETILENO GLICOL de acordo com a reivindicação 8
caracterizado pelo fato do dito bioconjugado ser conforme a
reivindicação 2.
- 20 12. COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS DE BAIXA TOXICIDADE caracterizadas
por compreendendo uma quantidade terapêuticamente eficaz de um ou
mais dos bioconjugados de amilnomiméticos com polietileno glicol e um
ou mais excipientes farmacêuticamente aceitáveis.
13. COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS DE BAIXA TOXICIDADE de acordo com a
reivindicação 12 caracterizadas pelo fato de que o amilnomimético é a
amilina humana, natural ou sintetizada.

14. COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS DE BAIXA TOXICIDADE de acordo com a reivindicação 11 caracterizadas pelo fato de que o dito bioconjugado ser conforme a reivindicação 2.

5 15. COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS DE BAIXA TOXICIDADE de acordo com uma das reivindicações 12 a 14 caracterizadas por compreender adicionalmente um ou mais princípios ativos distintos de amilnomiméticos.

10 16. COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS DE BAIXA TOXICIDADE de acordo com uma das reivindicações 12 a 14 caracterizadas por compreender adicionalmente um ou mais princípios ativos distintos de amilnomiméticos escolhidos entre insulina, íons (tais como zinco e sódio), antidiabéticos, antibióticos, anti-hipertensivos, antirretrovirais.

15 17. ADJUVANTE PARA A PREVENÇÃO OU TRATAMENTO DAS DOENÇAS caracterizado pelo fato de compreender um bioconjugado de amilnomimético com polietilenoglicol.

18. ADJUVANTE PARA A PREVENÇÃO OU TRATAMENTO DAS DOENÇAS caracterizado pelo fato de que dito amilnomimético é amilina humana, natural ou sintetizada.

20 19. ADJUVANTE PARA A PREVENÇÃO OU TRATAMENTO DAS DOENÇAS caracterizado pelo fato de que dito bioconjugado é conforme a reivindicação 2.

20. MEDICAMENTO caracterizado pelo fato de que compreende quantidade terapêuticamente eficaz de um ou mais dos bioconjugados não aglomerantes de amilnomimético e polietileno glicol.

5 21. MEDICAMENTO de acordo com a reivindicação 18 caracterizado pelo fato de que dito amilnomimético é amilina humana, natural ou sintetizada.

22. MEDICAMENTO de acordo com a reivindicação 18 caracterizado pelo fato de que dito bioconjugado ser conforme a reivindicação 2.

10 23. MÉTODO DE TRATAMENTO OU PREVENÇÃO DE DOENÇAS, ditas doenças causadas ou favorecidas pela deposição ou acúmulo amilóide, caracterizado por compreender a administração a um paciente de quantidade terapêuticamente eficaz de um ou mais bioconjugados não aglomerantes de amilnomiméticos e polietilenoglicol.

15 24. MÉTODO DE TRATAMENTO OU PREVENÇÃO DE DOENÇAS conforme a reivindicação 2, caracterizado pelo fato de que dito amilnomimético é amilina humana, natural ou sintetizada

25. MÉTODO DE TRATAMENTO OU PREVENÇÃO DE DOENÇAS conforme a reivindicação 2, caracterizado pelo fato de que dito bioconjugado não aglomerante é conforme a reivindicação 2.

RESUMO

BIOCONJUGADOS NÃO AGLOMERANTES DE AMILINOMIMÉTICOS COM
POLIETILENOGLICOL, USO DE BIOCONJUGADOS NÃO AGLOMERANTES DE
AMILINOMIMÉTICOS COM POLIETILENOGLICOL, COMPOSIÇÕES
5 FARMACÊUTICAS DE BAIXA TOXICIDADE, ADJUVANTE PARA A PREVENÇÃO OU
TRATAMENTO DAS DOENÇAS, MEDICAMENTO, MÉTODO DE TRATAMENTO OU
PREVENÇÃO DE DOENÇAS

A presente invenção, dentro de sua generalidade, refere-se a novos
10 bioconjugados não aglomerantes de amilnomiméticos com polietilenoglicol e
sua utilização principalmente em tratamentos de doenças associadas à
deposição ou acúmulo amilóide extracelular, o que favorece a disfunção ou
falha de órgãos sistêmicos como o pâncreas.