



República Federativa do Brasil

Ministério do Desenvolvimento, Indústria,
Comércio e Serviços

Instituto Nacional da Propriedade Industrial



(21) BR 102023012145-4 A2

(22) Data do Depósito: 19/06/2023

(43) Data da Publicação Nacional:
24/12/2024

(54) **Título:** COMPOSIÇÃO BIOCOMPATIBILIZADA CONTENDO COMPLEXO DE OXIDOVANÁDIO (IV) COM ATIVIDADE ANTI-HIPERGLICEMIANTE

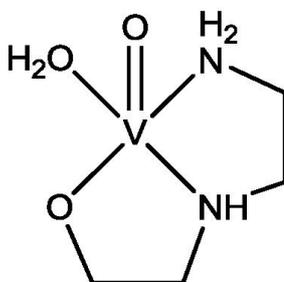
(51) **Int. Cl.:** A61K 33/08; A61P 3/10.

(52) **CPC:** A61K 33/08; A61P 3/10.

(71) **Depositante(es):** UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DE PERNAMBUCO; UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO.

(72) **Inventor(es):** MONICA FREIRE BELIAN; WAGNER EDUARDO DA SILVA; AMANDA KATIELLY JORDAO PESSOA FELIX DA SILVA; LIDIANE MACEDO ALVES DE LIMA; EDUARDO CARVALHO LIRA; EUCILENE KELITA DE LIMA BATISTA.

(57) **Resumo:** COMPOSIÇÃO BIOCOMPATIBILIZADA CONTENDO COMPLEXO DE OXIDOVANÁDIO (IV) COM ATIVIDADE ANTI-HIPERGLICEMIANTE. A presente invenção trata-se de um composto de coordenação mononuclear, contendo o íon oxidovanádio(IV) e um ligante diaminoálcool (N-(2-hidroxietil)etilenodiamino), biocompatibilizado em matriz de levana (exopolissacarídeo bacteriano). O composto, apresentado como a presente invenção, foi sintetizado e caracterizado através de espectroscopia de absorção eletrônica (Lambda máx 771 e 880 nm) e de infravermelho (3359, 3167, 1606, 1342, 1072 cm⁻¹, e o V=O em 937 cm⁻¹), ressonância magnética nuclear de ¹H, ¹³C e ⁵¹V (-427, -509 e -529 ppm), ressonância paramagnética eletrônica (EPR) e análise termogravimétrica. A avaliação da toxicidade oral aguda baseada no protocolo da OECD 423/2001, a presente invenção não apresentou nefrotoxicidade e hepatotoxicidade, foi enquadrado na categoria 4 a qual se tem uma estimativa de DL50 300-2000mg/Kg. Quanto à atividade anti-hiperglicemiante, que para tal se utilizou um modelo de resistência à insulina induzida por dexametasona, as composições do complexo-levana variaram de 100-0% até 60-40%, respectivamente, sendo preferencialmente usada a proporção 95-5%, com doses que variaram de 10 a 300 mg/kg, sendo preferencialmente usadas as doses de 50 e 25 mg/Kg. Com essas doses preferenciais os animais diabéticos testados apresentaram uma redução de 50% na glicemia, triglicérides e TyG após 7 dias de tratamento, equiparando-se ao grupo normoglicêmico (p>0.05). Dessa (...).



COMPOSIÇÃO BIOCOMPATIBILIZADA CONTENDO COMPLEXO DE OXIDOVANÁDIO(IV) COM ATIVIDADE ANTI-HIPERGLICEMIANTE

Campo da invenção

[001] A presente invenção trata-se de um conjugado biocompatível formado por complexo de oxidovanádio(IV), formado estruturalmente pelo ligante N-(2-hidroxi-etil)etilenodiamino) e uma molécula de água, apresentando este conjugado e composto atividade antidiabética, com efeitos antihyperglicemiantes e sem efeitos hepatotóxicos e nefrotóxicos; comprovados através de modelo animal, camundongos fêmeas (*Mus musculus*) da linhagem Swiss com 8 a 12 semanas de vida, induzidos por dexametasona (Dexa, Decadron[®], Pfizer, i.v.) por 7 dias. A toxicidade aguda da presente invenção foi avaliada segundo protocolo da OECD 423 utilizando doses únicas de 2000mg kg⁻¹ via oral em camundongos Swiss, para os quais se observou uma diminuição sistemática de toxicidade quando comparados ao sulfato de vanadila, sendo os conjugado e complexo propostos enquadrados na categoria 4, a qual se tem uma estimativa de DL₅₀ 300-2000mg/Kg.

Fundamentos da invenção

[002] O Diabetes *Mellitus* (DM) é uma doença crônica não transmissível (DCNT) caracterizado como uma síndrome endócrino-metabólica, no qual é caracterizado por quadros de hiperglicemia (altos níveis de glicose no sangue) (MELO, S. P. S.; CESSE, E. A. P.; LIRA, P. I. C.; RISSIN, A.; CRUZ, R. S. B. L. C.; FILHO, M. B. *Doenças crônicas não transmissíveis e fatores associados em adultos numa área urbana de pobreza do nordeste brasileiro. Ciência & Saúde Coletiva*, [s.l.], 24: 8, 3159-3168, 2019); (OGURTSOVA, K.; ROCHA, F. J. D.; HUANG, Y.; LINNENKAMP, U., GUARIGUATA, L., CHO, N. H., Cavan, D., Shaw, J. E., Makaroff, L. E. *IDF DiabetesAtlas: Global estimates for the prevalence of diabetes for 2015 and 2040. Diabetes Research and Clinical Practice*, [s.l.], 128:40–50, 2017); (SAEEDI, P.; PETERSOHN, I.; SALPEA, P.; MALANDA, B.; KARURANGA, S.; UNWIN, N.; COLAGIURI, S.; GUARIGUATA, L.; MOTALA, A. A.; OGURTSOVA, K.; BRIGHT, D.; WILLIAMS, R. *Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: results from the International Diabetes*

Federation Diabetes Atlas. 9. ed. Diabetes Research and Clinical Practice, [s.l.], 157:107843, 2019). Essa hiperglicemia está associada à falta e deficiência na secreção do hormônio insulina, e a resistência periférica da insulina nos tecidos adiposo e muscular esquelético. É considerada endócrino-metabólica, pois está relacionado com dois sistemas do corpo humano, o endócrino, que é a secreção de hormônios (insulina) e, metabólico, pois está associado a transformação dos alimentos em energia para o organismo (*FARIAS, J. B. L. Atualização em fisiologia e fisiopatologia: Patogênese da nefropatia diabética. Jornal Brasileiro de Nefrologia, 23:2, 121-129, 2001*); (*MARCONDES, J. A. M. Diabete melito: fisiopatologia e tratamento. Revista da Faculdade de Ciências Médicas de Sorocaba, [s.l.], 5: 1, 18-26, 2003*); (*FERREIRA, L. T.; SAVIOLLI, I. H.; VALENTI, V. E.; ABREU, L. C. Diabetes melito: hiperglicemia crônica e suas complicações. Arquivos Brasileiros de Ciências da Saúde, [s.l.], 36: 3, 182-8, 2011*); (*GROSS, J. L.; SILVEIRO, S. P.; CAMARGO, J. L.; REICHEL, A. J.; AZEVEDO, M. J. Diabetes Melito: Diagnóstico, Classificação e Avaliação do Controle Glicêmico. Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia, [s.l.], 46: 1, 16-26, 2002.*).

[003] A resistência periférica à insulina (RPI) tem como principal característica a diminuição da atividade da insulina a nível celular, que devido ao mau funcionamento e sinalização dos receptores de insulina e até mesmo a anormalidade estrutural da insulina, dificulta a ligação do hormônio à célula (*SALVIANO, C. M. T.; MARQUES, A. E. F.; ARARUNA, A. R. O.; AGUIAR, A. M.; SOUSA JÚNIOR, D. J. L.; LIMA, T. S. HIPERGLICEMIA INDUZIDA POR CORTICOSTERÓIDE: uma revisão integrativa. Visão Acadêmica, [s.l.], 21: 1, 60-71, 2020*). Diferentes vias metabólicas, principalmente ao metabolismo da glicose, lipídeos e proteínas são afetados de forma direta. A resistência dos tecidos à ação da insulina induz a elevação do nível de glicemia. De modo principal, esta condição é considerada adquirida, apesar de ter suscetibilidade genética também ser um dos principais fatores. A longo prazo, esse modo de elevação da secreção de insulina (hiperinsulinemia) em conjunto com a dislipidemia pode ocasionar no aparecimento da *diabetes mellitus* tipo 2 - DM2.

[004] A condição RPI pode ser adquirida através de síndromes metabólicas, estilo de vida e outros fatores fisiológicos como dislipidemia, doenças autoimunes, hipertensão e uso de medicamentos (corticoides). O uso de glicocorticoides sintéticos, por exemplo, a dexametasona, é dependente da dose e do tempo, assim como altera o perfil metabólico. Conseqüentemente, diversos efeitos estão associados à essa condição, como a redução do peso corpóreo, alterações do perfil lipídico, aumentos dos níveis de insulina e glicose plasmática (SAVARY, I.; DEBRAS, E.; DARDEVET, D.; RAMBOURDIN, F.; VASSON, M. P.; OBLED, C.; GRIZARD, J. *Evidence for an alteration of plasma and liver proteins response to Dexamethasone in aging rats. Mechanisms of Ageing and Development, Limerick, 122:1,105–120, 2001*). Isso porque o aumento da concentração no plasma de glicocorticoides viabiliza um aumento da produção hepática de glicose e uma diminuição da captação de glicose periférica nos tecidos muscular, hepático e adiposo, uma vez que se apresentam como hormônios diabetogênicos (SAAD, 1994).

[005] Com o intuito de buscar tratamentos alternativos para DM2, os metalofármacos baseados em vanádio vêm ganhando grande visibilidade pelo potencial que possuem, além de serem considerados importantes em vários processos bioquímicos como micronutrientes. Embora existam evidências suficientes sugerindo que os complexos de vanádio são determinantes no tratamento da DM, várias questões em relação aos mecanismos ainda permanecem indefinidos. Estudos revelam que o mecanismo desses compostos envolve a estimulação da captação de glicose, síntese de glicogênio e lipídeos no músculo, tecido adiposo e hepático, e inibição da glicogênese. O principal mecanismo de ação dessa classe de compostos é através da inibição de proteínas tirosinas fosfatases (PTP), que estão relacionadas com a via de sinalização de insulina, promovendo desta forma, uma redução nos níveis de glicose plasmática (Willsky, G.R.; Goldfine, A. B.; Kostyniak, P. J.; McNeill, J. H.; Yang, L. Q.; Khan, H. R.; Crans, D. C. *Effect of vanadium(IV) compounds in the treatment of diabetes: In vivo and in vitro studies with vanadyl sulfate and bis(maltolato)oxovanadium(IV)*).

Journal of Inorganic Biochemistry, 85:1, 33–42, 2001). Esses estudos têm encorajado a comunidade científica explorar novos compostos de coordenação vanádio para tratamento da DM. O maior obstáculo, no entanto, refere-se à toxicidade desses compostos.

[006] A estrutura química desses complexos com relação a escolha dos ligantes vem trazendo problemas na utilização desses compostos como fármacos. Uma vez que os ligantes utilizados no desenho experimental modelam as propriedades farmacodinâmicas e farmacocinéticas dos compostos de vanádio, incluindo propriedades de anfifilicidade, estabilidade termodinâmica e baixa solubilidade em água. Logo, a mudança nos ligantes ocasionam numa mudança drástica nas propriedades físicas, química e biológicas do íon oxidovanádio(IV) bioativo, fazendo com que os complexos obtidos apresentem ineditismo estrutural e bioquímico.

[007] Algumas estratégias sintéticas tem sido utilizadas com o uso de ligantes podantes para potencializar a capacidade difusional do complexo final e diminuir a nefrotoxicidade dos complexos de vanádio (*GOLDWASER, I.; GEFEL, D.; GERSHONOV, E.; FRIDKIN, M.; SHECHTER, Y. Insulin-like effects of vanadium: Basic and clinical implications. Journal of Inorganic Biochemistry*, 80:1–2, 21–25, 2000).

[008] Em referências não patentárias dos autores (*LIMA, L. A. ; BELIAN, M. F. ; SILVA, W. E. ; POSTAL, K. ; KOSTENKOVA, K. ; CRANS, D. C. ; ROSSITER, A. K. F. ; SILVA JUNIOR, V. A. . Vanadium(IV)-diamine complex with hypoglycemic activity and a reduction in testicular atrophy. Journal of Inorganic Biochemistry*, 216:111312, 2021) foi utilizado um ligante similar ao requerido na presente patente. Neste ponto é possível apontar do ponto de vista químico e bioquímico as razões para reduzir estruturalmente um grupamento glicol. O complexo presente na referida patente apresenta propriedades químicas diferenciadas, comprovadamente, como a solubilidade, estabilidade e estrutural. A solubilidade e estabilidade afetam diretamente a ação antidiabética apresentada. O complexo apresentou 1,5 vezes mais solúvel que o complexo apresentado na referida referência. Em questão de

estabilidade em solução, o complexo da referida invenção apresenta estabilidade cerca de 1,2 vezes superior quando comparado ao complexo formado pelo ligante *N,N'*-Bis-(2-hidroxietil)etilenediamino. Essas propriedades químicas alcançadas com a estratégia da remoção do grupo glicol gera propriedades biológicas diferenciadas, como categoria toxicológica. Na referida patente o complexo testado apresenta categoria 4 na escala de toxicidade aguda oral, já o complexo da referência apresenta categoria 3 na mesma escala de teste. Esses resultados justificam capacidade técnica em modificar a estrutura básica dos complexos já testados, com a finalidade e estratégia de gerar espécies mais solúveis e estáveis, assim como, menos tóxicas e mais eficazes.

[009] Na referência não patentária (*DE LIMA, L. M.A. ; GUEDES, A. K.J.P. ; BATISTA, E. K. ; POSTAL, K. ; KOSTENKOVA, K. ; FENTON, A.; CRANS, D. C. ; SILVA, W. E. ; BELIAN, M. F. ; LIRA, E. C. . The antihyperglycemic and hypolipidemic activities of a sulfur-oxidovanadium(IV) complex. Journal of Inorganic Biochemistry, 241:112127, 2023*) é possível verificar estratégias no uso de ligantes diferentes para a geração de propriedades químicas e biológicas distintas. Na presente referência é usado um ligante podante com os núcleos de enxofre atuando como base de Lewis, e na presente patente é usado um ligante podante com núcleos de nitrogênio. Essa diferenciação quanto ao sítio complexante modifica profundamente a estabilidade do complexo final em solução. Essa estabilidade é refletida nas propriedades biológicas dos complexos que foram testadas como potenciais antidiabéticos.

[0010] Na patente US005338759A é descrita a reposta biológica da formulação entre sais de vanádio e dihidroxamatos, e sua atuação como adjuvante da insulina em ensaios biológicos. A referida patente descreve a potencial ação anti-hiperglicemiante da formulação com a insulina, mas não detalha sua ação antidiabética, como a ação hipolipidêmica e diminuição da resistência periférica à insulina. Destaca-se que o presente invento apresenta diferenças marcantes quanto à estrutura do complexo, uma vez que a classe de ligantes utilizados são distintos; e sua atuação como antidiabético.

[0011] A patente USO05300496A descreve o desenvolvimento do complexo bis-(maltolato) de oxidovanádio(IV) e sua resposta biológica em ensaios *in vivo*, via intraperitoneal e oral, fazendo uso de uma suspensão com metil-celulose, devido à baixa solubilidade apresentada. A presente invenção apresenta diferenças significativas quanto a estrutura do complexo, e como consequência disso, difere suas propriedades químicas e biológicas. Com isso a presente invenção adquire algumas vantagens quanto a finalidade, pois o complexo de vanádio proposto apresenta alta solubilidade em água e baixa toxicidade.

[0012] As referências patentárias do grupo, BR10 2017 018432-3 e BR 10 2020 010025-4, apresentam estratégias diferentes quanto ao uso dos ligantes e obtenção das estruturas propostas. Como as estratégias utilizadas para a formação do complexo são diferentes, as propriedades biológicas apresentadas são diferentes e devem ser elucidadas quanto ao potencial uso contra a *diabetes mellitus*. A presente invenção utiliza um ligante podante e mantém uma água coordenada com a finalidade de aumentar a solubilidade em água e diminuir os efeitos toxicológicos do complexo. Como também, o uso de uma matriz polissacarídica como a levana para contribuir para a veiculação do complexo, corrobora com a capacidade hipolipidêmica e de inibir a resistência periférica à insulina.

[0013] Na literatura são utilizadas matrizes polissacarídica para composições de complexos bioativos. Na referência não patentária (Kremer, L.E.; McLeod, A.I.; Aitken, J. B.; Levina, A.; Lay, P.A. *Journal of Inorganic Biochemistry* 147:227-34, 2015) é descrita a utilização de carboximetilcelulose, goma xantana e ácido algínico na formulação de compostos de vanádio com a finalidade de reduzir os efeitos toxicológicos e aumentar a solubilidade das composições. A presente invenção difere da referência quanto ao complexo de vanádio utilizado e matriz polissacarídica, diferindo, portanto, da estratégia utilizada para a formulação proposta.

[0014] Na busca por referências patentárias e não patentárias não foram encontradas referências com o complexo sintetizado e nem sua associação com a

[0015] levana, assim como as estratégias utilizadas para o desenvolvimento do potencial fármaco antidiabético produzido. Um fator importante a ser destacado na presente invenção é a atividade antidiabética apresentada, pois outros parâmetros além da capacidade anti-hiperglicemiante, como a redução da poliúria, polidipsia, polifagia, perda ponderal, diurese, excreção urinária de glicose e processos catabólicos (proteólise e lipólise) foram avaliados e obtidos. Além do modelo experimental utilizado com quadro de resistência periférica à insulina produzido através de glicocorticoide, que foi a dexametasona.

Descrição da invenção

[0016] O procedimento de síntese adotado para a obtenção da presente invenção, tendo o complexo de oxidovanádio(IV) codificado como V-END, foi satisfatório uma vez que a rota sintética adotada apresentou bons rendimentos reacionais (>90%) e reprodutibilidade. A síntese do complexo foi realizada através do uso de base forte, como os alcóxidos de metais alcalinos; e o ligante em solvente polar, como metanol, etanol e acetona. Após formação da espécie desprotonada, foi adicionado o sal de oxidovanádio(IV) através do processo de difusão lenta. O complexo V-END foi submetido a algumas técnicas de caracterização espectroscópica, tais como: espectroscopia de absorção eletrônica, espectroscopia de infravermelho, espectrometria de massas e ressonância magnética nuclear de ^1H , ^{13}C e ^{51}V ; e ressonância paramagnética de elétrons; todas as técnicas confirmaram a formação do já referido composto, como mostrado na Figura 1. As formulações foram feitas usando a levana e o complexo de oxidovanádio(IV) produzidos, cujas proporções usadas foram de 100-0% até 60-40% (complexo – levana), sendo usada preferencialmente a proporção 95% do complexo e 5% de levana.

[0017] Legenda da Figura 1:

[0018] Figura 1. Fórmula estrutural do agente antidiabético sintetizado e apresentado como a presente invenção, a qual foi codificada como **V-END**.

[0019] Absorção Eletrônica $\lambda(\text{máx})$; $\epsilon(\text{mol}^{-1} \text{ L cm}^{-1})$: DMSO = 259 (1650); 330(540); 557(ombro, 129); 875 (281); H_2O = 711 (ombro, 156); 880 (196); IR cm^{-1} (KBr): ν

3359 (ν OH), 3167 (ν NH₂ e NH), 1606 (ν NH), 1342 (ν C-N), 1072 (ν C-O), 937 (ν V=O). RMN ¹H (δ , ppm, J, D₂O): 3.28 – 3.26 (t, J₁₋₂= 3 Hz); 3.47 – 3.43 (dd, J₁₋₃= 3, J₂= 6, e J₄= 12 Hz); 3.88 – 3.85 (t, J₁= 3, J₂= 6, e J₃ = 9 Hz). RMN ¹³C (δ , ppm, D₂O): 35.41; 49.55; 56.45 e 76.25.

[0020] Toda a experimentação animal e procedimentos foram aprovados pelo Comitê de Ética e uso de animais da UFPE, sob a licença nº **0061/2022**. Os ensaios biológicos tiveram os protocolos adotados em conformidade com o CONCEA (Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal). A toxicidade aguda foi obtida segundo o protocolo da *Organization for Economic Cooperation and Development* (OECD) guia 423 (2001).

[0021] Como na dose 2000mg/kg, a presente invenção apresentou óbitos e com isso foi classificado na categoria 4 (com valor de DL₅₀ de 2000mg/kg). Dessa forma, a presente invenção apresentou uma diminuição significativa da toxicidade aguda em relação a compostos de vanádio já relatados na literatura por possuir atividade antidiabética como o NaVO₃ e VOSO₄.5H₂O, que apresentaram valores de DL₅₀ em camundongos de 74.6 mg/kg e 467.2 mg/kg, respectivamente, após estudo de toxicidade aguda de 14 dias, utilizando a mesma via oral (gavagem).

[0022] Os ensaios de atividade antidiabética foram realizados com camundongos fêmeas (*Mus musculus*) da linhagem Swiss com pesos 30 ± 5g, as quais encontravam-se entre 8-12 semanas de vida. Antecedendo o experimento, os animais foram adaptados ao ambiente do laboratório durante 5 dias, em seguida distribuídos em grupos com 5 animais cada, os quais: (a) grupo tratado com NaCl 0,9% (m/v) (Controle normoglicêmico, C); (b) grupo tratado com dexametasona 1mg/kg, (Dexa, Decadron[®], Pfizer), (c) grupos tratados com dexametasona e conjugado complexo-levana, e (d) grupos tratados com dexametasona e doses do complexo de oxidovanádio(IV). A indução da resistência periférica à insulina nos animais foi realizada através do uso da dexametasona.

A partir o 7º dia de tratamento com a dexametasona, foi observado que houve um aumento da glicemia plasmática, dos triglicerídeos e o índice de TyG em todos os grupos, quando comparado ao grupo controle ($p < 0,05$), comprovando assim, que o quadro

clínico de resistência à insulina foi induzido e, portanto, incluídos no protocolo experimental. A partir do 8º dia, os grupos receberam os respectivos tratamentos por via oral simultaneamente as doses diárias de dexametasona, até o 14º dia.

[0023] Todos os animais foram tratados pelo período de 14 (catorze) dias por via oral através de sonda orogástrica (gavagem). No dia 0 e a cada 7 (sete) dias a partir do início do tratamento, a glicemia pós-prandial, glicosúria e ureia urinária foram mensuradas. Ao término do tratamento, foram realizadas análises dos seguintes parâmetros bioquímicos: glicose plasmática pós-prandial, proteínas totais, albumina, ureia sérica, creatinina, transaminase oxalacética (TGO) e pirúvica (TGP) e fosfatase alcalina através de kits comerciais (Labtest®, Lagoa Santa, MG). Os níveis de globulina foram determinados a partir da diferença entre albumina e proteínas totais. Todos os parâmetros bioquímicos analisados baseiam-se em métodos colorimétricos, e por isso, o equipamento utilizado para leitura e conversão dos resultados foi o Varioskan- ThermoScientific®.

[0024] A análise estatística foi realizada usando o software GRAPH PAD Prism, versão 6.0. Os resultados foram expressos como média \pm erro padrão. A análise de variância (ANOVA ONE WAY) foi empregada para analisar os dados entre os grupos tratados e os seus respectivos grupos controles, diabéticos e não diabéticos, seguido de *post test* Tukey. As diferenças entre os grupos foram consideradas estatisticamente significativas se $p < 0,05$.

[0025] A partir o 7º dia de tratamento com a dexametasona, foi observado que houve um aumento da glicemia plasmática, dos triglicerídeos e o índice de TyG em todos os grupos, quando comparado ao grupo controle ($p < 0,05$), comprovando que o quadro clínico de resistência à insulina foi induzido.

Tabela 1. Efeitos da glicemia plasmática (GP), triglicerídeos (TG) e Índice TyG, dos grupos Controle (normoglicêmico), Dexa 1mg/kg e do composto de vanádio, nos dias 0, 7 e 14 do tratamento de resistência à insulina induzida por dexametasona. Valores expressos como média \pm erro padrão.

Dia	Controle			Dexametasona			Complexo de vanádio		
	GP	TG	TyG	GP	TG	TyG	GP	TG	TyG
0	62,1 \pm 0,3	156,7 \pm 4,1	4,1 \pm 0,0	67,5 \pm 2,0	69,8 \pm 3,4	4,2 \pm 0,0	55,2 \pm 2,6	56,3 \pm 4,0	4,0 \pm 0,1
7	66,2 \pm 2,7	60,3 \pm 1,8	4,2 \pm 0,0	126,8 \pm 10,4*	147,2 \pm 7,6*	4,9 \pm 0,0*	147,6 \pm 9,9*	164,1 \pm 17,0*	5,0 \pm 0,1*
14	70 \pm 3,7	73,4 \pm 2,4	4,2 \pm 0,0	180,2 \pm 11,2*	192,2 \pm 9,0*	5,0 \pm 0,1*	68,3 \pm 3,4 [#]	91,4 \pm 5,9 [#]	4,4 \pm 0,1 [#]

GP = Glicemia plasmática em mg/mL; TG = Triglicerídeos em mg/mL; TyG = Índice de TG/glicose.

*p<0,05 versus grupo controle e # p<0.05 grupos tratados versus grupo Dexa.

[0026] Os animais tratados com dexametasona, reduziram o ganho de peso quando comparado com ao controle ($p<0.05$), e esse comportamento também foi observado com o uso dos compostos da presente invenção ($p<0.05$). É sabido que dentre os efeitos adversos da dexametasona utilizado a longo prazo, a perda de peso como consequência da falta da baixa ingestão alimentar, ocasiona uma baixa ingestão hídrica, o que foi observado nos grupos tratados, além disso, a condição de resistência à insulina também favorece para esses fatores. Nesse sentido, foi observado que as composições não tiveram efeitos sob tais parâmetros, sendo importante ressaltar que o uso da levana pode ter contribuído para esse resultado. Kang e colaboradores (Kang, S.A.; Hong, K.; Jang, K.H.; Kim, Y.Y.; Choue, R.; Lim, Y.; *J. Nutr. Biochem* 17 (2006) 419-426) relatam o uso da levana como agente antiobesidade, e nesse estudo os animais demonstraram uma redução significativa do ganho de peso corporal e na supressão da hiperlipidemia.

[0027] O tratamento dos grupos com as composições iniciou a partir do 7º dia após o tratamento com dexametasona, no qual todos apresentaram níveis elevados de triglicerídeos, glicemia plasmática em jejum e o TyG, comparados ao grupo controle normoglicêmico ($p<0.05$). Foi observada uma diminuição de aproximadamente 50% dos níveis glicemia e tyG nos grupos tratados com as composições da presente invenção comparados ao grupo dexa, após 14 dias de

tratamento, sem diferença significativa entre os grupos tratados com o controle normoglicêmico ($p>0.05$), demonstrando assim, que a composição apresentou efeitos antihiperlipidêmico e antihiperlipidêmico, assim como, indica que o composto inibiu a resistência à insulina induzida por glicocorticoide sintético.

[0028] Legenda da Figura 2:

[0029] Figura 2. Efeitos da (a) glicemia plasmática (mg/dL) (b) triglicerídeos (mg/dL) e (c) índice de TyG (mg/dL) ao longo de 14 dias de experimento de resistência à insulina induzida por dexametasona dos grupos controle (preto), Controle (dexta) 1mg/Kg (vermelho), $V_{50+5\%Levana}$ mg/Kg (verde) e $V_{25+5\%Levana}$ mg/Kg (azul) e V_{50} mg/kg (laranja). Valores expressos como média \pm erro padrão em cada ponto.

Exemplos de concretizações da invenção

[0031] Ao ser comparado aos resultados dos animais submetidos ao tratamento com dexta e tratados com fármaco padrão (metformina), em ensaios *in vivo*, a presente invenção apresentou atividade antidiabética e efeito hepatoprotetor similar ou superior, além de inibir o processo de resistência periférica à insulina. Os resultados para os níveis de glicemia e triglicerídeos estão sumarizados na Tabela 2.

Tabela 2. Resultados obtidos para glicemia e triglicerídeos dos animais tratados com dexta, dexta-metformina, dexta-complexo de vanádio e dexta-conjugado do complexo sintetizado com a levana.

Produtos teste	Glicemia (mg/dl)	Triglicerídeos (mg)
Animais não diabéticos	70,0 \pm 3,7	73,4 \pm 2,4
Animais tratados com Dexta	180,2 \pm 11,2*	192,2 \pm 9,0*
Dexta-Metformina	88,6 \pm 3,0	127,8 \pm 5,3
Complexo de vanádio	80,2 \pm 1,2*#	110,3 \pm 4,4*#
Conjugado complexo:levana	68,0 \pm 4,1	56,5 \pm 2,2*#

* $p<0,05$ versus grupo controle e # $p<0.05$ grupos tratados versus grupo Dexta.

REIVINDICAÇÕES

1. COMPOSIÇÃO BIOCOMPATIBILIZADA CONTENDO COMPLEXO DE OXIDOVANÁDIO(IV) COM ATIVIDADE ANTI-HIPERGLICEMIANTE, **caracterizado por** se tratar de um complexo mononuclear de oxidovanádio(IV), contendo em sua estrutura o N-(2-hidroxietil)etilenodiamino, biocompatibilizado em matriz de levana, apresentando este composto atividade antidiabética, constituindo assim, em promissor fármaco a ser aplicado na terapêutica do *Diabetes mellitus*.
2. COMPOSIÇÃO BIOCOMPATIBILIZADA CONTENDO COMPLEXO DE OXIDOVANÁDIO(IV) COM ATIVIDADE ANTI-HIPERGLICEMIANTE, conforme reivindicação 1, **caracterizado por** apresentar estrutura do antidiabético sintetizado, codificado como V-END, conforme figura 1 do relatório descritivo.
3. COMPOSIÇÃO BIOCOMPATIBILIZADA CONTENDO COMPLEXO DE OXIDOVANÁDIO(IV) COM ATIVIDADE ANTI-HIPERGLICEMIANTE, conforme reivindicações 1 e 2, **caracterizado pela** atividade antidiabética mediante sua administração, via oral, em uma faixa de 10 a 300 mg Kg⁻¹, incluindo-se os limites.
4. COMPOSIÇÃO BIOCOMPATIBILIZADA CONTENDO COMPLEXO DE OXIDOVANÁDIO(IV) COM ATIVIDADE ANTI-HIPERGLICEMIANTE, conforme reivindicações 1, 2 e 3, **caracterizado por** apresentar alta solubilidade em água, podendo ser utilizado via oral, intraperitonal e intravenoso.

DESENHOS

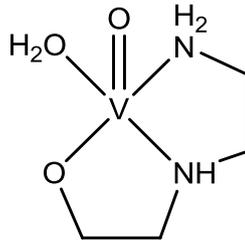


Figura 1

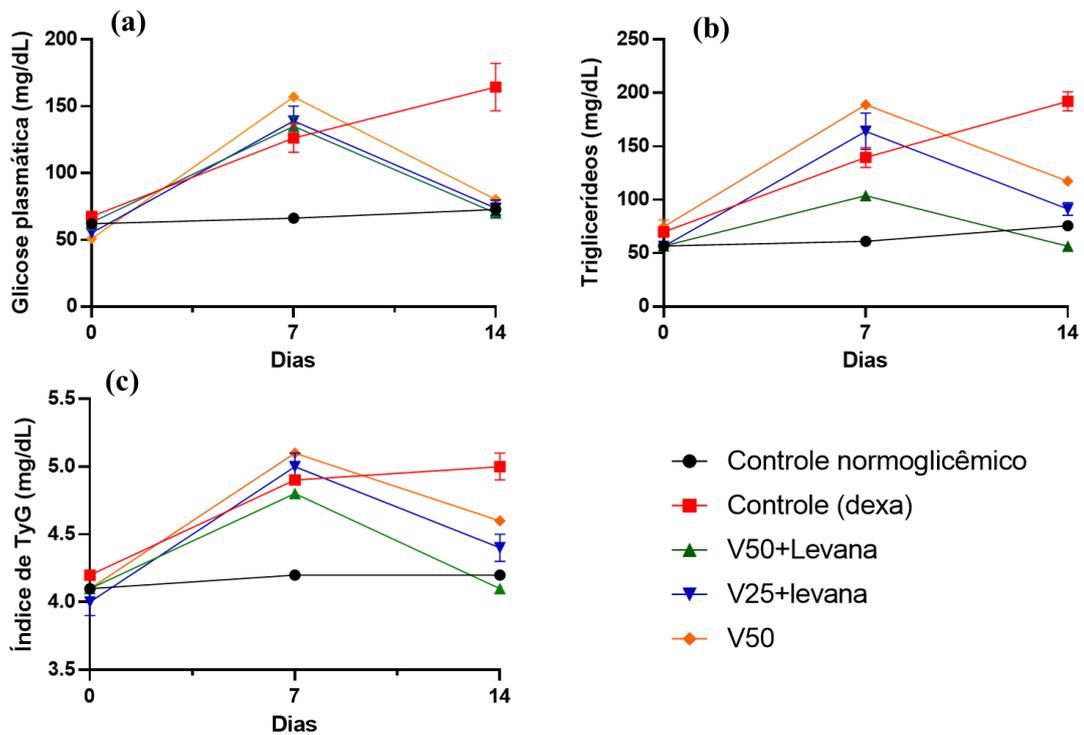


Figura 2

RESUMO**COMPOSIÇÃO BIOCOMPATIBILIZADA CONTENDO COMPLEXO DE OXIDOVANÁDIO(IV) COM ATIVIDADE ANTI-HIPERGLICEMIANTE**

A presente invenção trata-se de um composto de coordenação mononuclear, contendo o íon oxidovanádio(IV) e um ligante diaminoálcool (N-(2-hidroxietil)etilenodiamino), biocompatibilizado em matriz de levana (exopolissacarídeo bacteriano). O composto, apresentado como a presente invenção, foi sintetizado e caracterizado através de espectroscopia de absorção eletrônica ($\lambda_{\text{máx}}$ 771 e 880 nm) e de infravermelho (3359, 3167, 1606, 1342, 1072 cm^{-1} , e o V=O em 937 cm^{-1}), ressonância magnética nuclear de ^1H , ^{13}C e ^{51}V (-427, -509 e -529 ppm), ressonância paramagnética eletrônica (EPR) e análise termogravimétrica. A avaliação da toxicidade oral aguda baseada no protocolo da OECD 423/2001, a presente invenção não apresentou nefrotoxicidade e hepatotoxicidade, foi enquadrado na categoria 4 a qual se tem uma estimativa de DL_{50} 300-2000mg/Kg. Quanto à atividade anti-hiperglicemiante, que para tal se utilizou um modelo de resistência à insulina induzida por dexametasona, as composições do complexo-levana variaram de 100-0% até 60-40%, respectivamente, sendo preferencialmente usada a proporção 95-5%, com doses que variaram de 10 a 300 mg/kg, sendo preferencialmente usadas as doses de 50 e 25 mg/Kg. Com essas doses preferenciais os animais diabéticos testados apresentaram uma redução de 50% na glicemia, triglicerídeos e TyG após 7 dias de tratamento, equiparando-se ao grupo normoglicêmico ($p>0.05$). Dessa forma, a presente invenção apresentou-se como promissora ferramenta para a terapêutica da diabetes mellitus, uma vez que demonstrou atividade antidiabética por atenuar a resistência à insulina, induzida por corticoide.