



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

(21) BR 102020010025-4 A2



(22) Data do Depósito: 19/05/2020

(43) Data da Publicação Nacional: 30/11/2021

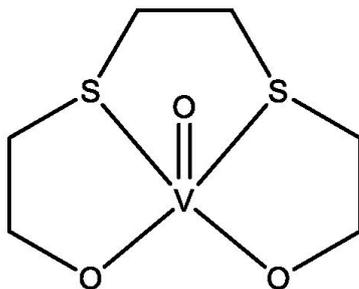
(54) Título: COMPLEXO DE OXOVANÁDIO(IV) COM POTENCIAL ATIVIDADE ANTIDIABÉTICA

(51) Int. Cl.: C07F 9/00; 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; LIDIANE MACEDO ALVES DE LIMA; EDUARDO CARVALHO LIRA; AMANDA KATIELLY JORDAO PESSOA FELIX DA SILVA.

(57) Resumo: COMPLEXO DE OXOVANÁDIO(IV) COM POTENCIAL ATIVIDADE ANTIDIABÉTICA. A presente invenção trata-se de um composto de coordenação de oxovanádio (IV), contendo em sua estrutura o ligante 3,6-ditio-1,8-octanodiolato, apresentando este composto atividade antidiabética, com a redução da hiperglicemia, poliúria, polidipsia, polifagia, perda ponderal, diurese, excreção urinária de glicose e processos catabólicos (proteólise e lipólise); comprovada através de modelo animal, ratos Wistar machos ( $180 \pm 20$  g) com aproximadamente 60 dias de vida, induzidos por estreptozotocina (STZ, 40 mg/Kg, i.v.). A toxicidade aguda da presente invenção foi avaliada segundo protocolo da OECD 423 utilizando doses únicas de 2000 mg kg<sup>-1</sup> via oral em camundongos Swiss, para os quais se observou uma diminuição sistemática de toxicidade quando comparados ao sulfato de vanadila, sendo o composto proposto enquadrado na categoria 5 (baixa toxicidade ou atóxico).



## “COMPLEXO DE OXOVANÁDIO(IV) COM POTENCIAL ATIVIDADE ANTIDIABÉTICA”

### **Campo da invenção**

[001] A presente invenção trata-se de um composto de coordenação de oxovanádio (IV), contendo em sua estrutura o ligante 3,6-ditio-1,8-octanodiolato, apresentando este composto atividade antidiabética, com a redução da hiperglicemia, poliúria, polidipsia, polifagia, perda ponderal, diurese, excreção urinária de glicose e processos catabólicos (proteólise e lipólise); comprovada através de modelo animal, ratos Wistar machos (180 ± 20g) com aproximadamente 60 dias de vida, induzidos por estreptozotocina (STZ, 40mg/Kg, i.v.). A toxicidade aguda da presente invenção foi avaliada segundo protocolo da OECD 423 utilizando doses únicas de 2000mg kg<sup>-1</sup> via oral em camundongos *Swiss*, para os quais se observou uma diminuição sistemática de toxicidade quando comparados ao sulfato de vanadila, sendo o composto proposto enquadrado na categoria 5 (baixa toxicidade ou atóxico).

### **Fundamentos da invenção**

[002] O diabetes *mellitus* (DM) é definido pela hiperglicemia persistente associada a alterações no metabolismo de lipídios, carboidratos e proteínas decorrentes da ausência e/ou resistência periférica à insulina. Entre as principais patologias da sociedade atual, o DM se constitui como um problema de saúde pública, visto que, até o ano de 2018 cerca de 12,5 milhões de brasileiros foram diagnosticados com essa doença, e acredita-se que o número de portadores dessa doença seja ainda maior devido à falta de diagnóstico precoce e por ser uma doença assintomática (OLIVEIRA, J. E. P. DE; JÚNIOR, R. M. M.; VENCIO, S. *Diretrizes 2017-2018*. p.3-383, 2018).

[003] Dentro da bioinorgânica, os compostos de vanádio podem representar uma alternativa terapêutica para o tratamento da DM, e os estudos que avaliam o potencial terapêutico deste composto no tratamento do DM já são registrados há, pelo menos, 100 anos, e, durante as últimas décadas, tem sido relatado como um mimético de

insulina com ação nos três principais tecidos-alvo deste hormônio (hepático, adiposo e muscular esquelético). A terapia da DM utilizando sais de vanádio, como sulfato de vanadila e metavanadato de sódio, demonstrou que os níveis de glicose plasmática podem ser normalizados em ratos com diabetes induzida por estreptozotocina (STZ) (KOYUTURK, M. et al. *Effects of vanadyl sulfate on liver of streptozotocin-induced diabetic rats. Biological Trace Element Research*, v. 104, n. 3, p. 233–247, 2005).

[004] 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. et al. *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*, v. 85, n. 1, p. 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.

[005] Estudos demonstraram que os sais de ortovanadato de sódio, metavanadato de sódio e sulfato de vanadila tinham ação biológica semelhante à insulina (do inglês “*inbread*”), com efeitos de absorção e metabolismo de glicose no músculo esquelético e tecido adiposo (TOLMAN, E. L.; BARRIS, E.; BURNS, M.; PANSINI, A.; PMTIDGE, R. *Effects of vanadium on glucose metabolism in vitro. Life Sciences*, v. 32, p. 191–192, 1979). Atualmente, o termo “*inbread*” entrou em desuso, pois estudos demonstraram que a eficácia desses compostos é aumentada na presença da insulina. A utilização da insulina exógena como medicamento, em 1922, foi um fator desmotivante para a continuidade de utilização de compostos de vanádio para o tratamento do diabetes, mas em 1970 observou-se que em alguns casos de pacientes com diabetes tipo 2, a insulina não apresentava melhora (DAVIS, S.N.; GRANER, D.K. IN: HARDMAN, J.G.; LIMBIRD, L.E.; RUDDON, R. W. . G. A. . *Goodman and Gilman’s The Pharmacological Basis of Therapeutics. 9ª ed., Pergamon Press, New York, 1996*). A partir disso, os pesquisadores da época começaram uma investigação sobre novos insulino-

substituintes. Outro fator que teve fundamental importância para dar novamente impulso aos estudos de compostos de vanádio, foi a descoberta da capacidade do vanadato (estado de oxidação + 5) inibir a enzima fosfohidrólise ( $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPase), entre 1975-1980 (CANTLEY, L. C.; AISEN, P. *The Fate of Cytoplasmic Vanadium IMPLICATIONS ON (NA,K)-ATPase INHIBITION. The Journal of Biological Chemistry*, v. 254, n. 8, p. 1781- 1784, 1979)(CANTLEY JR. L. C., RESH, M. D.; GUIDOTTI, M. D. *Vanadate inhibits the red cell ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ) ATPase from the cytoplasmic side. Nature*, v. 272, p. 552–554, 1978). Essa enzima facilita a manutenção do correto equilíbrio iônico por bombeamento íons de potássio para dentro e os íons de sódio para fora da célula, utilizando a fonte de energia adenosina-trifosfato (ATP) (TSIANI, E.; FANTUS, I. G. *Vanadium compounds: Biological actions and potential as pharmacological agents. Trends in Endocrinology and Metabolism*, v. 8, n. 2, p. 51–58, 1997).

[006] O interesse sobre a bioquímica desses compostos foi crescendo rapidamente, quando em 1985, Heyleiger e colaboradores demonstraram que a administração oral de vanadato em ratos induzidos por STZ (modelo de DM1), reduziu os altos níveis de glicose plasmática para valores normais (HEYLIGER, C. E.; TAHILIANI, A. G.; MCNEILL, J. H. *Effect of vanadate on elevated blood glucose and depressed cardiac performance of diabetic rats. Science*, v. 227, p. 1474–1477, 1985). Ao contrário da insulina, que não é absorvido por via oral, o vanadato, com baixo peso molecular é um composto análogo ao fosfato, e pode permear a membrana plasmática com relativa facilidade (GOLDWASER, I. et al. *Insulin-like effects of vanadium: Basic and clinical implications. Journal of Inorganic Biochemistry*, v. 80, n. 1–2, p. 21–25, 2000). Em estudos posteriores, Mc Neil e Colaboradores, 1987 adicionaram o sal ortovanadato de sódio à água de ratos diabéticos induzidos por estreptozotocina (STZ) durante quatro semanas, e obtiveram uma redução no nível glicêmico dos ratos, com poucos efeitos secundários aparentes (POUCHERET, P. et al. *Vanadium and diabetes. Molecular and Cellular Biochemistry*, v. 188(1–2), n. November 1998, p. 73–80, 1998).

[007] Atualmente, estratégias sintéticas como utilização de ligantes podantes são utilizadas para potencializar a atividade e diminuir a hepato e nefrotoxicidade em relação aos sais de vanádio, em modelos *in vivo* (GOLDWASER, I. et al. *Insulin-like*

*effects of vanadium: Basic and clinical implications. Journal of Inorganic Biochemistry, v. 80, n. 1–2, p. 21–25, 2000).*

[008] Na patente US005300496A é descrita a síntese, caracterização e estudo da atividade antidiabética do complexo bis-(maltolato) de oxovanádio (IV). Foram realizados ensaios *in vivo*, e o complexo necessitou ser administrado via oral e intraperitoneal em suspensão com metil-celulose. A presente invenção difere dessa patente com relação à estrutura e composição do complexo proposto (outro complexo estudado). 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.

[009] A patente US005338759A descreve a produção de uma formulação contendo sais de vanádio e dihidroxamatos, para serem utilizados adjuntamente a insulina. Apesar de apresentarem atividade hipoglicemiante, não é descrita atividade antidiabética, como na presente invenção. Além disso, o presente invento apresenta diferenças químicas marcantes e a proposta baseia-se na utilização do complexo para o tratamento da diabetes sem a necessidade do uso da insulina.

[0010] Na patente US006413946B1 é realizado o estudo da capacidade hipoglicemiante de  $\text{VOSO}_4$ ,  $\text{VOCl}_2$  e  $\text{VOBr}_2$ ; combinados a fosfomicinas de sódio, potássio ou amônio. Os resultados mostraram uma redução nos níveis de glicose, em ratos diabéticos induzidos por estreptozotocina; e após 30 dias de tratamento, de  $416 \pm 15$  mg/dl para  $175 \pm 40$  mg/dl; para o caso do sulfato de vanadila. A presente invenção é um complexo de vanádio não descrito ainda e que apresentou menor toxicidade quando comparado ao sulfato de vanadila.

[0011] Na busca de patentes sobre complexos de vanádio como agente hipoglicemiante e/ou antidiabéticos não foram encontradas nenhuma similaridade com a presente invenção, seja com relação à estrutura química ou até mesmo dose e resposta obtida. Um fator importante a ser destacado na presente invenção é a atividade antidiabética apresentada, pois outros parâmetros além da capacidade hipoglicemiante, como a redução da poliúria, polidipsia, polifagia, perda ponderal, diurese, excreção urinária de glicose e processos catabólicos (proteólise e lipólise) foram avaliados e obtidos.

## Descrição da invenção

[0012] O procedimento de síntese adotado para a obtenção da presente invenção, tendo o complexo de oxovanádio (IV) codificado como LWME, foi satisfatório uma vez que a rota sintética adotada apresentou bons rendimentos reacionais (>95%) e reprodutibilidade. O complexo LWME 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  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ ; todas as técnicas confirmaram a formação do já referido composto, como mostrado na Figura 1.

[0013] Legenda da Figura 1:

[0014] Figura 1. Fórmula estrutural do agente antidiabético sintetizado e apresentado como a presente invenção, a qual foi codificada como LMWE.

[0015] O ligante utilizado para se coordenar com o íon vanadila ( $\text{V}=\text{O}$ ) foi o 3,6-ditio-1,8-octanodiolato, adquirido comercialmente e com alta pureza >98%. Os dados gerais, bem como da caracterização espectroscópica (Absorção eletrônica, Espectrometria de massas, FTIR e RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ ), obtidos para o composto de coordenação, o qual foi utilizado como agente antidiabético, encontram-se descritos abaixo:

[0016] Código: LWME.

[0017] Absorção Eletrônica (nm):  $\lambda = 996$  ( $d \rightarrow d$ ); IR  $\text{cm}^{-1}$  (KBr):  $\nu$  615 (C-S), 3200 (OH). RMN  $^1\text{H}$  ( $\delta$ , ppm,  $\text{D}_2\text{O}$ ): 3,6 (t); 2,7 (t); 2,6 (t). RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\delta$ , ppm,  $\text{D}_2\text{O}$ ): 60.0; 30.3 e 31,1. Espectro de massas (m/z): 246,96599 ( $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_3\text{S}_2\text{V}$ )<sup>+</sup>; 164,92049 ( $\text{VO}_2$ ); 207,02801 ( $\text{C}_2\text{O}$ ).

[0018] Toda a experimentação animal e procedimentos foram aprovados pelo Comitê de Ética e uso de animais da UFPE, sob a licença nº 0004/2019 (ofício nº 11/19). 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).

[0019] Como na dose 2000 mg/kg, a presente invenção apresentou 1(um) óbito a cada 3 (três) animais, com isso é classificado na categoria 5 (com valores de DL<sub>50</sub> entre 2000-5000mg/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 NaVO<sub>3</sub> e VOSO<sub>4</sub>.5H<sub>2</sub>O, que apresentaram valores de DL<sub>50</sub> 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). Os ensaios de atividade antidiabética foram realizados com ratos machos jovens da linhagem Wistar (*rattus norvegicus*) (200 ± 20 g). Os animais foram acondicionados em gaiolas metabólicas individuais, em ambiente controlado com ciclo claro-escuro de 12 horas (ciclo claro: 06h às 18h) e temperatura (23 °C ± 2), alimentados com dieta balanceada para ratos (LABINA 5002, 23% de proteínas, 4% de gorduras, 50% de carboidratos e 23% de outros componentes) e oferecida água *ad libitum*. A indução da diabetes nos animais foi feito inicialmente o jejum por 12 horas, em seguida foram anestesiados com quetamina (70 mg / kg p.c., i.p.) e xilazina (30 mg / kg p.c., i.p) na proporção do peso de cada animal (100µL/100g animal). Após isso foi aplicada uma injeção intravascular pela jugular, com a dose única de 40 mg kg<sup>-1</sup> de estreptozotocina, dissolvida em tampão citrato de sódio (0,1 mol L<sup>-1</sup>, pH = 4.5). Os animais foram suturados na região da indução, e após 2 horas foi recolocada a ração. Cinco dias após a indução, os animais com glicemia pós-prandial superior a 250 mg/dL e sinais claros de diabetes (poliúria, polidipsia e polifagia) foram considerados diabéticos e incluídos no protocolo experimental.

[0020] Os animais foram divididos aleatoriamente em cinco grupos com 5 ratos respectivamente, totalizando 25 ratos: Controle não diabético (C), Diabéticos (D), Diabéticos tratados com Insulina (DTI), Diabéticos tratados com a presente invenção, composto de vanádio, cuja faixa de dose foi de 10 a 300 mg Kg<sup>-1</sup>, sendo preferencialmente usada a dose de 50 mg kg<sup>-1</sup>(LMWE) e Diabéticos tratados com o sulfato de vanadila, cuja faixa de dose foi de 10 a 300 mg Kg<sup>-1</sup>, sendo preferencialmente usada a dose de 50 mg kg<sup>-1</sup> (CP).

[0021] Todos os animais foram tratados pelo período de 21 (vinte e um) 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 uréia urinária foram mensuradas. Ao término do tratamento, foram realizadas análises dos seguintes parâmetros bioquímicos: glicose plasmática pós-prandial, proteínas totais, albumina, uréia 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®.

[0022] 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 considerados estatisticamente significativos se  $p < 0,05$ .

[0023] A estreptozotocina induziu um modelo de Diabetes mellitus severo com níveis elevados de glicemia pós-prandial após 5 dias de indução ( $487,7 \pm 26,7 \text{ mg/dL}$  vs  $111,0 \pm 8,3 \text{ mg/dL}$  do controle), confirmando a eficiência do modelo para indução da DM1 (HASAN, M. M. et al. *Animal models and natural products to investigate in vivo and in vitro antidiabetic activity. Biomedicine and Pharmacotherapy*, v. 101, n. November 2017, p. 833–841, 2018). Além disso, os animais diabéticos apresentaram os sintomas clássicos da hiperglicemia crônica ao longo do tratamento: poliúria, polidipsia, polifagia e perda de massa corporal.

[0024] O grupo tratado com composto de vanádio LMWE reduziu a hiperglicemia pós-prandial a partir do 14º (25%). Ao término dos 21 dias de tratamento, o tratamento reduziu (~49%) a hiperglicemia pós-prandial em relação ao grupo controle. O grupo CP50 também apresentou redução da glicose plasmática pós-prandial (~30%), assim como o grupo DTI (~60%).

[0025] A redução da glicemia no grupo da presente invenção (LMWE) pode ser associada à estimulação na captação e utilização da glicose por tecidos periféricos,

redução da produção hepática de glicose (glicogeniogênese e inibição da gliconeogênese) e/ou redução da captação intestinal de carboidratos (SRIVASTAVA, A. K.; MEHDI, M. Z. *Insulino-mimetic and anti-diabetic effects of vanadium compounds. Diabetic Medicine*, v. 22, n. 1, p. 2–13, 2005.). Em conjunto, os dados sugerem que o composto de vanádio testado modula positivamente o metabolismo glicídico no diabetes com baixa toxicidade.

[0026] Os animais diabéticos exibiram ganho ponderal reduzido em relação aos animais normoglicêmicos. O tratamento com o composto LMWE reduziu a hiperglicemia (~49%), a polifagia (13,0%), polidipsia (~40%) e poliúria (~45%) quando comparados ao grupo diabético. Os efeitos dos grupos sobre a massa corporal total (g), ganho ponderal (g), Ingestão alimentar total (g), Ingestão Hídrica total (mL) e Volume Urinário total (mL) estão sumarizados na Tabela 1.

[0027] Tabela 1. Efeitos dos grupos Controle (C), Diabético (D), LMWE (Diabético tratado com o complexo de vanádio), CP (Diabético tratado com sulfato de vanadila) e DTI (Diabético tratado com Insulina) sobre a massa corporal total (g), ganho ponderal (g), Ingestão alimentar total (g), Ingestão Hídrica total (mL) e Volume Urinário total (mL). Valores expressos como média  $\pm$  E.P. Número de animais por grupo: 5. Valor de ( $p < 0.05$ ) diferenças significativas quando comparados (#) Diabéticos.

| Grupos | Massa corporal total (g)     | Ganho ponderal (g)           | Ingestão alimentar total (g) | Ingestão Hídrica total (mL)  | Volume urinário total (mL)   |
|--------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|
| C      | 268.9 $\pm$ 7.8              | 53 $\pm$ 11.5                | 19.9 $\pm$ 1.0               | 32.0 $\pm$ 1.7               | 12.8 $\pm$ 2.2               |
| D      | 213.8 $\pm$ 4.8              | 10.3 $\pm$ 5.1               | 37.3 $\pm$ 0.6               | 151.4 $\pm$ 6.3              | 121.9 $\pm$ 5.9              |
| LMWE   | 229.6 $\pm$ 8.6 <sup>#</sup> | 17.3 $\pm$ 6.5               | 32.4 $\pm$ 2.3 <sup>#</sup>  | 95.1 $\pm$ 13.2 <sup>#</sup> | 68.0 $\pm$ 12.3 <sup>#</sup> |
| CP     | 227.4 $\pm$ 3.4 <sup>#</sup> | 10.5 $\pm$ 3.8 <sup>#*</sup> | 31.5 $\pm$ 3.4 <sup>#</sup>  | 92.0 $\pm$ 23.3 <sup>#</sup> | 70.0 $\pm$ 20.6 <sup>#</sup> |
| DTI    | 263.4 $\pm$ 9.9 <sup>#</sup> | 71 $\pm$ 4.8 <sup>#*</sup>   | 28.4 $\pm$ 0.9 <sup>#</sup>  | 57.0 $\pm$ 4.1 <sup>#</sup>  | 29.9 $\pm$ 3.0 <sup>#</sup>  |

[0028] O efeito positivo sobre a massa corporal do composto de vanádio, presente na invenção, pode ser também atribuído a redução do catabolismo muscular e no tecido adiposo branco

[0029] A redução no volume urinário (diurese osmótica) e a ingestão hídrica (polidipsia) estão intimamente relacionadas à redução dos níveis glicêmicos, sobretudo pelos mecanismos de reabsorção renal de glicose. Um provável mecanismo renal para redução da glicemia é a redução da reabsorção de glicose pelo transportador acoplado sódio-glicose isoforma 1 e 2 (SGLT 1 e 2) presente no túbulo proximal do néfron (ABDUL-GHANI, MUHAMMAD A., NORTON, L., DE FRONZO, R.A. *Role of Sodium-Glucose Cotransporter 2 (SGLT 2) Inhibitors in the Treatment of Type 2 Diabetes. Endocrine Reviews*, v. 32, n.4, p.515–531, 2011). No entanto, observou-se uma redução na excreção da glicose urinária (83%) do grupo LMWE em relação aos animais diabéticos, possivelmente causada pela redução da hiperglicemia, sugerindo desta forma que o mecanismo de ação da presente invenção independe de mecanismos renais.

[0030] O tratamento subcrônico (21 dias) com o complexo LMWE reduziu hiperglicemia, assim como a poliúria, polidipsia, polifagia, a perda ponderal, a diurese, a excreção urinária de glicose e uréia, e, portanto, esses dados sugerem que este composto possui efeitos antihiperglicêmico e antidiabético.

[0031] Na Tabela 2 são apresentados os parâmetros hematológicos de todos os grupos testados.

[0032] Tabela 2. Efeitos dos compostos testados, LMWE, CP e DTI sobre os principais parâmetros hematológicos, ao final de 21 dias de tratamento. Valores expressos como média  $\pm$  E.P. Número de animais por grupo: 5. Valor de ( $p < 0.05$ ) diferenças significativas quando comparados (\*) Controle (#) Diabéticos.

| Parâmetros    | Unidade             | C              | D               | LMWE            | CP              | DTI             |
|---------------|---------------------|----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| Hematológicos |                     |                |                 |                 |                 |                 |
| RBC           | 10 <sup>12</sup> /L | 7.5 $\pm$ 0.2  | 12.0 $\pm$ 0.1* | 8.3 $\pm$ 0.5#  | 12.0 $\pm$ 0.3  | 13.5 $\pm$ 1.3  |
| MCV           | fL                  | 56.4 $\pm$ 0.8 | 52.8 $\pm$ 0.2* | 51.4 $\pm$ 0.8* | 51.3 $\pm$ 5.7  | 57.5 $\pm$ 0.5# |
| Hg            | g/dL                | 15.4 $\pm$ 0.4 | 12.4 $\pm$ 1.0* | 14.5 $\pm$ 0.3  | 13.0 $\pm$ 0.7* | 12.5 $\pm$ 0.5* |
| MCH           | Pg                  | 20.5 $\pm$ 0.2 | 21.1 $\pm$ 0.2  | 19.8 $\pm$ 0.6  | 21.7 $\pm$ 0.2  | 19.1 $\pm$ 0.9  |
| MCHC          | g/dL                | 36.4 $\pm$ 0.3 | 38.8 $\pm$ 0.5  | 38.7 $\pm$ 0.3  | 36.6 $\pm$ 1.6  | 37.7 $\pm$ 3.5  |
| HCT           | %                   | 42.3 $\pm$ 1.1 | 46.1 $\pm$ 0.6* | 39.5 $\pm$ 1.4* | 47.0 $\pm$ 2.0* | 50.9 $\pm$ 5.8* |
| WBC           | 10 <sup>9</sup> /L  | 6.3 $\pm$ 0.4  | 5.6 $\pm$ 0.3   | 5.3 $\pm$ 0.3*  | 6.6 $\pm$ 0.5   | 5.9 $\pm$ 1.4   |
| LYM           | 10 <sup>9</sup> /L  | 5.7 $\pm$ 0.2  | 5.1 $\pm$ 0.4   | 4.2 $\pm$ 0.4*  | 6.0 $\pm$ 0.1#  | 4.4 $\pm$ 0.9   |

[0033] Os animais do grupo testado LMWE não apresentaram sinais de anemia, a partir de valores de Hb estabelecidos pela literatura (Hg = 12-15). Não houve mudanças significativas nos demais parâmetros hematológicos que indicasse uma possível toxicidade hematológica.

[0034] Na Tabela 3 são apresentados os efeitos dos compostos sobre proteínas totais, albumina, globulinas, transaminases oxalacética (AST) e pirúvica (ALT), creatinina, uréia e fosfatase alcalina.

[0035] Tabela 3. Efeito do composto sobre proteínas totais, albumina, globulinas, transaminases oxalacética (AST) e pirúvica (ALT), creatinina, uréia e fosfatase alcalina, ao final de 21 dias de tratamento. Dados são expressos como média  $\pm$  E.P. Análise de variância (ANOVA). Número de animais por grupo: 5. (p < 0.05) (\*): diferença do controle (C). (#): diferença do diabético tratado (LMWE). ( $\Delta$ ): diferença do diabético (D).

| Parâmetros         | Unidade | C               | D                 | LMWE                      | CP                | DTI                |
|--------------------|---------|-----------------|-------------------|---------------------------|-------------------|--------------------|
| bioquímicos        |         |                 |                   |                           |                   |                    |
| AST                | U/mL    | 180 $\pm$ 22.9  | 204.6 $\pm$ 45.6* | 126.2 $\pm$ 20.9 $\Delta$ | 199.4 $\pm$ 41.7# | 242.3 $\pm$ 27.0*# |
| ALT                | U/mL    | 65.6 $\pm$ 0.2  | 166.5 $\pm$ 26.5* | 72.0 $\pm$ 12.6 $\Delta$  | 90.1 $\pm$ 9.8*   | 149.3 $\pm$ 28.0*# |
| Albumina           | g/L     | 2.7 $\pm$ 0.0   | 2.5 $\pm$ 0.1     | 2.7 $\pm$ 0.1             | 2.6 $\pm$ 0.1     | 2.6 $\pm$ 0.1      |
| Proteínas Totais   | g/L     | 7.2 $\pm$ 0.4   | 6.4 $\pm$ 0.2     | 7.3 $\pm$ 0.5             | 6.3 $\pm$ 0.3     | 5.5 $\pm$ 0.5*     |
| Globulina          | g/L     | 4.5 $\pm$ 0.4   | 3.9 $\pm$ 0.1     | 4.6 $\pm$ 0.5             | 3.7 $\pm$ 0.3     | 2.8 $\pm$ 0.5*#    |
| Fosfatase Alcalina | U/L     | 31.1 $\pm$ 4.7  | 133.7 $\pm$ 20.6* | 59.8 $\pm$ 0.6 $\Delta$   | 52.5 $\pm$ 9.1*   | 75.0 $\pm$ 4.2*#   |
| Ureia              | mg/dL   | 11.5 $\pm$ 0.01 | 108.5 $\pm$ 7.0*  | 62.2 $\pm$ 6.7 $\Delta$   | 77.2 $\pm$ 3.1*#  | 127.3 $\pm$ 23.3*# |
| Creatinina         | mg/dL   | 0.2 $\pm$ 0.1   | 0.85 $\pm$ 0.3*   | 0.7 $\pm$ 0.15            | 1.1 $\pm$ 0.2*#   | 0.4 $\pm$ 0.1#     |

[0036] A partir dos parâmetros bioquímicos verifica-se que o grupo de animais diabéticos induzidos com STZ gerou o aumento na concentração das enzimas ALT, AST e fosfatase alcalina, sem alterações na concentração de albumina, proteínas totais e globulina. O aumento nos níveis de uréia e creatinina também foram registrados, o que em conjunto demonstra prejuízos importantes da função hepática e renal. O tratamento como o composto de vanádio (presente invenção) reduziu os marcadores de lesão hepática e os níveis séricos de uréia, sem melhora nos níveis de creatinina sérica, o que pode sugerir um efeito hepatoprotetor e de melhor hidratação dos animais.

**Exemplos de concretizações da invenção**

[0037] Ao ser comparado aos resultados dos padrões disponíveis no mercado (insulina e sulfato de vanadila), em ensaios *in vivo*, a presente invenção apresentou atividade antidiabética e efeito hepatoprotetor similar ou superior. Os resultados para os níveis de glicemia estão sumarizados na Tabela 4.

[0038] Tabela 4. Resultados obtidos para glicemia dos animais tratados com insulina, sulfato de vanadila e do complexo sintetizado, codificado como (LMWE).

---

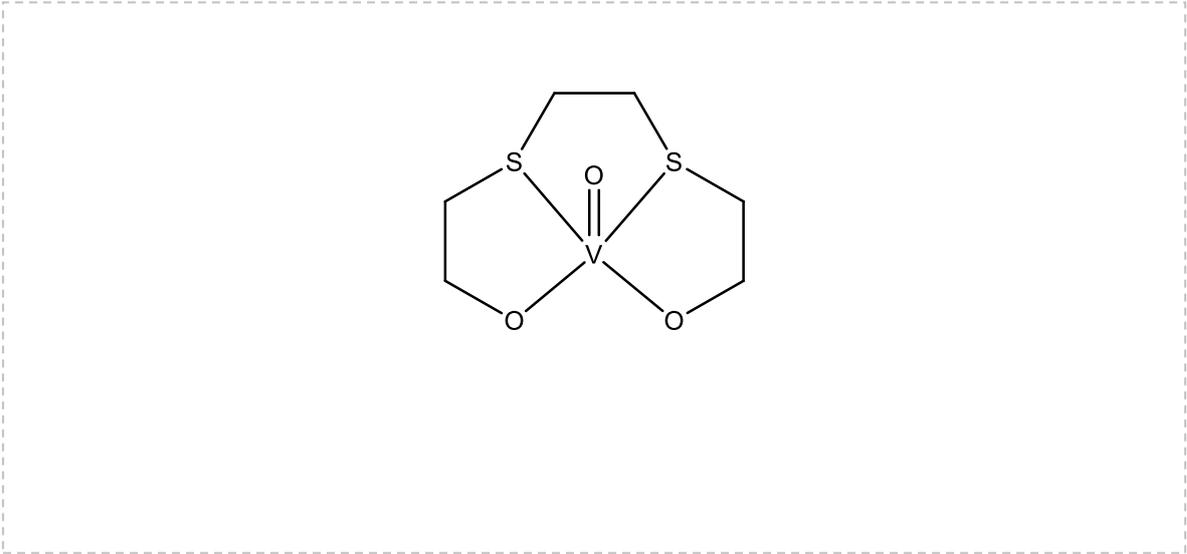
| Produtos teste         | Glicemia (mg/dl) |
|------------------------|------------------|
| Animais não diabéticos | 120,0            |
| Animais diabéticos     | 487,7            |
| Insulina               | 198,9            |
| LMWE                   | 238,9            |
| Sulfato de vanadila    | 341,4            |

---

## REIVINDICAÇÕES

1. COMPLEXO DE OXOVANÁDIO(IV) COM POTENCIAL ATIVIDADE ANTIDIABÉTICA, **caracterizado por** se tratar de um complexo mononuclear de oxovanádio (IV), contendo em sua estrutura o ligante 3,6-ditio-1,8-octanodiolato completando a esfera de coordenação do íon vanádio com estado de oxidação (4+) e número de coordenação 4, apresentando este composto atividade antidiabética.
2. COMPLEXO DE OXOVANÁDIO(IV) COM POTENCIAL ATIVIDADE ANTIDIABÉTICA, conforme reivindicação 1, **caracterizado por** apresentar estrutura do antidiabético sintetizado, codificado como LMWE, conforme figura 1 do relatório descritivo.
3. COMPLEXO DE OXOVANÁDIO(IV) COM POTENCIAL ATIVIDADE ANTIDIABÉTICA, conforme reivindicações 1 e 2, **caracterizado pela** atividade antidiabética mediante sua administração, via oral, em uma faixa de 10 a 300 mg Kg<sup>-1</sup>, incluindo-se os limites
4. COMPLEXO DE OXOVANÁDIO(IV) COM POTENCIAL ATIVIDADE ANTIDIABÉTICA, conforme reivindicações 1, 2 e 3, **caracterizado por** apresentar alta solubilidade em água, podendo ser utilizado via oral, intraperitonal e intravenoso.

**DESENHOS**



**Figura 1**

**RESUMO****“COMPLEXO DE OXOVANÁDIO(IV) COM POTENCIAL ATIVIDADE  
ANTIDIABÉTICA”**

A presente invenção trata-se de um composto de coordenação de oxovanádio (IV), contendo em sua estrutura o ligante 3,6-ditio-1,8-octanodiolato, apresentando este composto atividade antidiabética, com a redução da hiperglicemia, poliúria, polidipsia, polifagia, perda ponderal, diurese, excreção urinária de glicose e processos catabólicos (proteólise e lipólise); comprovada através de modelo animal, ratos Wistar machos (180 ± 20 g) com aproximadamente 60 dias de vida, induzidos por estreptozotocina (STZ, 40 mg/Kg, i.v.). A toxicidade aguda da presente invenção foi avaliada segundo protocolo da OECD 423 utilizando doses únicas de 2000 mg kg<sup>-1</sup> via oral em camundongos *Swiss*, para os quais se observou uma diminuição sistemática de toxicidade quando comparados ao sulfato de vanadila, sendo o composto proposto enquadrado na categoria 5 (baixa toxicidade ou atóxico).