

## Gouttes oculaires pour l'administration d'un agent anti-glycation qui prévient et traite les pathologies liées au diabète et à l'âge

### RÉSUMÉ

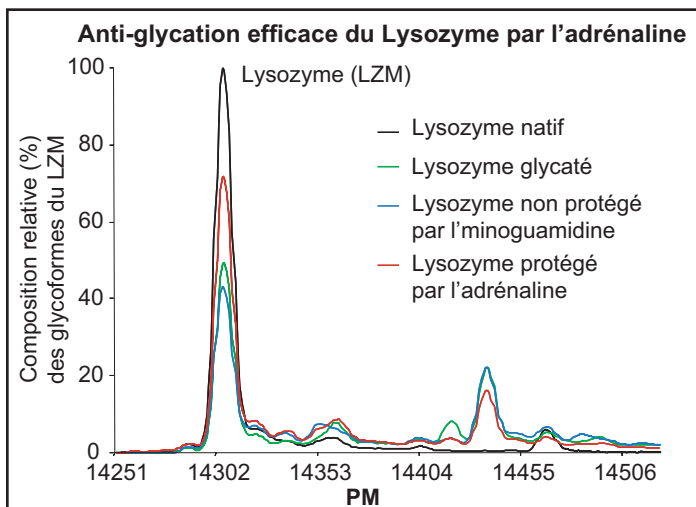
La glycation est un processus chimique non enzymatique par lequel l'ADN, les lipides et les protéines sont endommagés par la liaison de sucres réducteurs comme le glucose, qui mène finalement à la formation de produits terminaux avancés de glycation (PTAG) très réactifs. Ce processus a été associé à des effets néfastes sur la santé. La présente invention fournit un puissant inhibiteur de la glycation des protéines et de la formation des PTAG qui peut avantageusement être administré sous forme de gouttes oculaires dans la prévention et le traitement des pathologies liées au diabète et à l'âge.

### APPLICATIONS

- Agent anti-glycation qui inhibe le processus de glycation et prévient la formation de PTAG (p. ex. radicaux libres, dérivés  $\alpha$ -dicarbonyles, réticulations protéiques, etc.).
- Gouttes oculaires pour la prévention et le traitement des pathologies oculaires telles que la rétinopathie diabétique et la cataracte diabétique.
- Prévention et traitement de maladies dépendantes de l'angiogène.

### CONCEPT

La glycation des protéines a été impliquée dans l'apparition de pathologies associées au diabète, au tabagisme et au vieillissement normal, notamment des troubles de la vue. Des médicaments candidats qui présenteraient des activités anti-glycation sont recherchés pour le traitement de tels troubles. Le D-isoprotérénol, composé dont la structure s'apparente à celle de l'adrénaline, a été identifié comme un puissant inhibiteur de la glycation des protéines. Administré sous forme de dérivé dipivalyle (promédicament) dans des gouttes oculaires ordinaires, cet agent pourrait prévenir et traiter des pathologies oculaires liées à la glycation, comme la rétinopathie diabétique. Classé dans la grande catégorie des antioxydants et connu pour son activité adrénérique beaucoup moins forte que son isoforme L,



### CONTACTS

**Daniel Desmarteaux**

Tél. : (514) 496-5300

Agent de développement des affaires

Courriel : daniel.desmarteaux@cnrc-nrc.gc.ca

**Yves Quenneville**

Tél. : (514) 496-8507

Agent de développement des affaires

Courriel : yves.quenneville@cnrc-nrc.gc.ca

**D<sup>r</sup> Yasuo Konishi**

Tél. : (514) 496-6339

Chef de groupe, Biologie chimique

Courriel : yasuo.konishi@cnrc-nrc.gc.ca

le D-isoprotérénol protège directement les protéines contre les sucres réducteurs et inhibe leur glycation (voir la figure; le lysozyme est utilisé comme protéine modèle).

### CARACTÉRISTIQUES ET AVANTAGES

#### Prévention de l'étape initiale de la glycation des protéines

Le D-isoprotérénol protège directement les groupements aminés des protéines contre la glycation, notamment ceux des résidus lysine, en bloquant la réaction initiale avec un sucre réducteur, et prévient ainsi la formation de PTAG, lesquels sont des composés très réactifs qui augmentent le stress oxydatif des systèmes biologiques.

#### Agent anti-glycation puissant

L'activité anti-glycation du D-isoprotérénol ( $CI_{50}$  de 21  $\mu$ M) se compare avantageusement à celle de l'aminoguanidine ( $CI_{50}$  de 350  $\mu$ M). Cette valeur se situe également à l'intérieur de la gamme de concentrations efficaces signalées pour la répartition choroïde-rétine de la dipivéfrine, un composé anti-glaucome structuralement apparenté qui est également administré sous forme de gouttes oculaires.

#### Agent non toxique pour la surface de l'œil à des concentrations élevées

La réponse à une seule application oculaire de D-isoprotérénol à une concentration élevée (solution à 10-20 %) a été jugée physiologiquement acceptable; l'utilisation à long terme n'a pas été testée. La concentration prévue du promédicament de D-isoprotérénol est de 0,1 %.

#### Absorption améliorée du promédicament

Le dérivé dipivalyle du D-isoprotérénol est un promédicament de D-isoprotérénol qui peut être appliqué localement sous forme de gouttes oculaires. La partie dipivalyle du médicament facilite son absorption et sa pénétration à travers l'épithélium cornéen, tout comme le promédicament dipivalyle de la D,L-adrénaline (dipivéfrine).

#### Agent utilisable dans un traitement préventif à long terme

La faible affinité signalée du D-isoprotérénol pour les récepteurs  $\beta$ -adrénériques et l'absence de toxicité générale font que ce médicament peut être utilisé à long terme. L'application continue de ce promédicament sous forme de gouttes oculaires aura pour conséquence d'inhiber la glycation et préviendra l'apparition de la rétinopathie diabétique et des autres complications liées au diabète et à l'âge.

### PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE

Utilisation de catécholamines et de composés associés comme agents anti-angiogéniques (no CNRC 11864); Composés contre la cataracte diabétique et utilisations de ceux-ci (no CNRC 11801); Agents anti-glycation destinés à la prévention des complications liées à l'âge, au diabète et au tabagisme (no CNRC 11323).