



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 364 017**

51 Int. Cl.:
A61K 31/205 (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08857821 .6**
96 Fecha de presentación : **03.12.2008**
97 Número de publicación de la solicitud: **2222376**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **01.09.2010**

54 Título: **Sales de propionato de 3-(2,2,2-trimethylhydrazinium) para el tratamiento del infarto de miocardio.**

30 Prioridad: **05.12.2007 EP 07122359**
05.12.2007 EP 07122360

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
23.08.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
23.08.2011

73 Titular/es: **GRINDEKS, A JOINT STOCK COMPANY**
53, Krustpils Street
Riga 1057, LV

72 Inventor/es: **Kalvins, Ivars y**
Stonans, Ilmars

74 Agente: **Isern Jara, Jorge**

ES 2 364 017 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

(54) Sales de propionato de 3 - (2,2,2-trimethylhydrazinium) para el tratamiento del infarto de miocardio

5 Campo técnico

La presente invención se refiere a fumarato de hidrógeno de propionato de 3-3 - (2,2,2-trimethylhydrazinium) y fosfato de dihidrógeno de propionato de 3 - (2,2,2-trimethylhydrazinium) para su uso en el tratamiento del infarto de miocardio.

10 Antecedentes de la técnica

El infarto de miocardio se define como la necrosis irreversible del músculo cardíaco debido a una isquemia prolongada.

15 El infarto de miocardio (ataque al corazón) es una consecuencia grave de una enfermedad de las arterias coronarias. El infarto de miocardio (IM) es la necrosis irreversible del músculo cardíaco secundario a la isquemia prolongada. Un ataque al corazón o infarto de miocardio es una urgencia médica en la que el suministro de sangre al corazón es repentinamente y severamente reducido o cortado, causando que el músculo muera por falta de oxígeno. Más de 1,1 millones de personas sufren un ataque al corazón (infarto de miocardio) cada año y para muchos de ellos, el ataque al corazón es su primer síntoma de enfermedad arterial coronaria. Un ataque al corazón puede ser lo suficientemente grave como para causar la muerte o puede permanecer en silencio. Como mucho una de cada cinco personas tiene síntomas leves o ninguno en absoluto, y el ataque al corazón sólo puede ser descubierto por electrocardiograma rutinario realizado algún tiempo después.

25 Un ataque al corazón (infarto de miocardio) es causado generalmente por un coágulo de sangre que bloquea una arteria del corazón. La arteria a menudo ha sido reducida por depósitos de grasa en sus paredes. Estos depósitos pueden desprenderse o romperse, lo que reduce el flujo de sangre y libera sustancias que hacen que las plaquetas de la sangre se hagan pegajosas y sean más propensas a formar coágulos. A veces se forma un coágulo en el interior del propio corazón, y luego se desprende y se atasca en una arteria que irriga el corazón. Un espasmo en una de estas arterias hace que el flujo sanguíneo se interrumpa.

30 Dihidrato de propionato de 3 - (2,2,2-trimethylhydrazinium) se conoce como compuesto con propiedades de protección cardiovascular (esta sustancia es conocida por su nombre común internacional como Meldonium dihidrato). Propionato de 3 - (2,2,2-trimethylhydrazinium) se ha revelado en los EE.UU. 4481218 (INST ORGANICHESKOGO SINTEZA) 06.11.1984.

35 Es bien conocido que el propionato de 3 - (2,2,2-trimethylhydrazinium) como dihidrato es ampliamente utilizado para el control de la carnitina y del coeficiente de concentración de la gamma-butirotetaina y por lo tanto para el control de la velocidad de la beta-oxidación de ácidos grasos en el cuerpo [DAMBROVA M., E. LIEPINSH, KALVINSH I.I. Mildronate: cardioprotective action through carnitine-lowering effect. Tendencias en la medicina cardiovascular. 2002, vol. 12, no. 6, p. 275-279. 2002, vol. 12, no. 6, p. 275-279.]

45 Debido a estas propiedades, Meldonium dihidrato se aplica extensivamente en la medicina como un fármaco anti-isquémico, de protección de la tensión nerviosa y de protección cardiovascular en el tratamiento de diversas enfermedades cardiovasculares y otras patologías que afectan el tejido isquémico [KARPOV R.S., KOSHELKAYA O.A., VRUBLEVSKY A.V., SOKOLOV A.A., TEPLYAKOV A.T., SKARDA I., DZERVE V., KLINTSARE D., VITOLS A., KALNINS U., KALVINSH I., MATVEYA L., URBANE D.. Clinical Efficacy and Safety of Mildronate in Patients With Ischemic Heart Disease and Chronic Heart Failure. Kardiologiya. 200, no.6, p. 69-74]. En el tratamiento de enfermedades cardiovasculares, el mecanismo de acción del propionato de 3 - (2,2,2-trimethylhydrazinium) se basa en la limitación de la velocidad de biosíntesis de la carnitina y en la limitación del transporte de ácidos grasos relacionados de cadena larga a través de membranas mitocondriales

50 SIMKHOVICH B.Z., SHUTENKO Z.V., MEIRENA D.V., KHAGI K.B., MEZHAPUKE R.J., MOLODCHINA T.N., KALVINS I.J., LUKEVICS E.. 3-(2,2,2-trimethylhydrazinium) propionate (THP) – a novel gamma-butyrobetaine hydroxylase inhibitor with cardioprotective properties. Biochemical Pharmacology. 1988, vol.37, p.195-202., KIRIMOTO T., ASAKA N., NAKANO M., TAJIMA K., MIYAKE H., MATSUURA N. Beneficial effects of MET-88, a Y-butyrobetaine hydroxylase inhibitor in rats with heart failure following myocardial infarction. European Journal of Pharmacology. 2000, vol.395, no.3, p.217-224.] SESTI ASILDE ET AL: "Mildronate, a novel fatty acid inhibitor and antianginal agent, reduces myocardial infarct size without affecting hemodynamics", JOURNAL OF

60 CARDIOVASCULAR PHARMACOLOGY, RAVEN PRESS, NEW YORK, NY, vol.47, no.3, (2006-03-01), pages 493-499, se revela que Meldonium disminuye el tamaño del infarto de miocardio en un modelo experimental de isquemia miocárdica aguda.

65 La patente WO 00/003063 A (SIGMA TAU FARMACEUTI IND) 02.06.2000 reveló el uso de fumarato de ácido L-carnitina y sus derivados de alcanoil para preparar una composición adecuada para disminuir en una amplia gama de usuarios y/o pacientes el riesgo inicial de isquemia y para prevenirlo y/o para su tratamiento terapéutico y en

particular en lo que afecta el aparato cardiocirculatorio. L-carnitina y Meldonium dihidrato son estructuralmente muy similares. Sin embargo, el efecto farmacológico del Meldonium dihidrato ha sido considerado como contrarrestante al efecto de la L-carnitina. En consecuencia, no se considera obvio para un experto combinar un inhibidor de la transcriptasa inversa con Meldonium dihidrato.

5 Las Sales de fumarato de hidrógeno y de fosfato de dihidrógeno de Meldonium se revelados en el documento EP 1667960 A (JOINT STOCK COMPANY GRINDEKS) 14/06/2006 como una sustancia más estable en comparación con el Meldonium dihidrato.

10 Descripción de la invención

Como es sabido, el Meldonium dihidrato se utiliza para el tratamiento de la cardiopatía isquémica; sin embargo no hay datos de que las sales de Meldonium se utilicen para el tratamiento de la cardiopatía isquémica.

15 Para nuestra sorpresa, el uso de Meldonium fumarato de hidrógeno en el tratamiento del infarto de miocardio y/o de la isquemia muestra un efecto inesperado y ha sido más eficaz que Meldonium dihidrato en modelo "in vivo" de infarto de miocardio. Las sales de fumarato de hidrógeno y de fosfato de dihidrógeno de Meldonium, lo que es la sal farmacéuticamente aceptable, son bioequivalentes al Meldonium dihidrato y deberían mostrar el mismo efecto terapéutico, como el Meldonium dihidrato, pero inesperadamente han demostrado estadísticamente un mejor efecto terapéutico que el Meldonium dihidrato.

Mejor manera de realizar la invención.

Los siguientes ejemplos ilustran la innovación.

25 La actividad anti-isquémica

Los experimentos se llevaron a cabo en ratas Wistar adultas con un peso inicial de 300-350g. Durante el experimento los animales fueron mantenidos en jaulas estándar en grupos de 8. La alimentación era una dieta estándar R70 (LABFOR, Lactamin AB, Suecia). La temperatura ambiente se mantuvo a 21-23°C, humedad relativa de 10 a 65% y 12 horas ciclo de luz/oscuridad.

30 Los procedimientos experimentales se llevaron a cabo de conformidad con las directrices de la Comunidad Europea y las leyes y políticas locales y fueron aprobados por el Servicio de Alimentación y Veterinario de la Comité Ética de Protección de Animales de Letonia.

Experimento 1

Infarto del miocardio "in vivo"

40 Las ratas con un peso aproximado de 300 g fueron divididas al azar en 4 grupos de 8 animales cada uno. El primer grupo recibió solución salina por vía oral (grupo de control), el segundo recibió 100 mg/kg Meldonium dihidrato por vía oral, el tercero de 100 mg/kg Meldonium fumarato de hidrógeno y el cuarto 100 mg/kg Meldonium fosfato de dihidrógeno recibido durante 14 días.

45 Las ratas fueron anestesiadas con pentobarbital sódico (60 mg/kg i.p.). Han sido entubadas y mantenidas con respiración artificial utilizando el respirador de roedores (RODENT Ventilator 7025, Ugo Basile, Italia) con 15 mL/kg de aire del cuarto a una velocidad de respiración de 55 respiraciones/min. Se abrió el tórax en el lado izquierdo del esternón cortando, si era necesario, la cuarta y quinta costilla. Se abrió el pericardio y se ligo con una sutura de polipropileno 5/0 (Surgipro II, Syneture) la arteria coronaria izquierda sacándola a través un pequeño tubo de plástico para realizar la oclusión reversible de la arteria coronaria. El flujo coronario se midió utilizando un detector de flujo por ultrasonido (HSE) y sistema PowerLab 8/30 de ADInstruments.

La oclusión se realizó construyendo los hilos a través del tubo de plástico.

55 Al final de 120 minutos de reperfusión, después de la reperfusión los corazones fueron extirpados y retrógradamente bombeados a través de la aorta a una presión constante de 50 mm Hg, utilizando buffer oxigenado de Krebs-Henseleit (contenido en mmol/L: NaCl 118, Ca Cl₂ 2,52, MgCl₂ 1,64, NaHCO₃ 24,88, KH₂PO₄ 1,18, glucosa 10,0, EDTA 0,05) pH 7,3-7,5 a 37°C. Luego, después de 10 minutos la anteriormente mencionada arteria coronaria descendente fue relegada de la zona de riesgo, delineada con solución azul de metileno de 4 ml de 0,1% en buffer Krebs-Henseleit, inyectando a través de la raíz aórtica. Los corazones fueron seccionados transversalmente desde el vértice a la base en un grosor de 2 mm e incubados en cloruro de trifetil tetrazolio al 1 % en el buffer de fosfato (pH 7,4, 37°C) durante 10 minutos para teñir el tejido viable rojo y el tejido necrótico blanco. Después el ventrículo derecho ha sido cortado y se realizaron fotos de los cortes del ventrículo izquierdo con una cámara de fotos Minolta

60 7D. Se realizó el análisis computarizado con la técnica de planimetría de fotografías usando Image-Pro Plus 4.5.1 software para determinar la área de riesgo (AR) y el área de necrosis (AN), expresada en porcentaje del ventrículo

izquierdo (VI). Los valores obtenidos se utilizaron para calcular el tamaño del infarto (IS (infarct size)) como porcentaje del área de riesgo de acuerdo a la fórmula:

$$IS(\%) = \frac{AN}{AR} \times 100$$

5 Los resultados del infarto de miocardio "in vivo", administrando durante 14 días Meldonium dihidrato, Meldonium fumarato de hidrógeno y Meldonium fosfato de dihidrógeno se resumen en la Tabla 1.

Tabla 1

10

Resultados de infarto de miocardio "in vivo"			
	Área de riesgo/área de ventrículo izquierdo	Área de necrosis,% del área en riesgo	Tamaño del infarto,% del control
Control	52,0±2,5	64,3±2,7	100,0±4,1
Meldonium dihidrato	58,0±2,2	64,0±2,7	99,0±4,2
Meldonium fumarato de hidrógeno	62,0±3,5	52,2±4,3*#	81,0±6,6*#
Meldonium fosfato de dihidrogeno	57,0±3,0	50,9±2,6*#	79,0±4,1*#
* p <0,01 relativo al grupo de control; #p <0,01 al grupo de Meldonium dihidrato.			

REIVINDICACIONES

- 5 1. El uso de la sal propionato de 3 - (2,2,2-trimethylhydrazinium) seleccionada del grupo que esta compuesto por fosfato de dihidrógeno y fumarato de hidrógeno, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento del infarto de miocardio.
2. El uso según la reivindicación 1, en donde el sal de propionato de 3 - (2,2,2-trimethylhydrazinium) es el fumarato de hidrógeno de propionato de 3 - (2,2,2-trimethylhydrazinium).
- 10 3. El uso según la reivindicación 1, en donde el sal de propionato de 3 - (2,2,2-trimethylhydrazinium) es el fosfato de dihidrógeno de propionato de 3 - (2,2,2-trimethylhydrazinium).
4. La sal de propionato de 3 - (2,2,2-Trimethylhydrazinium) seleccionada del grupo que esta compuesto por fosfato de dihidrógeno y fumarato de hidrógeno para su uso en el tratamiento del infarto de miocardio.