

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 370 134**

51 Int. Cl.:  
**A61K 31/205** (2006.01)  
**A61P 9/00** (2006.01)  
**A61P 9/10** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08857026 .2**  
96 Fecha de presentación: **03.12.2008**  
97 Número de publicación de la solicitud: **2222293**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **01.09.2010**

54 Título: **EMPLEO MÉDICO DEL HIDRÓGENO FUMARATO Y DEL DIHIDRÓGENO FOSFATO DEL PROPIONATO DE 3-(2,2,2-TRIMETILHIDRAZINIO).**

30 Prioridad:  
**04.12.2007 EP 07122272**  
**04.12.2007 EP 07122273**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**13.12.2011**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**13.12.2011**

73 Titular/es:  
**GRINDEKS, A JOINT STOCK COMPANY**  
**53, KRUSTPILS STREET**  
**RIGA 1057, LV**

72 Inventor/es:  
**STONANS, Ilmars;**  
**TARARAK, Eduard y**  
**ANDREYEVA, Elena**

74 Agente: **Isern Jara, Jorge**

ES 2 370 134 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

Empleo médico del hidrogeno fumarato y del dihidrógeno fosfato del propionato de 3-(2,2,2-trimetilhidrazinio)

5 Campo técnico

La presente invención se refiere al empleo de las sales del propionato de 3-(2,2,2-trimetilhidrazinio) seleccionadas del grupo formado por el dihidrógeno fosfato y el hidrógeno fumarato, para la preparación de un medicamento para la prevención y terapia de la aterosclerosis.

10

Antecedentes

La aterosclerosis es una enfermedad que afecta los vasos sanguíneos arteriales. Es una respuesta inflamatoria crónica de las paredes de las arterias, en gran parte debido al depósito de lipoproteínas (proteínas del plasma que llevan colesterol y triglicéridos). Habitualmente se refiere a la misma como un "endurecimiento" o una "incrustación" de las arterias. Está causada por la formación de placas múltiples dentro de las arterias.

15

La aterosclerosis es una enfermedad lenta, compleja, que empieza típicamente en la infancia y a menudo progresa con la edad. En algunas personas progresa rápidamente, incluso en su tercera década. Se cree que la enfermedad empieza por la lesión de la capa más interna de la arteria, que se llama el endotelio. La lesión de la pared arterial está causada por:

20

- elevados niveles de colesterol y triglicéridos (tri-GLIS'er-id) en la sangre
- presión arterial alta
- humo del tabaco
- diabetes

25

Véase <http://www.americanheart.org/presenter.jhtml?identifier=4440> 04.12.2007. La aterosclerosis es un gran problema social y médico-sociológico, y sus manifestaciones clínicas son la mayor contribución a la alta hospitalización e índices de mortalidad. El propionato de 3-(2,2,2-trimetilhidrazinio) dihidrato es conocido con el nombre internacional no-propietario de meldonio dihidrato.

30

La carnitina y el meldonio son estructuralmente muy similares.

35

La carnitina ha sido empleada como un agente anti-aterosclerosis, sola o en combinación con otros fármacos, de preferencia, preparados que se encuentran en la naturaleza, como por ejemplo los flavonoides o el omega-3 de series de ácidos poliinsaturados, etc.

40

La patente EP 1 128822 (SIGMA TAU HEALTHSCIENCE SPA, publicada el 05. 09. 2001) describe una composición farmacéutica que comprende L-carnitina y un flavonoide contra la trombosis y la aterosclerosis.

Sin embargo, el efecto farmacológico del meldonio dihidrato ha sido considerado como una acción contrarrestadora del efecto de la carnitina.

45

El meldonio dihidrato ha sido empleado en la terapia anti-aterosclerosis. El meldonio dihidrato despliega una actividad hipolipodémica en ratas con hiperlipidemia de triton WR-1339. (OKUNEVICH IV, RYZHENKOV VE et al., "Anti-atherosclerotic action of Meldonium dihydrate in experiment" ("acción anti-ateroesclerótica del meldonio dihidrato en experimentos"), publicado en Patologiteskaja Fiziologija I Experimentaljnaja Terapija" 2002, abril-junio, vol. 2, págs. 24-7).

50

Un experimento que describe la aterosclerosis en los vasos sanguíneos coronarios, cerebrales y periferales, muestra que el meldonio dihidrato ejerce un efecto beneficioso sobre la circulación regional, el metabolismo de los lípidos, y puede ser empleado en el tratamiento de pacientes con formas concomitantes de aterosclerosis (véase KARPOV RS, DUDKO VA. "The clinical instrumental evaluation of treatment efficacy in patients with concomitant atherosclerosis of the coronary, cerebral and peripheral arteries" ("evaluación instrumental clínica de la eficacia del tratamiento en pacientes con aterosclerosis concomitante de las arterias coronarias, cerebrales y periferales"), publicado en "Therapevticheskii Arkhiv" 1991, vol. 63, nº 4, págs. 90-93).

55

Las sales dihidrógeno fosfato e hidrógeno fumarato de meldonio, están descritas en la patente EP 1667960 A (JOINT STOCK COMPANY GRINDEKS) 14. 06. 2006 como sustancia más estable, comparativamente al meldonio dihidrato.

60

Descripción de la invención

Poblema técnico

5 Irrespectivamente de la vasta cantidad de preparaciones farmacológicas empleadas para tratar pacientes con aterosclerosis, la enfermedad no está debidamente controlada.

10 La reivindicación de la presente invención es la de descubrir una sustancia farmacéutica que sea una sustancia más efectiva que el meldonio dihidrato, para la prevención y terapia de la aterosclerosis.

Hemos descubierto inesperadamente que las sales de meldonio, dihidrógenofosfato de meldonio e hidrógeno fumarato de meldonio, reducen efectivamente las manifestaciones ateroscleróticas de la aorta.

15 Experimento anti-aterosclerótico

El experimento farmacológico se efectuó para examinar el efecto anti-aterosclerótico del dihidrógeno fosfato de meldonio o del hidrógeno fumarato de meldonio en la aorta.

20 Los experimentos con una sal de meldonio, como por ejemplo el dihidrógeno fosfato de meldonio o el hidrógeno fumarato de meldonio, fueron efectuados en 38 conejos chinchilla con un peso de 2,5 - 3,0 kg. Los conejos se dividieron al azar en 4 grupos: el grupo de control (n = 11), el grupo de meldonio dihidrato (n = 9), el grupo de dihidrógeno fosfato de meldonio (n = 9) y el grupo de hidrógeno fumarato de meldonio (n = 9).

25 La aterosclerosis experimental, es decir las manifestaciones de hiperlipidemia en suero y las manifestaciones ateroscleróticas de la aorta, fueron inducidas mediante la administración de un 1% en peso de colesterol, juntamente con una dieta estándar.

30 Los conejos fueron alimentados con una dieta estándar con un 1% de colesterol disuelto en aceite de semilla de girasol (4% de la cantidad total de comida). La dieta se enriqueció con colesterol como sigue: 10 kg de comida estándar para conejos se calentó a 60 °C y se mezcló con 100 g de colesterol disuelto en 400 ml de aceite de semilla de girasol caliente. Los conejos recibieron 200 g de esta comida por día.

35 Los grupos experimentales fueron tratados con meldonio dihidrato, dihidrógeno fosfato de meldonio e hidrógeno fumarato de meldonio, en una dosis de 124 mg/kg, 165 mg/kg y 174 mg/kg. Las preparaciones se añadieron al agua de bebida.

40 Después de 15 semanas, los conejos fueron sacrificados. Se separaron el corazón, la aorta y el hígado para su examen. La aorta fue despojada de formaciones adventicias, se cortó longitudinalmente y se lavó con solución tampón de fosfato. Se estudiaron las muestras de la aorta abdominal, aorta descendente y aorta ascendente, mediante un microscopio óptico e inmunomorfológicamente. Trozos de aorta se fijaron en tampón de formaldehído neutro al 4% durante 7 días. Para más investigaciones, la aorta, el corazón y el hígado se congelaron en nitrógeno líquido y se almacenaron a 70 °C. Las muestras se fijaron en metacarn para la preparación de secciones de parafina.

45 Después de la fijación en formaldehído, las muestras se lavaron durante 24 horas en agua corriente, se trataron con "Oil red O" ("aceite rojo O") mediante el método estándar y se examinaron para detectar la presencia de manchas, rayas y placas de lípido.

50 En todos los conejos ateroscleróticos se observaron cambios en el total de preparaciones de la aorta teñida con aceite rojo O.

55 Los resultados de estos ensayos muestran que el dihidrógeno fosfato de meldonio es capaz de reducir las manchas de las manifestaciones de aterosclerosis, véase la tabla 1: Actividad anti-aterosclerótica del dihidrógeno fosfato de meldonio.

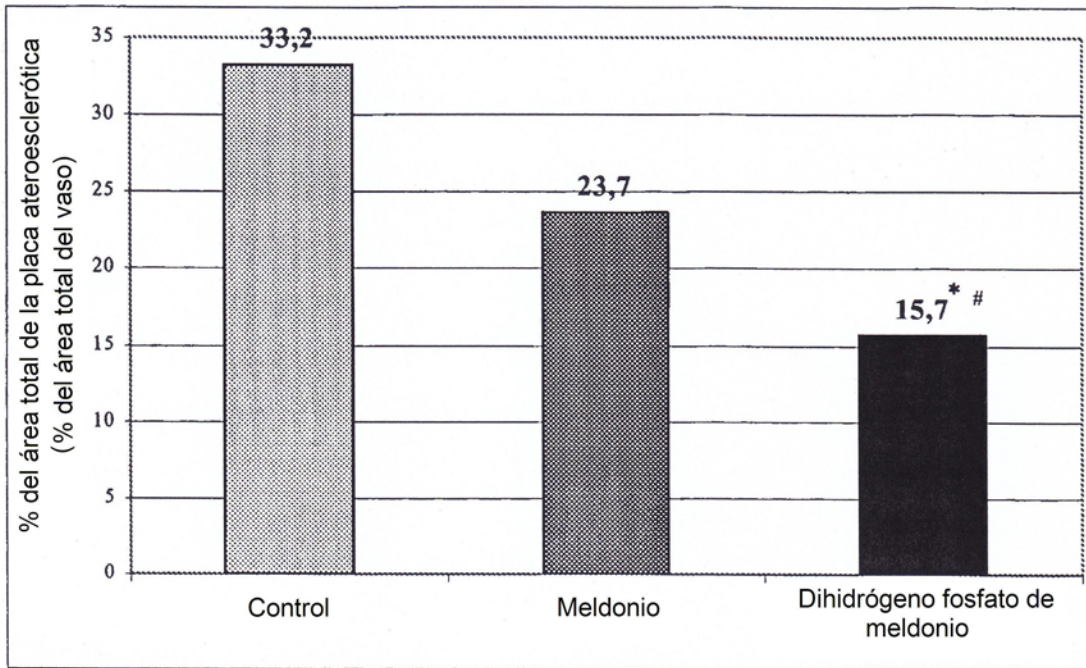


Tabla 1: Efecto del dihidrógeno fosfato de meldonio sobre las manifestaciones ateroscleróticas en la aorta del conejo.

- 5 \*  $p < 0,05$  comparado con el grupo de control
- #  $p < 0,05$  comparado con el grupo del meldonio dihidrato

La tabla 1 muestra que el dihidrógeno fosfato de meldonio en dosis farmacológicas, reduce más de 2 veces el área de la placa aterosclerótica en la aorta del conejo comparado con los grupos de control y del meldonio dihidrato.

- 10 Los resultados de estos ensayos muestran que el hidrógeno fumarato de meldonio reduce las manifestaciones de la aterosclerosis, véase tabla 2.

Actividad anti-aterosclerótica del hidrógeno fumarato de meldonio

15

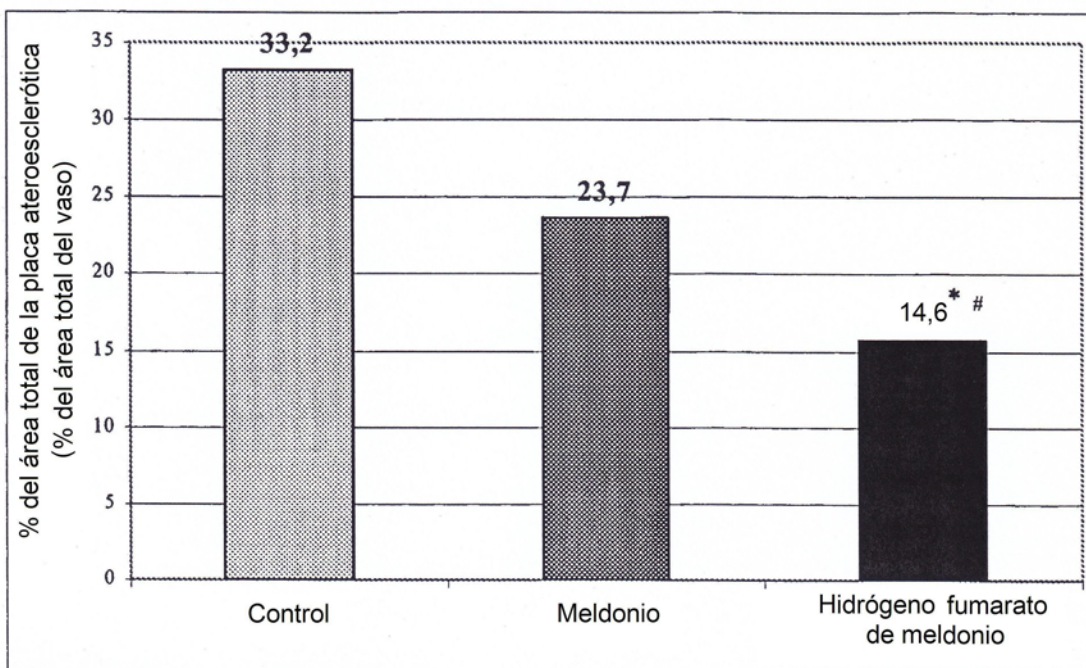


Tabla 2. Efecto del hidrógeno fumarato de meldonio sobre las manifestaciones ateroscleróticas en la aorta del conejo

\*p < 0,05 comparado con el grupo de control;

#p < 0,05 comparado con el grupo del meldonio dihidrato

5

La tabla 2 muestra que el hidrógeno fumarato de meldonio en dosis farmacológicas reduce más de 2 veces el área de la placa aterosclerótica en la aorta del conejo comparado con los grupos de control y el grupo del meldonio dihidrato.

10

**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Empleo de la sal propionato de 3-(2,2,2-trimetilhidrazinio), seleccionada del grupo formado por el dihidrógeno fosfato y el hidrógeno fumarato para la preparación de un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de la aterosclerosis.
2. Empleo de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la sal propionato de 3-(2,2,2-trimetilhidrazinio), es el dihidrógeno fosfato de propionato de 3-(2,2,2-trimetilhidrazinio).
- 10 3. Empleo de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la sal propionato de 3-(2,2,2-trimetilhidrazinio), es el hidrógeno fumarato de propionato de 3-(2,2,2-trimetilhidrazinio).
- 15 4. Sal de propionato de 3-(2,2,2-trimetilhidrazinio) seleccionada del grupo formado por el dihidrógeno fosfato y el hidrógeno fumarato, para emplear en la profilaxis y/o el tratamiento de la aterosclerosis.