



(12) FASCICULE DE BREVET

- (11) N° de publication : **MA 31993 B1** (51) Cl. internationale : **A61K 31/205; A61P 9/00; A61P 9/10**
- (43) Date de publication : **03.01.2011**

-
- (21) N° Dépôt : **32978**
- (22) Date de Dépôt : **01.07.2010**
- (30) Données de Priorité : **04.12.2007 EP 07122272.3 ; 04.12.2007 EP 07122273.1**
- (86) Données relatives à l'entrée en phase nationale selon le PCT : **PCT/EP2008/066711 03.12.2008**
- (71) Demandeur(s) : **Grindeks, a joint stock company, 53, Krustpils street LV-1057 Riga (LV)**
- (72) Inventeur(s) : **STONANS, Ilmars ; TARARAK, Eduard ; ANDREYEVA, Elena**
- (74) Mandataire : **ABU-GHAZALEH INTELLECTUAL PROPERTY (TMP AGENTS)**

-
- (54) Titre : **NOUVEL USAGE MEDICAL DES SELS DE 3-(2,2,2-TRIMETHYLHYDRAZINIUM) PROPIONATE**
- (57) Abrégé : La présente invention concerne un nouvel usage médical des sels de 3-(2,2,2-triméthylhydrazinium) propionate pour la fabrication d'un médicament destiné à la prévention et au traitement de l'athérosclérose.

(استخدام طبي جديد لأملاح 3- (2، 2، 2- تراي ميثيل هيدرازينيوم

بروبيونات)

الملخص

5 يتعلق الاختراع باستخدام طبي جديد لأملاح 3- (2، 2، 2- تراي ميثيل هيدرازينيوم) بروبيونات لتصنيع دواء للوقاية من وعلاج التصلب العصيدي.

03 JAN 2011

(الاستخدام الطبي للمركب 3- (2، 2، 2- تراي ميثيل هيدرازينيوم)وفوسفات ثنائية الهيدروجين)الوصف الكاملالمجال التقني: 5

يتعلق الاختراع الحالي باستخدام أملاح 3- (2، 2، 2- تراي ميثيل هيدرازينيوم) بروبيونات لتصنيع دواء للوقاية من وعلاج التصلب العصيدي.

الخلفية التقنية:

التصلب العصيدي هو مرض يصيب الأوعية الدموية الشريانية. وهو استجابة التهابية مزمنة في جدران الشرايين، في جزء كبير نتيجة لترسب البروتينات الدهنية (بروتينات البلازما التي تحمل الكوليسترول والدهون الثلاثية). وعادة ما يشار إليها باسم "تصلب" أو "فراء" الشرايين. وهو ناجم عن تشكيل لويحات متعددة داخل الشرايين.

التصلب العصيدي هو مرض بطيء ومعقد والذي يبدأ عادة في الطفولة، ويتقدم غالباً مع تقدم العمر. وهو يتقدم بسرعة عند بعض الناس، حتى في العقد الثالث من عمرهم. ويعتقد أن المرض يبدأ من تلف أعمق طبقة من الشريان التي تسمى البطانة. ويسبب تلف جدران الشرايين ما يلي:

• ارتفاع مستويات الكوليسترول والدهون الثلاثية (تراي جليسريد) في الدم

• ارتفاع ضغط الدم

• دخان التبغ

• مرض السكري

انظر، <http://www.americanheart.org/presenter.jhtml?identifier=4440> 04.12.2007

5 التصلب العصيدي هو مشكلة اجتماعية وطبية كبيرة وأعراضه السريرية هي المساهم الرئيسي في حالات دخول المستشفى العالية، وارتفاع معدلات الوفاة.

3- (2، 2، 2- تراي ميثيل هيدرازينيوم) بروبيونات داي هيدرات معروف تحت الاسم الدولي غير المسجل - ملدونيوم داي هيدرات .

والكارنيتين والمeldonium متماثلين جداً تركيبياً.

10 وقد استخدم الكارنتين كعامل مضاد للتصلب العصيدي، وحده أو بالاشتراك مع غيره من العقاقير، ويفضل المستحضرات الموجودة في الطبيعة، مثل مركبات الفلافونويد أو سلسلة الأحماض التي بها مواضع عدم تشبع عديدة أوميغا 3 ، الخ.

تفصح البراءة EP1128822 (SIGMA TAU HEALTHSCIENCE SPA)، التي نشرت في 05/09/2001 عن تركيبة صيدلانية تشتمل على L- كارنيتين وفلافونويد مضادة للتجلط والتصلب العصيدي. 15

ومع ذلك، فقد اعتبر أن التأثير الدوائي للمeldonium داي هيدرات يعمل على مضادة تأثير الكارنيتين.

وقد استخدم الملدونيوم داي هيدرات في العلاج المضاد للتصلب العصيدي. وييدي الملدونيوم داي هيدرات نشاطاً مقلل لدهون الدم في الجرذان التي تعاني من فرط دهون الدم — WR- OKUNEVICH IV, RYZHENKOV VE et al, "Anti-atherosclerotic action of) .1339 Meldonium dihydrate in experiment", published in "Patologiteskaja Fiziologija I (Experimentaljnaja Terapija" 2002, Apr-Jun vol.2, p.24-7 5

وهناك تجربة تصف التصلب العصيدي في الأوعية التاجية، والمخية والأوعية الدموية المحيطية تبين أن الملدونيوم داي هيدرات يبذل تأثيراً مفيداً على الدورة الناحية، وأيض الدهون، ويمكن استخدامها في علاج المرضى الذين يعانون من صور متزامنة من التصلب العصيدي (انظر KARPOV RS, DUDKO VA. "The clinical instrumental evaluation of treatment efficacy in patients with concomitant atherosclerosis of the coronary, cerebral and peripheral 10 (arteries", published in "Terapevticheskii Arkhiv" 1991. vol.63, no.4, p.90-93

وقد تم الكشف عن أملاح فوسفات داي هيدروجين وفومارات الهيدروجين من الملدونيوم في البراءة رقم EP 1667960 A (JOINT STOCK COMPANY GRINDEKS 2006/6/14 كمادة أكثر استقراراً بالمقارنة مع الملدونيوم داي هيدرات .

الكشف عن الاختراع: 15

المشكلة الفنية:

بغض النظر عن المجموعة الواسعة من المستحضرات الدوائية المستخدمة في علاج المرضى الذين يعانون من التصلب العصيدي، فإن هذا المرض لم تتم السيطرة عليه كما يجب.

A

والهدف من الاختراع الحالي هو الحصول على مادة صيدلانية تكون مادة أكثر فعالية من الملدونيوم داى هيدرات في مجال الوقاية والعلاج من التصلب العصيدي.

ولقد وجدنا بشكل غير متوقع أن أملاح الملدونيوم - فوسفات داى هيدروجين الملدونيوم وفيومات هيدروجين الملدونيوم، تخفض على نحو فعال من مظاهر التصلب العصيدي في الشريان الأورطي.

5

تجربة مضادة للتصلب العصيدي:

تم إجراء تجربة دوائية لفحص تأثير مضادة التصلب العصيدي لفوسفات هيدروجين الملدونيوم أو فومات هيدروجين الملدونيوم في الشريان الأورطي.

وقد أجريت التجارب بملح ملدونيوم مثل فوسفات هيدروجين الملدونيوم أو فومات هيدروجين الملدونيوم، على أرانب شينشिला 38 وزنها من 2.5 - 3.0 كجم. وقسمت الأرانب عشوائيا إلى 4 مجموعات : مجموعة مقارنة (ن = 11)، ومجموعة الملدونيوم داى هيدرات (ن = 9)، ومجموعة فوسفات هيدروجين الملدونيوم (ن = 9) ومجموعة فومات هيدروجين الملدونيوم (ن = 9).

10

تم حث التصلب العصيدي التجريبي، أي فرط دهنيات الدم بالمصل ومظاهر التصلب العصيدي في الشريان الأورطي، وذلك بإعطاء 1 % بالوزن كولسترول سوياً مع النظام الغذائي العادي.

15

تمت تغذية الأرانب بوجبة قياسية مع 1 % كولسترول مذاب في زيت بذرة عباد الشمس (4 % من الكمية الإجمالية للغذاء). وتم إثراء الوجبة بالكولسترول على النحو التالي : تم تسخين 10 كجم من المواد الغذائية القياسية للأرانب إلى 60 درجة مئوية، وتم خلطها مع 100

A

جرام كولسترول دافئ مذاب في 400 مل زيت بذرة عباد الشمس. وتلقت الأرانب 200 جرام من هذه المواد الغذائية في اليوم الواحد.

وتم إعطاء المجموعات التجريبية الملدونيوم داى هيدرات ، وفوسفات هيدروجين الملدونيوم وفيومارات هيدروجين الملدونيوم، بجرعات 124 مجم / كجم و165 مجم / كجم و174 مجم / كجم. وتمت إضافة المستحضرات لمياه الشرب.

بعد 15 أسبوعاً تم ذبح الأرانب. وتم تجميع القلب، والشريان الأورطي والكبد لفحصها. وتم نزع الطبقة البرانية من الأورطي، وتقطيعها طولياً وغسلها بمحلول فوسفات منظم. وتمت دراسة عينات من البطن، والشريان الأورطي الصاعد والنازل بواسطة المجهر الضوئي وفحص الشكل المناعي. وتم تثبيت قطع من الشريان الأورطي في 4 ٪ محلول فورمالديهايد منظم متعادل لمدة 7 أيام. وبعد 15 أسبوعاً تم ذبح الأرانب. وتم تجميع القلب، والشريان الأورطي والكبد لفحصها. وتم نزع الطبقة البرانية من الأورطي، وتقطيعها طولياً وغسلها بمحلول فوسفات منظم. وتمت دراسة عينات من البطن، والشريان الأورطي الصاعد والنازل بواسطة المجهر الضوئي وفحص الشكل المناعي. وتم وضع قطع من الشريان الأورطي في 4 ٪ محلول فورمالديهايد منظم متعادل لمدة 7 أيام. ولمزيد من الأبحاث في الشريان تم تجميد الأورطي، والقلب والكبد في النيتروجين السائل وتخزينه في 70 درجة مئوية. وتم وضع العينات في ميثاكارن لتحضير أقسام البارافين.

بعد الوضع في الفورمالديهايد تم غسل العينات لمدة 24 ساعة في المياه الجارية، وتلطبخها بـ Oil red O بالطريقة المعتادة وفحصها عن وجود بقع الدهون، والشرائط واللويحات.

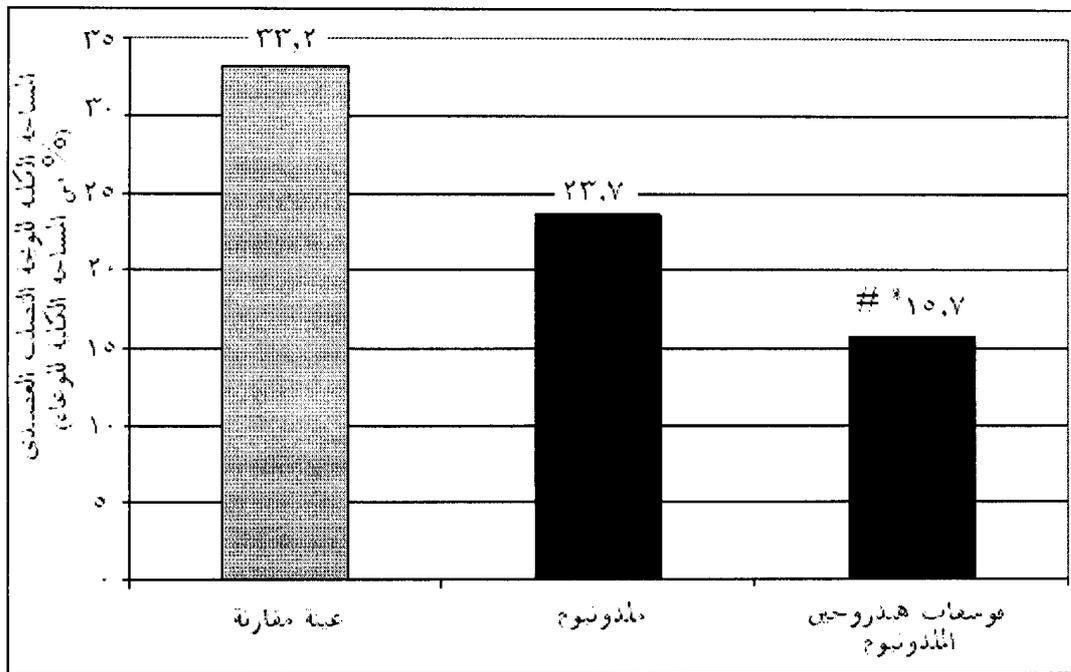
A

في كل الأرناب لوحظت تغييرات التصلب العصيدي في المستحضرات الإجمالية للأورطي الملطخ بـ Oil red O.

نتائج هذه الاختبارات تبين أن فوسفات هيدروجين المالدونيوم قادر على تقليل بقع مظاهر التصلب العصيدي، انظر الجدول رقم 1.

النشاط المضاد للتصلب العصيدي لفوسفات هيدروجين المالدونيوم

5



الجدول 1 : تأثير فوسفات هيدروجين المالدونيوم على مظاهر التصلب العصيدي في الشريان الأورطي للأرناب.

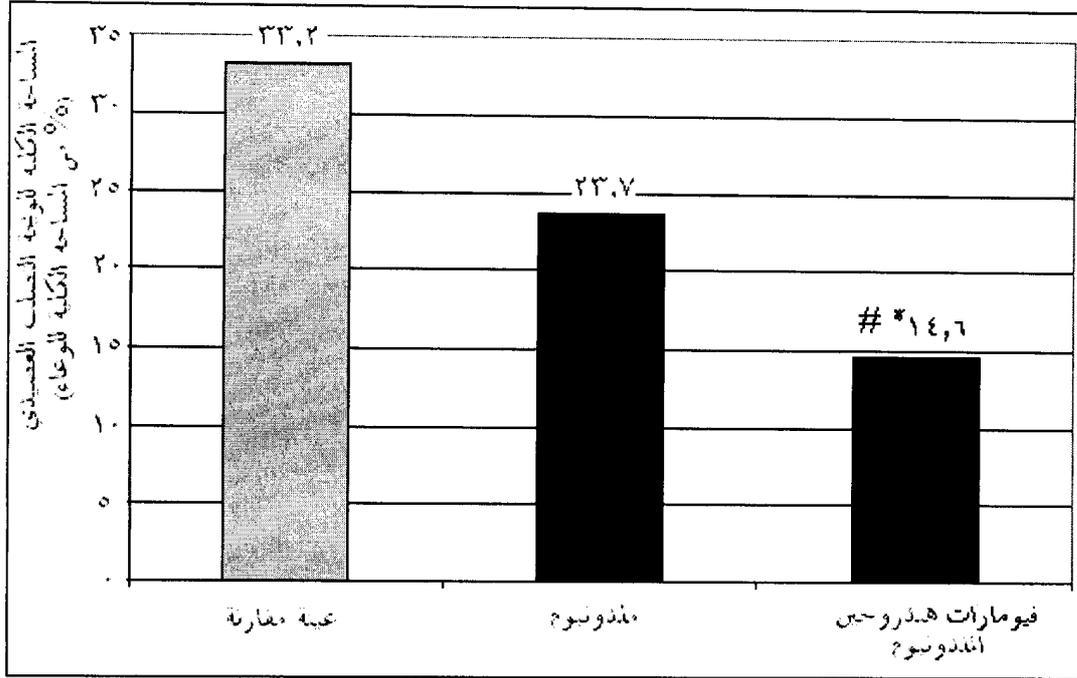
0.05 > p* مقارنة مع مجموعة المقارنة؛ 0.05 > p# مقارنة مع مجموعة المالدونيوم داي هيدرات.

10

ويبين الجدول 1 أن فوسفات هيدروجين المالدونيوم في الجرعات الدوائية تقلل < ضعفين من مساحة لويحة التصلب العصيدي في الشريان الأورطي للأرناب مقارنة مع مجموعات المقارنة والمالدونيوم داي هيدرات .

X

النشاط المضاد للتصلب العصيدي لفيومارات هيدروجين الملدونيوم



الجدول 2 : تأثير فيومارات هيدروجين الملدونيوم على مظاهر التصلب العصيدي في الشريان الأورطي للأرنب.

5 $0.05 > p^*$ مقارنة مع مجموعة المقارنة؛ $0.05 > p^\#$ مقارنة مع مجموعة الملدونيوم داي هيدرات.

ويبين الجدول 2 أن فيومارات هيدروجين الملدونيوم في الجرعات الدوائية تقلل < ضعفين من مساحة لويحة التصلب العصيدي في الشريان الأورطي للأرنب مقارنة مع مجموعات المقارنة والملدونيوم داي هيدرات .

عناصر الحماية

- 1- استخدام أملاح 3- (2، 2، 2) - تراي ميثيل هيدرازينيوم) بروبيونات من المجموعة 1
- المكونة من فوسفات داي هيدروجين وفيومارات هيدروجين لتصنيع دواء للوقاية من و / 2
- أو علاج التصلب العصيدي. 3
- 2- ملح 3- (2، 2، 2) - تراي ميثيل هيدرازينيوم) بروبيونات للوقاية من و / أو علاج 1
- التصلب العصيدي. 2
- 3- 3- (2، 2، 2) - تراي ميثيل هيدرازينيوم) بروبيونات وفقاً لعنصر الحماية 1 أو عنصر 1
- الحماية 2 حيث يكون هو فوسفات داي هيدروجين 3- (2، 2، 2) - تراي ميثيل 2
- هيدرازينيوم) بروبيونات. 3
- 4- 3- (2، 2، 2) - تراي ميثيل هيدرازينيوم) بروبيونات وفقاً لعنصر الحماية 1 أو عنصر 1
- الحماية 2 حيث يكون هو فيومارات هيدروجين 3- (2، 2، 2) - تراي ميثيل 2
- هيدرازينيوم) بروبيونات. 3

5

10

A