



CONFÉDÉRATION SUISSE
OFFICE FÉDÉRAL DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE

① CH 685876 A5

⑤ Int. Cl.°: C 07 F 7/30
A 61 K 33/24

Brevet d'invention délivré pour la Suisse et le Liechtenstein
Traité sur les brevets, du 22 décembre 1978, entre la Suisse et le Liechtenstein

⑫ **FASCICULE DU BREVET** A5

⑳ Numéro de la demande: 758/93

⑦ Titulaire(s):
Asai Germanium Research Institute Co., Ltd,
Chiyoda-ku/Tokyo (JP)

㉒ Date de dépôt: 12.03.1993

③ Priorité(s): 16.03.1992 JP 4-091685

⑦ Inventeur(s):
Kakimoto, Norihiro, Machida-shi/Tokyo (JP)
Nakamura, Kunie, Sagamihara-shi/Kanagawa (JP)

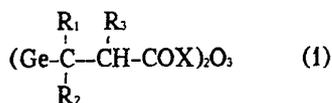
㉔ Brevet délivré le: 31.10.1995

④ Fascicule du brevet
publié le: 31.10.1995

⑦ Mandataire:
Kirker & Cie SA, Thônex (Genève)

⑤ Agent pour supprimer et limiter la réaction de Maillard.

⑦ La présente invention fournit un agent pour supprimer ou limiter la réaction de Maillard qui comprend, comme composant actif, un composé organique du germanium représenté par la formule (1):



où les groupes R₁ à R₃ peuvent être identiques ou différents et chacun d'entre eux représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle inférieur ou un groupe phényle substitué ou non substitué; et X représente un groupe hydroxyle, un groupe O-alkyle inférieur, un groupe amine ou un sel représenté par OY (Y est un métal ou un composé contenant un groupe basique).

Ledit agent peut effectivement supprimer ou limiter la réaction de Maillard et il est sûr, même lorsqu'il est administré pendant une longue durée de temps.

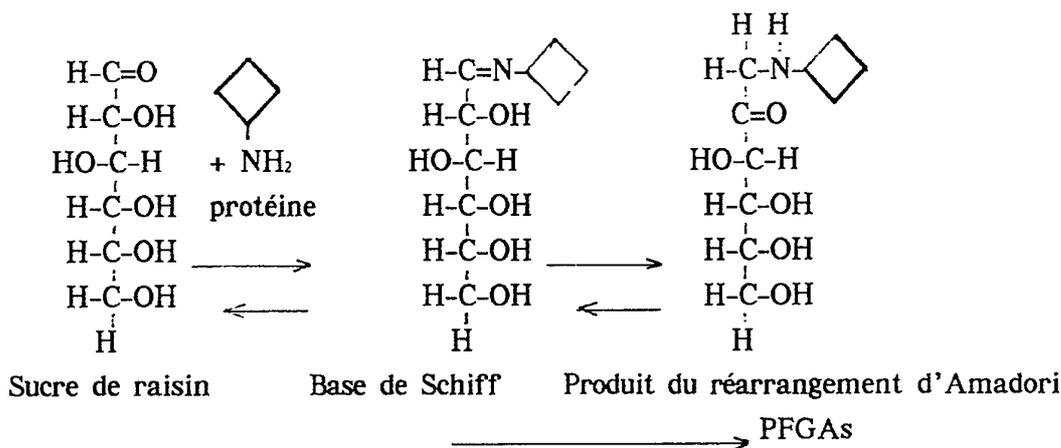


Description

La présente invention concerne un agent pour supprimer ou limiter la réaction de Maillard. Plus particulièrement, la présente invention concerne un agent comprenant un composé organique du germanium comme composant actif et ayant un excellent effet pour supprimer ou limiter la réaction de Maillard.

«Réaction de Maillard» est le terme général utilisé pour désigner une série de réactions qui commencent par la formation de liaisons entre les saccharides et les groupes amine des protéines et se terminent par la formation de composés bruns. Par exemple, on pense que la coloration prise par les aliments au chauffage est le résultat de la réaction de Maillard. On pense que la réaction de Maillard, qui est une réaction non enzymatique entre les saccharides et les protéines, se déroule également dans les organismes vivants, ce qui a récemment attiré l'attention.

La réaction de Maillard se déroule comme suit dans le stade initial.



Le groupe aldéhyde du sucre de raisin et le groupe amine d'une molécule de protéine se lient ensemble pour former une base de Schiff. La base de Schiff, qui est instable, donne rapidement naissance à un réarrangement intramoléculaire des atomes d'hydrogène (réarrangement d'Amadori) pour former un produit du réarrangement d'Amadori qui est stable par comparaison avec la base de Schiff.

Dans le stade ultérieur, le produit du réarrangement d'Amadori est converti en un dérivé du sucre de raisin par l'intermédiaire d'une réaction lente de déshydratation. Ce dérivé est converti d'une manière irréversible en un autre dérivé portant le nom général de «produit final d'une glycosylation avancée ou PFGA. Dans certains cas, le PFGA forme un produit de réticulation avec une autre protéine. Les structures de ces dérivés et des produits réticulés sont dans l'ensemble inconnues.

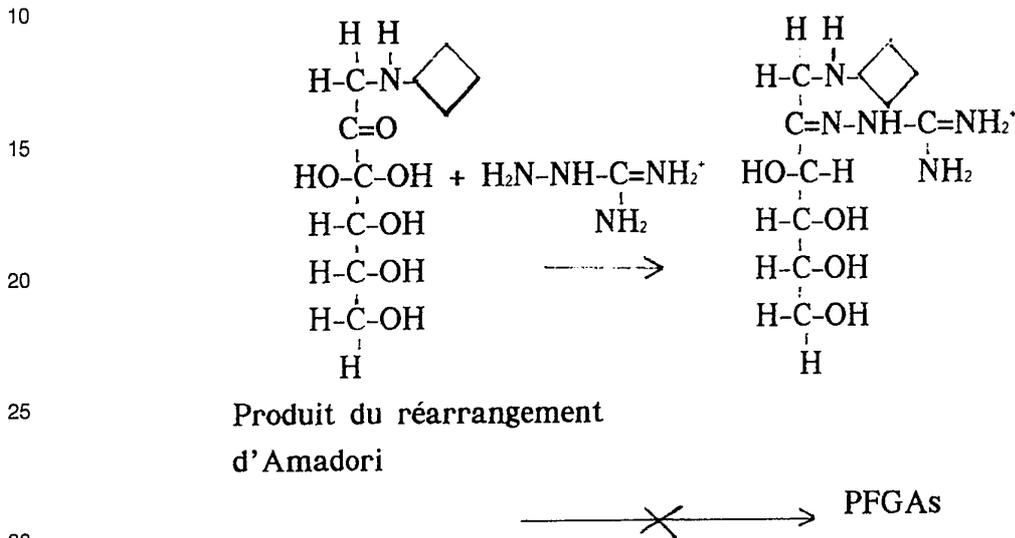
Il a été trouvé dans des études récentes que les produits du réarrangement d'Amadori étaient étroitement liés à diverses maladies, en particulier le diabète et le vieillissement. Par exemple, Antohny Cerami et Ronald J. Koenig ont trouvé que le sang de patients souffrant de diabète contenait de l'hémoglobine A_{1c} à des concentrations plus élevées que celles de sujets sains et que ces concentrations étaient proportionnelles au niveau du sucre sanguin desdits patients. Cette hémoglobine A_{1c} est un produit du réarrangement d'Amadori. En outre, le groupe de recherche d'Antohny Cerami, ainsi que d'autres groupes de recherche, ont détecté un certain nombre de produits du réarrangement d'Amadori dans les organismes vivants et ils ont trouvé que les patients examinés souffrant du diabète avaient des produits du réarrangement d'Amadori en une quantité 2-3 fois plus élevée que les individus sains.

On peut prévoir que, lorsqu'un niveau élevé de sucre sanguin perdure, différentes protéines de l'organisme vivant en question seront converties en PFGAs respectifs et ensuite en produits réticulés, par le mécanisme réactionnel susmentionné. Selon une théorie, ce processus provoquerait des complications chez le diabétique. Ce processus provoquerait même le phénomène de vieillissement, selon une autre théorie. On a en effet trouvé que les PFGAs s'accumulaient dans la dure-mère des personnes âgées et des patients souffrant du diabète.

Dans ces conditions, on pouvait penser que les complications résultant du diabète et le phénomène de vieillissement pouvaient être supprimés ou retardés si un agent était fourni capable de supprimer la réaction de Maillard ou de décomposer les produits formés par la réaction de Maillard, tels que les PFGAs et similaires.

La demande de brevet japonais Kokai (mise à la disposition du public pour consultation) N° 142 114/1987 décrit une composition pour supprimer le vieillissement des protéines mise au point en suivant la logique expliquée ci-dessus, un médicament contenant ladite composition et une méthode pour suppri-

mer le vieillissement des protéines. La méthode pour supprimer le vieillissement des protéines décrite dans le document en question comprend d'administrer à un patient un agent ayant un substituant contenant un azote actif (par exemple l'aminoguanidine) capable de réagir avec les groupes carbonyle des produits de la réaction de Maillard tels que les produits du réarrangement d'Amadori et similaires (1) permettant à l'agent de réagir avec des composés contenant des groupes carbonyle (par exemple les produits du réarrangement d'Amadori) et (2) empêchant donc la conversion irréversible des produits du réarrangement d'Amadori en dérivés du sucre de raisin et ensuite en PFGAs, comme représenté par le schéma réactionnel suivant:



Le mécanisme réactionnel ci-dessus, c'est-à-dire la réaction de l'aminoguanidine ou similaire avec un produit du réarrangement d'Amadori pour empêcher la conversion irréversible du produit du réarrangement d'Amadori en un dérivé du sucre de raisin et ensuite en PFGAs est facile à comprendre sur le plan chimique, mais le produit de la réaction entre l'aminoguanidine et similaire et le produit du réarrangement d'Amadori est une protéine étrangère au corps humain et sa sûreté est complètement inconnue.

Lorsque l'agent ci-dessus contenant de l'aminoguanidine ou similaire est administré dans le but, par exemple, de supprimer le vieillissement des protéines et de traiter les complications du diabète, on peut prévoir que la durée d'administration sera très longue. Par conséquent, si la protéine formée par la réaction entre l'aminoguanidine et le produit du réarrangement d'Amadori avait une quelconque toxicité, ses effets néfastes seraient loin d'être négligeables.

La présente invention a été faite dans le contexte décrit ci-dessus et elle est destinée à fournir un agent qui peut effectivement supprimer ou limiter la réaction de Maillard, et qui est sûr.

Selon la présente invention, on fournit un agent pour supprimer ou limiter la réaction de Maillard qui comprend en tant que composant actif, un composé organique du germanium représenté par la formule (1):



55 où R₁ à R₃ peuvent être identiques ou différents et chacun d'entre eux représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle inférieur ou un groupe phényle substitué ou non substitué; et X représente un groupe hydroxyle, un groupe O-alkyle inférieur, un groupe amine ou un sel représenté par OY (Y est un métal ou un composé contenant un groupe basique).

60 La fig. 1 est un graphique montrant que le présent agent supprime la formation de PFGAs.

La fig. 2 est un graphique montrant que le présent agent supprime la consommation de la N α -t-butoxycarbonyl-L-lysine.

65 La fig. 3 est un graphique montrant que le présent agent supprime la formation de PFGAs de la N α -t-butoxycarbonyl-Ne-fructose-L-lysine.

La fig. 4 est un graphique montrant que le présent agent supprime la décomposition de la N α -t-butoxycarbonyl-N ϵ -fructose-L-lysine.

La fig. 5 est un graphique montrant la décomposition d'un produit du réarrangement d'Amadori formé à partir de ribose et d'arginine, lorsque le présent agent n'est pas utilisé.

5 La fig. 6 est un graphique montrant la décomposition d'un produit du réarrangement d'Amadori formé à partir de ribose et d'arginine, lorsque le présent agent est utilisé.

La fig. 7 est un graphique montrant que le présent agent diminue la glycoalbumine chez le rat.

La fig. 8 est un graphique montrant que le présent agent diminue la fructoseamine chez le rat.

10 La fig. 9 est un graphique montrant que le présent agent diminue la fluorescence du collagène de l'abdomen du rat.

La fig. 10 est un graphique montrant que le présent agent diminue la fluorescence du collagène du tendon de la queue du rat.

La fig. 11 est un graphique montrant que le présent agent diminue la fructoseamine du sérum de patients souffrant du diabète.

15 La présente invention est décrite en détail ci-après.

L'agent pour supprimer ou limiter la réaction de Maillard selon la présente invention comprend en tant qu'ingrédient actif, un composé organique du germanium représenté par la formule susmentionnée (1). On va d'abord décrire le composé. Dans le composé organique du germanium de la formule (1), le squelette de base est l'acide germylpropionique formé en liant un atome de germanium et un dérivé de l'acide propionique ayant trois substituants R₁ à R₃ et un groupe OX contenant de l'oxygène, et les atomes de germanium dans le squelette de base sont liés avec les atomes d'oxygène dans un rapport atomique de 2:3.

20 Dans la formule (1), les groupes R₁ à R₃ peuvent être identiques ou différents et chacun d'entre eux représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle inférieur tel que méthyle, éthyle, propyle, butyle ou similaire ou un groupe phényle substitué ou non substitué; et X représente un groupe hydroxyle, un groupe O-alkyle inférieur, un groupe amine ou un sel représenté par OY [Y est un métal tel que le sodium, le potassium ou similaire (le métal n'est pas limité à un métal monovalent)] ou un composé contenant un groupe basique tel que le lysozyme, la lysine ou similaire.

30 Les substituants R₁ et R₂ sont liés en position α de l'atome de germanium et le substituant R₃ est lié en position β . Par conséquent, le composé organique du germanium utilisable dans le présent agent peut être choisi par exemple parmi les composés suivants:



50

55

60

65



5



10



15



20



25

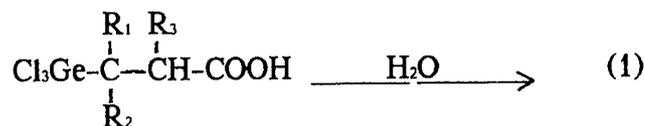


30

Les composés organiques du germanium ayant la structure ci-dessus peuvent être produits par différents procédés.

Un composé de la formule (1) où X = OH peut être produit par exemple comme représenté par le schéma réactionnel suivant, en hydrolysant un acide trihalogermylepropionique [par exemple l'acide trichlorogermylepropionique (3)] dans lequel les groupes R₁ à R₃ ont été introduits au préalable.

35



40

(3)

45

Un composé de la formule (1) où X = groupe O-alkyle inférieur peut être produit par exemple en faisant réagir le composé ci-dessus (3) avec du chlorure de thionyle ou similaire pour le convertir en un halogénure d'acide correspondant, en faisant réagir l'halogénure d'acide avec un alcool correspondant au groupe alkyle inférieur et en hydrolysant le produit de réaction. En outre, un composé de la formule (1) où X = NH₂ peut être produit par exemple en faisant réagir l'halogénure d'acide avec de l'ammoniac.

50

En outre, un composé de la formule (1) où X est un sel représenté par OY et Y est un métal, peut être produit en faisant réagir un composé (1) avec un hydroxyde de métal alcalin Y. Un composé de la formule (1) où X est un sel représenté par OY et Y est un composé contenant un groupe basique, qui peut être produit par une réaction acide – base connue.

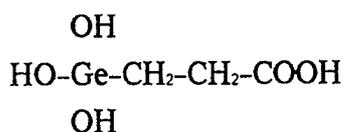
55

Les composés organiques du germanium obtenus comme décrit ci-dessus ont été analysés à l'aide de leurs spectres en résonance magnétique nucléaire (RMN), en infrarouge (IR), etc. Les résultats confirment tout à fait qu'il s'agit de composés de la formule (1).

60

La formule (1) pour le composé organique du germanium de la présente invention représente le composé à l'état de cristaux isolés. Toutefois, il est bien connu que le composé, lorsqu'il est mis dans de l'eau, subit une hydrolyse au niveau de la liaison germanium – oxygène et, par exemple, le composé (1-1) prend la structure suivante:

65



5

10 Parmi les composés organiques du germanium ci-dessus, on préfère le composé (1-1) parce qu'il est plus plutôt facile à obtenir.

Le présent agent comprenant un composé organique du germanium de la formule (1) comme composant actif peut être administré par différentes méthodes, par exemple par voie orale, parentérale ou locale.

15 Il n'y a aucune restriction concernant la forme galénique du présent agent et il peut être combiné à volonté avec un vecteur connu, etc, pour fournir un agent oral (par exemple comprimés, poudres, gélules), un agent parentéral (par exemple injectable) ou un agent à application locale (par exemple lotions, onguents).

20 La teneur en composé organique du germanium (1) dans le présent agent pour supprimer ou limiter la réaction de Maillard varie selon le cas, mais elle est par exemple d'environ 5-500 mg par unité d'administration. La quantité administrée dudit composé varie en fonction de l'état de la maladie mais elle est par exemple d'environ 1-100 mg/kg/jour.

Le composé organique du germanium (1) utilisé dans le présent agent a une toxicité très basse. Dans le cas d'une administration orale du composé (1-1), la DL₅₀ est de 6 g ou plus pour les souris et de 10 g ou plus pour les rats.

25 La présente invention est décrite ci-après d'une manière plus détaillée, à l'aide d'exemples.

Exemple 1

30 Le composé organique du germanium (1-1) a été ajouté à une solution de tampon phosphate (50 mM, pH 7,4) contenant 50 mM de N α -t-butoxycarbonyl-L-lysine (abréviation utilisée: N α -t-Boc-lysine) comme protéine modèle et du glucose 1 M, pour que la concentration finale de celui-ci soit de 0, 1, 5 ou 10 mM. Ensuite, l'incubation s'est déroulée à 40°C pendant 15 jours, après quoi la formation des PFGAs a été mesurée par le degré de développement de la coloration brune (densité optique à 420 nm) et la quantité de N α -t-Boc-lysine consommée a été mesurée par chromatographie liquide à haute pression (abréviation utilisée: HPLC) pour déterminer l'effet du composé organique du germanium (1-1) ajouté. Les résultats sont représentés sur la fig. 1 et sur la fig. 2.

35 Il ressort clairement de la fig. 1, que le composé organique du germanium (1-1) supprime la formation des PFGAs selon la concentration en composé (1-1), cette formation étant pratiquement complètement supprimée à une concentration de 5-10 mM. Une tendance similaire se voit également sur la fig. 2, où le composé organique du germanium (1-1) à la concentration de 10 mM diminuait la consommation de la N α -t-Boc-lysine à environ 10%.

Ces résultats indiquent que l'agent de la présente invention est efficace pour supprimer le stade initial de la réaction de Maillard.

45 Exemple 2

50 Le composé organique du germanium (1-1) a été ajouté à une solution de tampon phosphate contenant 10 mM de N α -t-butoxy-carbonyl-N ϵ -fructose-L-lysine (abréviation utilisée: F-lysine) comme modèle de glycoprotéine, pour que la concentration finale soit de 0, 1, 5, 10 ou 50 mM. Ensuite, l'incubation était effectuée à 40°C pendant 15 jours, après quoi la formation des PFGAs était mesurée par le degré de développement de la coloration brune (densité optique mesurée à 420 nm) et la quantité de F-lysine décomposée était mesurée par HPLC pour déterminer l'effet du composé organique du germanium (1-1) ajouté. Les résultats sont représentés sur la fig. 3 et la fig. 4.

55 Il ressort clairement de la fig. 3 et de la fig. 4 que le composé organique du germanium (1-1) supprime la formation des PFGAs d'une manière pratiquement complète à la concentration de 5-50 mM. Il est également clair sur la fig. 4, que le composé organique du germanium (1-1) supprime la consommation de F-lysine à une concentration de 5-50 mM et diminue cette consommation à environ 20% à la concentration de 50 mM.

60 Ces résultats indiquent que l'agent de la présente invention a un effet pour supprimer le stade intermédiaire ou le stade final de la réaction de Maillard.

Incidemment, les mêmes résultats ont été aussi obtenus en gros lorsque les composés organiques du germanium de la formule (1) autres que le composé (1-1) étaient utilisés. Cependant, lorsqu'on a utilisé de l'aminoguanidine à la place du composé organique du germanium (1), pratiquement aucun effet n'était obtenu.

65

Exemple 3

On a fait réagir au reflux en utilisant un bain d'eau chauffé à 60–70°C, 20 mg de ribose, 20 mg d'arginine et 10 ml de méthanol. 10–15 minutes plus tard, 0,1–0,3 ml d'acide acétique ont été ajoutés et la réaction a été poursuivie pendant 5–10 minutes de plus. Ensuite, le mélange réactionnel était concentré sous pression réduite. Pendant la concentration, une petite quantité d'eau a été ajoutée pour enlever l'acide acétique. Le concentré a été dissous dans 1 ml d'eau et la solution a été soumise à une HPLC pour recueillir le produit du réarrangement d'Amadori. Le produit a été lyophilisé.

Le produit lyophilisé du réarrangement d'Amadori a été mis en suspension dans 4 ml de solution de tampon phosphate de sodium (pH 7,4, 0,1 M). La suspension a été mélangée avec une solution de tampon phosphate de sodium contenant ou non 40 mM du composé organique du germanium (1–1) dans un rapport 1:1. Le mélange a été incubé à 37°C pendant 24 heures. Des échantillons de 0,1 ml ont été prélevés au cours du temps pour une analyse immédiate par HPLC. Lorsque l'analyse immédiate était impossible, l'échantillon était conservé congelé à –20°C.

Lorsqu'aucun composé organique du germanium (1–1) n'était ajouté comme représenté sur la fig. 5, le produit du réarrangement d'Amadori disparaissait presque complètement au bout de 18 heures et l'arginine augmentait. Au bout de 11 minutes environ, un pic de substance non identifiée apparaissait et augmentait fortement après 9 heures. Toutefois, lorsque le composé organique du germanium (1–1) était ajouté comme représenté sur la fig. 6, la décroissance du produit du réarrangement d'Amadori était faible et il n'y avait pratiquement aucune augmentation d'arginine ou du pic de la substance non identifiée.

Ceci indique que le présent agent supprime la réaction de Maillard d'un saccharide constitutif d'un acide nucléique tel que l'acide ribonucléique (ARN) ou similaire.

Exemple 4

De la streptozotocine a été injectée par voie intraveineuse à des rats Sprague-Dawley femelles (nombre total de rats 21, chacun pesant 240–270 g) à raison de 65 mg par kg de poids de corps, pour provoquer le diabète. Ensuite, les rats étaient divisés en deux groupes, un groupe de référence et un groupe traité. Un composé organique du germanium (1–1) était mis dans l'eau de boisson pour une administration par voie orale au groupe traité pendant la nuit, à raison de 100 mg par kg de poids de corps.

4, 8 et 14 semaines après l'administration du composé organique du germanium (1–1), on a prélevé des échantillons de sang chez tous les rats à jeun des deux groupes. Chaque échantillon de sang était analysé pour sa teneur en sucre, en glycohémostoglobine (abréviation utilisée: GHb) en glycoalbumine (abréviation utilisée: GA) et en fructoseamine (abréviation utilisée: Fru). La GHb était déterminée par chromatographie d'affinité en utilisant une mini colonne et la GA était déterminée par HPLC en utilisant deux colonnes différentes. On a également déterminé pour chaque rat le poids du corps, la quantité d'eau absorbée, ainsi que la quantité d'aliment absorbé.

La GHb était plus faible dans le groupe traité. Egalement, la GA était nettement plus basse dans le groupe traité [21,6 ± 1,8% (moyenne ± écart standard)] au bout de 14 semaines que dans le groupe de référence (23,8 ± 2,3%), comme représenté sur la fig. 7. En même temps, la concentration en albumine du plasma était de 1,9 ± 0,3 g/dl dans le groupe traité et de 2,0 ± 0,2 g/dl dans le groupe de référence. La Fru était nettement plus basse dans le groupe traité au bout de 8 semaines que dans le groupe de référence, comme représenté sur la fig. 8, et la différence était encore plus significative au bout de 14 semaines (239 ± 16 µmoles/L dans le groupe traité et 267 ± 26 µmoles/L dans le groupe de référence).

Incidemment, pendant la durée de l'essai, il n'y avait aucune différence entre les deux groupes dans le poids du corps, la quantité d'eau absorbée et la quantité d'aliment absorbé. Entre les deux groupes, il n'y avait pas non plus de différence à jeun au niveau de la teneur en sucre du sang.

Les résultats ci-dessus indiquent que le composé organique du germanium (1–1) supprimait la glycosylation des protéines du plasma.

Exemple 5

De la streptozotocine a été injectée par voie intraveineuse à des rats Sprague-Dawley femelles (nombre total de rats 21, pesant chacun 240–270 g) à raison de 65 mg par kg de poids de corps pour provoquer le diabète. Ensuite, les rats étaient divisés en deux groupes, un groupe de référence et un groupe traité. Un composé organique du germanium (1–1) était mis dans l'eau de boisson pour une administration par voie orale au groupe traité pendant la nuit, à raison de 100 mg par kg de poids de corps.

14 semaines après l'administration du composé organique du germanium (1–1), tous les rats étaient tués pour prélever la peau de l'abdomen et le tendon de la queue. Le collagène a été extrait de chaque peau et de chaque tendon et traité avec de la collagénase pour le solubiliser. Chacun des collagènes solubilisés était analysé en fluorescence avec une longueur d'onde d'excitation de 370 nm et une

longueur d'onde de mesure de 440 nm. En même temps, on a mesuré l'hydroxyproline par HPLC; une quantité de collagène a été calculée; et l'ajustement de l'intensité de la fluorescence a été fait en utilisant cette valeur.

Comme représenté sur la fig. 9, la fluorescence du collagène de la peau était de $1,95 \pm 0,29$ (unité arbitraire par mg de collagène, valeur moyenne \pm écart standard) dans le groupe traité, donc nettement plus basse que les $2,32 \pm 0,24$ du groupe de référence. Comme on peut le voir sur la fig. 10, la fluorescence du collagène du tendon était de $2,01 \pm 0,18$ dans le groupe traité, ce qui est également nettement plus bas que les $2,59 \pm 0,69$ du groupe de référence.

Incidemment, durant la période d'essai, par exemple 4, 8 et 14 semaines après l'administration du composé organique du germanium (1-1), il n'y avait pas de différence entre les deux groupes au niveau du sucre dans le sang à jeun, du poids du corps, de la quantité d'eau absorbée et de la quantité d'aliment absorbé.

On pense que la glycosylation d'une protéine ayant un vitesse de renouvellement lente dans l'organisme vivant comme le collagène ou similaire donne un produit de réticulation à un stade avancé de la réaction de Maillard et ceci est une des raisons du vieillissement et des complications du diabète. Les résultats ci-dessus indiquent que le composé organique du germanium (1-1) supprime la glycosylation de la peau et des collagènes du tendon.

Exemple 6

Un composé organique du germanium (1-1) a été administré à 20 patients souffrant du diabète (ils avaient été diagnostiqués comme étant diabétiques par un essai d'administration de 75 g de sucre de raisin), à raison de 750 mg/jour pendant 2 mois. La teneur en fructoseamine du sérum de chaque patient a été mesurée avant et après l'administration.

La teneur en fructoseamine du sérum a été mesurée par une méthode classique, en ajoutant un échantillon d'essai ou un étalon (un produit standard du réarrangement d'Amadori) à une solution de NTB, en soumettant le mélange à une incubation à 37°C et en mesurant la couleur développée.

Les résultats sont représentés sur la fig. 11. Il ressort clairement de la fig. 11, que la teneur en fructoseamine dans le sérum chez les patients atteints du diabète était plus faible après l'administration du composé organique du germanium (1-1) qu'avant l'administration.

Le présent agent comprend un composé organique du germanium représenté par la formule (1) comme composant actif et il peut effectivement supprimer ou limiter la réaction de Maillard aussi bien au stade initial qu'au stade plus tardif. Par conséquent, le présent agent, lorsqu'il est administré à un organisme vivant, est efficace pour l'acidocétose, les maladies infectieuses, les rétinopathies, les néphropathies, les neuropathies, les accidents vasculaires cérébraux, et d'autres complications du diabète, etc.

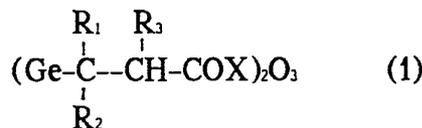
Contrairement à l'aminoguanidine ou similaire, le composé organique du germanium (1) ne produit pas dans le corps humain de protéines non familières à l'organisme, parce qu'il n'a pas de groupe fonctionnel réagissant avec les produits du réarrangement d'Amadori.

En outre, le composé organique du germanium (1) ne montre pas d'effets secondaires lorsqu'il est administré, et c'est un produit très sûr. Par conséquent, même lorsqu'il est administré sur une longue période de temps, par exemple pour le traitement de complications du diabète, le composé a très peu de chances d'avoir un effet néfaste sur l'organisme humain.

Les complications du diabète apparaissent généralement au bout de 10 ans après que le diabète a été diagnostiqué. Dans ces conditions, en commençant l'administration du présent agent après que le patient a été diagnostiqué comme diabétique, la manifestation de complications peut être supprimée ou retardée. Dans ces conditions, on prévoit que le présent agent soit également efficace pour empêcher les complications dues au diabète.

Revendications

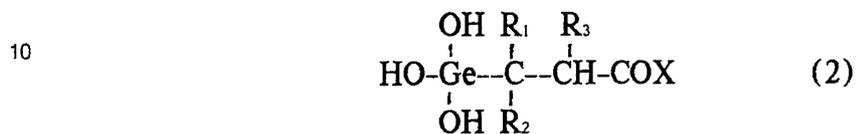
1. Agent pour supprimer ou limiter la réaction de Maillard qui comprend comme composant actif, un composé organique du germanium représenté par la formule (1):



où les groupes R_1 à R_3 peuvent être identiques ou différents et chacun d'entre eux représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle inférieur ou un groupe phényle substitué ou non substitué; et X représente un groupe hydroxyle, un groupe O-alkyle inférieur, un groupe amine ou un sel représenté par OY, Y est un métal ou un composé contenant un groupe basique.

2. Agent pour supprimer ou limiter la réaction de Maillard selon la revendication 1, où le composé organique du germanium utilisé comme composant actif est un composé de la formule (1), où chacun des groupes R₁ à R₃ est un atome d'hydrogène et X est un groupe hydroxyle.

5 3. Agent pour supprimer ou limiter la réaction de Maillard selon la revendication 1, où le composé organique du germanium utilisé comme composant actif, lorsqu'il est dans de l'eau, a la structure représentée par la formule (2):



15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

Fig. 1

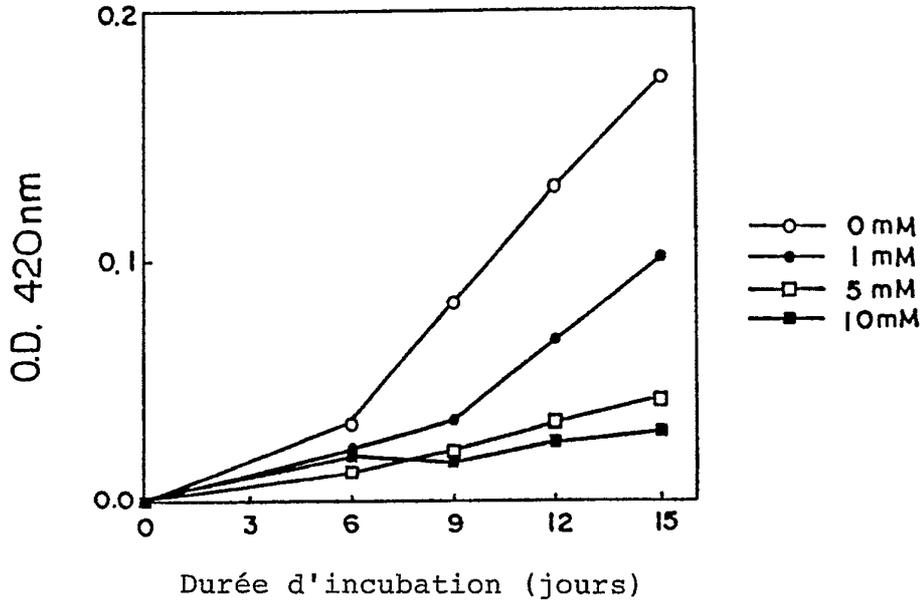


Fig. 2

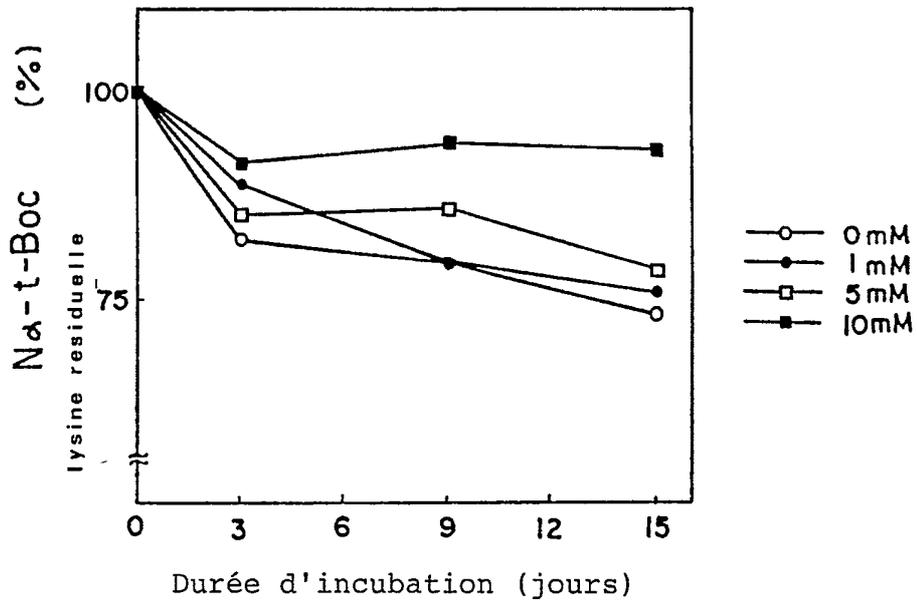


Fig. 3

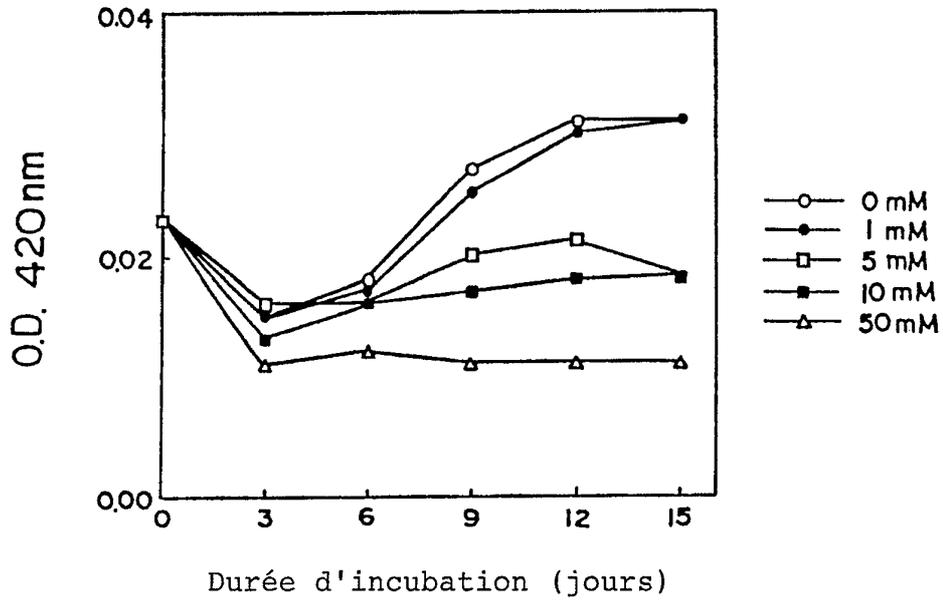


Fig. 4

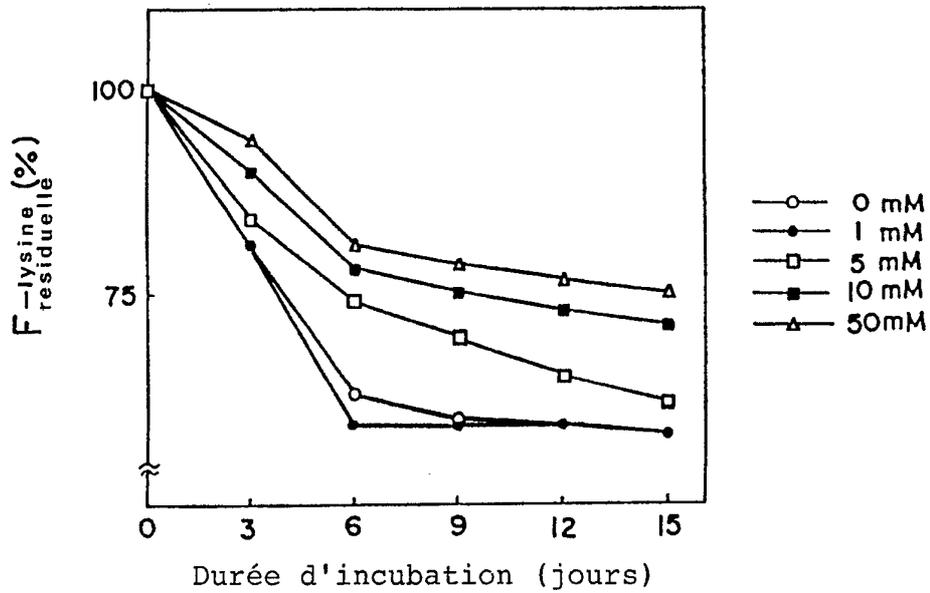


Fig.5

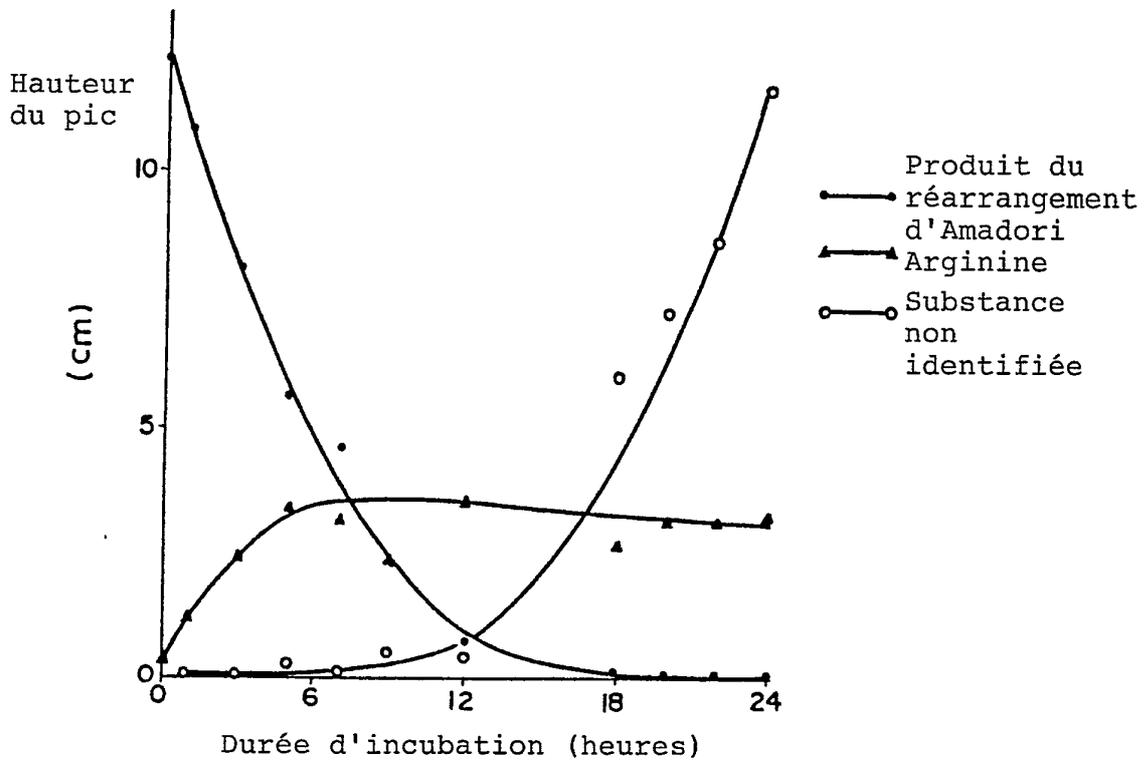


Fig.6

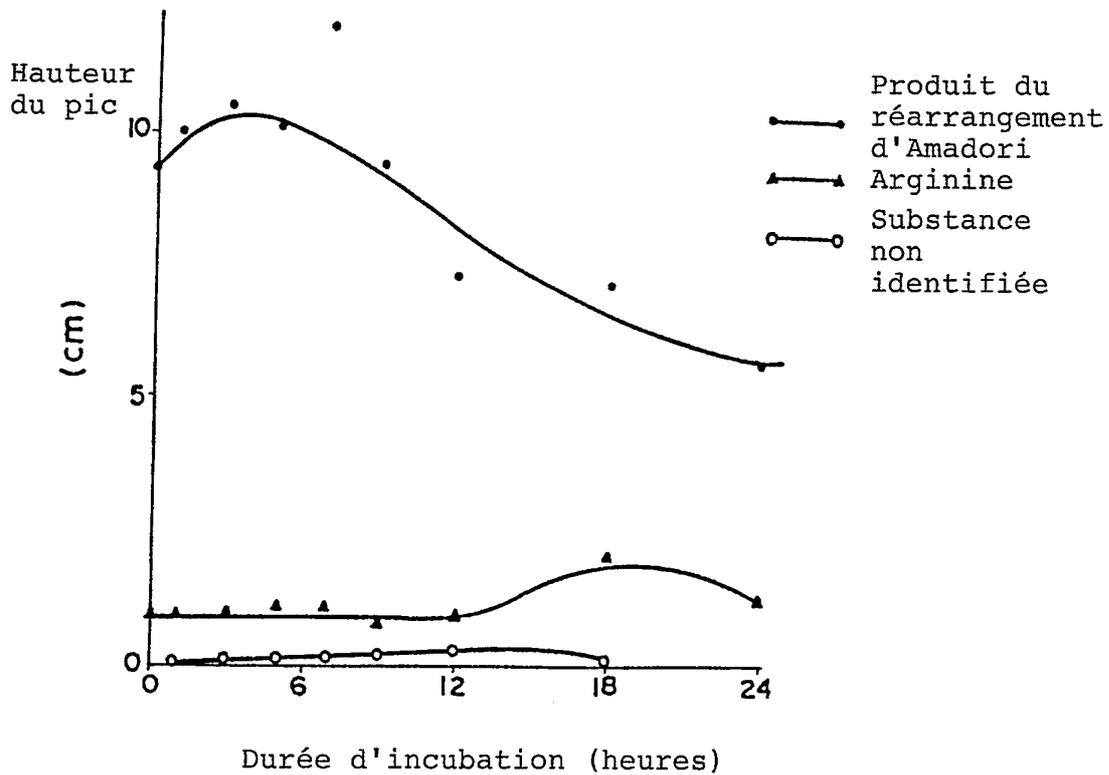


Fig. 7

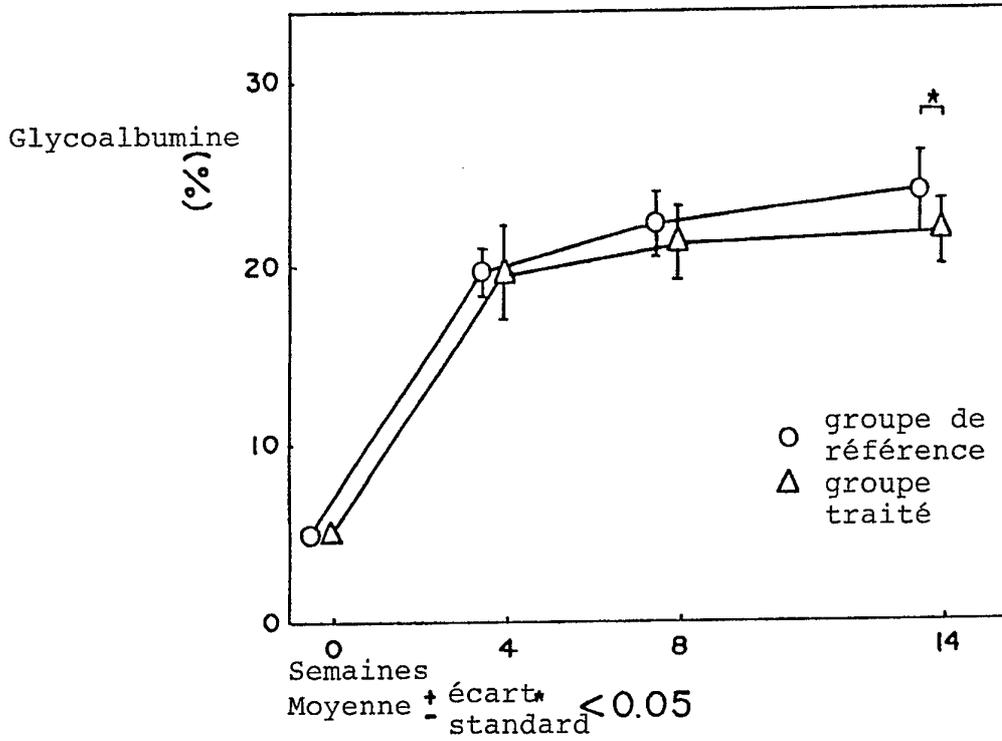


Fig. 8

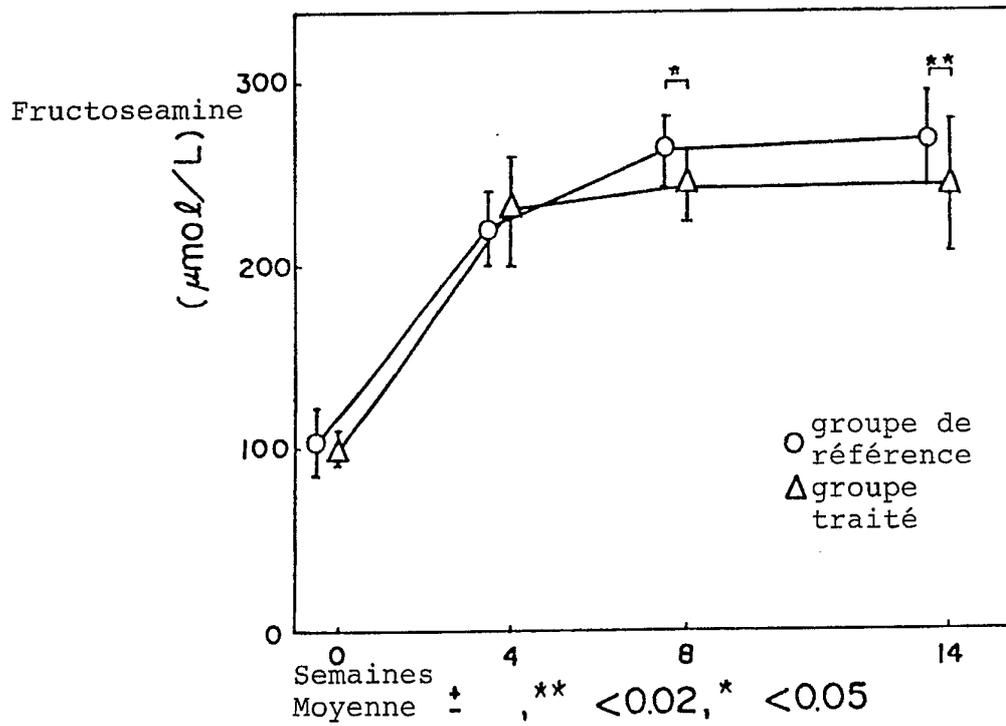


Fig. 9

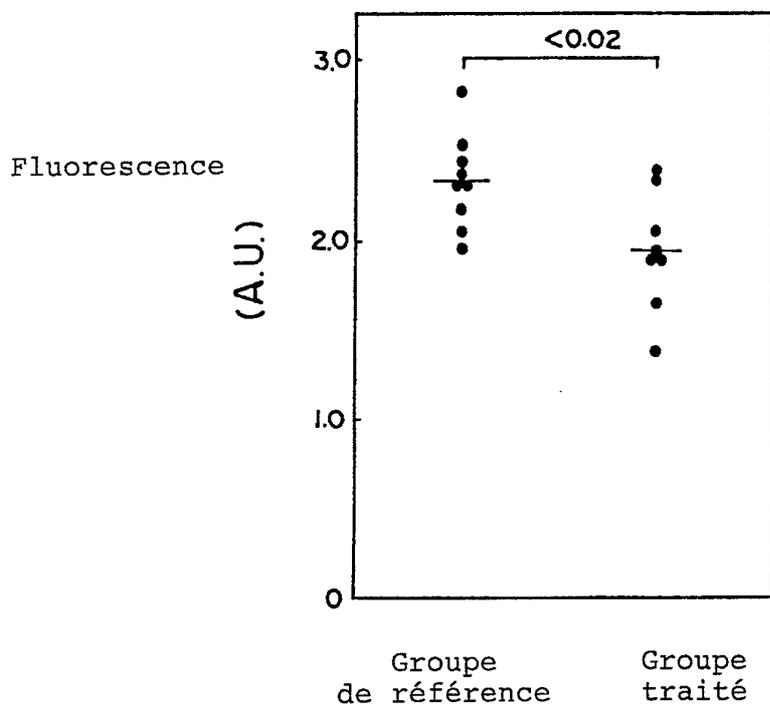


Fig. 10

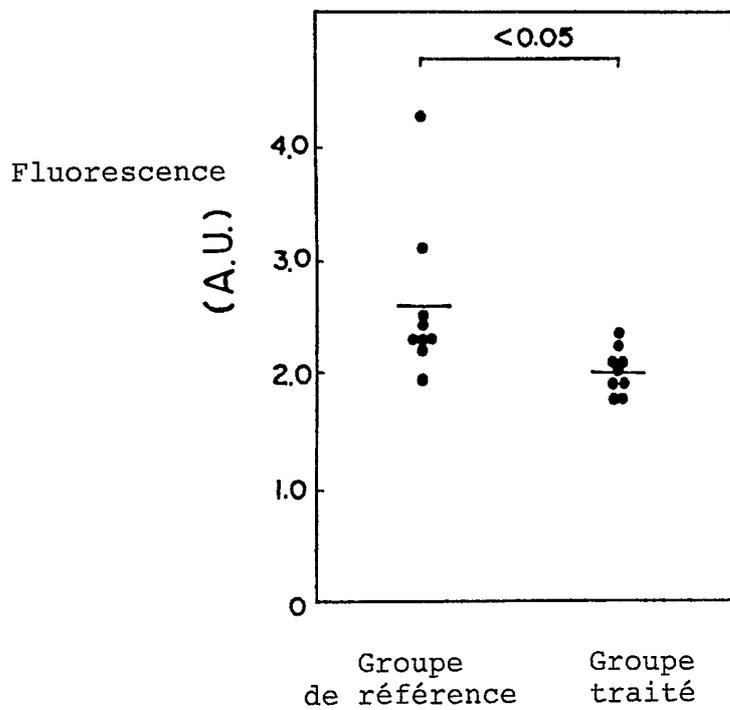


Fig. 11

