



MD 4080 B1 2010.12.31

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) **4080** ⁽¹³⁾ **B1**

(51) Int. Cl.: *A61K 31/5377* (2006.01)
A61K 9/22 (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01)

(12) **BREVET DE INVENȚIE**

Hotărârea de acordare a brevetului de invenție poate fi revocată în termen de 6 luni de la data publicării	
(21) Nr. depozit: a 2006 0241 (22) Data depozit: 2005.04.01 (31) Nr.: 04/03534 (32) Data: 2004.04.05 (33) Țara: FR (41) Data publicării cererii: 2007.04.30, BOPI nr. 4/2007	(45) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului: 2010.12.31, BOPI nr. 12/2010 (85) 2006.10.02 (86) PCT/EP2005/003531, 2005.04.01 (87) WO 2005/107761 A1, 2005.11.17
(71) Solicitant: THERABEL PHARMACEUTICALS LIMITED, IE (72) Inventatori: GECZY Jozsef-Michel, BE (73) Titular: THERABEL PHARMACEUTICALS LIMITED, IE (74) Mandatar autorizat: CORCODEL Angela	

(54) Utilizare a molsidominei pentru prevenirea sau încetinirea dezvoltării
aterosclerozei

(57) Rezumat:

MD 4080 B1 2010.12.31

1
Invenția se referă la o nouă aplicare terapeutică
a unei compoziții ce conține molsidomină sau una
dintre sărurile ei farmaceutic acceptabile, în special
sub formă de compoziție solidă orală, cu eliberare
prelungită a molsidominei și o eficiență timp de 24

2
ore, pentru prevenirea sau reducerea progresării
aterosclerozei
5 Revendicări: 4
Figuri: 2

MD 4080 B1 2010.12.31

3

Descriere:

Invenția se referă la o nouă aplicare terapeutică a unei compoziții ce conține molsidomină sau una dintre sărurile ei farmaceutic acceptabile, în special sub formă de compoziție solidă orală, cu eliberare prelungită a molsidominei și o eficiență timp de 24 ore, pentru prevenirea sau reducerea progresării aterosclerozei.

Ateroscleroza este o boală progresivă a arterelor care compromite aprovizionarea cu sânge a organelor. Astfel plăcile ateromatoase care apar pe pereții interni ai arterelor coronare sunt capabile de a reduce fluxul sangvin spre inimă (cardiopatie ischemică), ceea ce poate duce la atac de cord, cauza principală a deceselor în țările industrializate.

Factorii de risc, cum ar fi hipercolesterolemia sau hipertensiunea stimulează formarea inflamațiilor aterosclerotice. În caz de hipercolesterolemie, mecanismul conduce la formarea unor astfel de inflamații, care pot fi grupate după cum urmează.

Lipoproteinele cu o densitate scăzută (LDL) se acumulează în tunica intimă (peretele mai adânc al arterei), unde se oxidează până la Ox-LDL. Prezența unor astfel de molecule oxidate în tunica intimă cauzează sinteza și expresia moleculelor adezive cum sunt ICAM-1 (molecule intercelulare adezive-1) și VCAM-1 (molecule adezive ale celulelor vasculare-1) pe suprafața endoteliului. Aceste molecule adezive au proprietatea de a fixa monocitele care vin din fluxul sangvin, se infiltrează în peretele vascular și le transformă în macrofagi.

Acești macrofagi absorb Ox-LDL (fagocitoză) și astfel se transformă treptat în celule spumoase saturate cu lipide. Mai mult ca atât, acești macrofagi eliberează citochine, care cauzează reacții inflamatorii locale ce favorizează o creștere substanțială a monocitelor.

Celulele musculare netede se multiplică și migrează în tunica intimă, unde secretă collagen, fibre elastice și proteoglicani, care conduc la mărirea progresivă a leziunilor inflamatorii.

Celulele spumoase de asemenea sintetizează un factor tisular care participă la depozitarea fibrinei în plăcile ateromatoase, care provoacă leziuni endoteliale grave.

În concluzie, moleculele adezive, în particular ICAM-1, intervin în procesul de formare a leziunilor aterosclerotice. Ca rezultat ICAM-1 sunt puternic suprimate pe suprafața endoteliului ce acoperă plăcile ateromatoase în arterele coronare și carotide ale omului.

Studiile clinice recente arată că gravitatea aterosclerozei corelează cu nivelul de molecule adezive ICAM-1 solubile (în continuare ICAM-1s). Mai mult ca atât, la șoarecii cu ateroscleroză testați s-a observat că reducerea cantității de ICAM-1s are o acțiune protectoare împotriva progresării aterosclerozei.

Deci, o scădere a nivelului moleculelor adezive ICAM-1s este o măsură eficientă de restabilire a funcțiilor normale ale endoteliului și de prevenire și/sau stopare a progresării aterosclerozei.

Se știe că molsidomina este un compus utilizat în special în tratamentul preventiv al tuturor formelor de angină și acționează prin relaxarea fibrei mușchiului neted vascular și inhibarea în fazele timpurii de activare a trombocitelor.

Inițial molsidomina a fost comercializată în special:

- sub formă de tablete pentru supt, cu eliberarea imediată a dozelor de 2 mg și 4 mg, ce se administrează de 3 ori pe zi la tratamentul stenocardiei de efort și de 4 ori pe zi la tratamentul stenocardiei de repaus și a stenocardiei de efort grave;

- sub formă de tablete cu eliberare prelungită care conțin o doză de 8 mg, ce se administrează de 2 ori pe zi la tratamentul profilactic de lungă durată al anginei pectorale.

Recent, molsidomina a fost comercializată (în special sub denumirea de Coruno în Belgia) sub formă de compus solid oral cu eliberare prelungită, care conține o doză de 16 mg, eficientă până la 24 ore, pentru prevenirea și tratamentul de lungă durată al anginei pectorale stabile. Eficacitatea și toleranța acestei compoziții a fost demonstrată la un număr mare de pacienți prin investigații de scurtă și de lungă durată.

Problema pe care o rezolvă prezenta invenție constă în aceea că molsidomina sub formă de compoziție solidă orală cu eliberare prelungită, surprinzător și total neașteptat, la o acțiune de 24 ore, face posibilă restabilirea funcțiilor endoteliale și astfel poate să prevină procesele fiziopatologice ce duc la ateroscleroză și/sau să încetinească progresarea lor.

Invenția se referă la o nouă aplicare terapeutică a unei compoziții ce conține molsidomină sau una dintre sărurile ei farmaceutic acceptabile, în special sub formă de compoziție solidă orală, cu o eliberare prelungită a molsidominei și o eficiență timp de 24 ore, pentru prevenirea sau reducerea progresării aterosclerozei.

Rezultatul invenției constă în mărirea eficienței preparatelor cu conținut de molsidomină până la 24 de ore și utilizarea lor pentru prevenirea sau atenuarea dezvoltării aterosclerozei.

Conform prezentei invenții se propune o nouă aplicare terapeutică a molsidominei, în care molsidomina poate fi utilizată în formă liberă, dar și în formă de săruri farmaceutic acceptabile, cum ar fi hidrocilorura.

În prezenta descriere, termenul de molsidomină va fi utilizat pentru a desemna ambele forme ale acestui compus, în formă liberă sau în formă de sare.

MD 4080 B1 2010.12.31

4

Compoziția orală cu eliberarea prelungită a molsidominei, conform invenției, poate fi utilizată pentru tratamentul aterosclerozei, molsidomina administrându-se oral, în special în formă de tablete cu eliberare prelungită, eficiente până la 24 ore.

Expresia utilizată în prezenta descriere „eficientă până la 24 ore” semnifică faptul că cantitatea utilizată de molsidomină eliberată sub formă farmaceutică, este suficientă pentru a produce o concentrație terapeutică în plasmă de cel puțin 5ng/ml, preferabil de 10 ng/ml, în aproximativ 24 de ore.

În tratamentul aterosclerozei, efectele molsidominei sunt importante pe o durată lungă de cel puțin 6 luni. Aceste efecte sunt semnificative la pacienții cu angină pectorală stabilă.

Conform invenției, rezultate importante în tratamentul aterosclerozei s-au obținut la administrarea tabletelor cu eliberare prelungită a molsidominei, în doze de 16 mg, corespunzător ale produsului medical Coruno, comercializat în Belgia.

În general, formele medicamentoase ale molsidominei cunoscute sunt caracterizate prin aceea că au un indice de dizolvare *in vitro* [măsurat spectrofotometric la maximele de absorbție de 286 sau 211 nm prin metoda descrisă în European Pharmacopoeia, ediția a 3-a (sau USP XXIV), la 50 rot/min, în 500 ml soluție de HCl de 2N, la 37°C] de:

- 15...25% de molsidomină eliberată după 1 oră;
- 20...35% de molsidomină eliberată după 2 ore;
- 50...65% de molsidomină eliberată după 6 ore;
- 75...95% de molsidomină eliberată după 12 ore,
- mai mult de 85% de molsidomină eliberată după 18 ore;
- mai mult de 90% de molsidomină eliberată după 24 ore.

Concentrația maximă de molsidomină în plasma obținută *in vivo* a fost înregistrată în intervalul de la 2,5 la 5 ore, preferabil de la 3 până la 4 ore, urmând administrarea formei menționate și având o valoare între 25 și 40 ng/ml de plasmă [1].

În prezentul context, „concentrația maximă de molsidomină în plasma obținută *in vivo*” înseamnă concentrația maximă de molsidomină găsită în plasmă la cel puțin 10 voluntari sănătoși.

Conform prezentei invenții, orice formă medicamentoasă, după cum este descris în soluția cea mai apropiată, poate fi avantajos utilizată.

În general, aceste forme medicamentoase au făcut posibilă administrarea molsidominei în dozele zilnice de la 14 la 24 mg, și de preferat de la 16 la 20 mg.

Astfel de forme medicamentoase ale molsidominei, cu eliberare timp de 24 ore caracterizate prin absența de picuri apropiate și de scăderi excesiv de pronunțate, sunt binevenite în tratamentul aterosclerozei, garantând o eliberare constantă și stabilă de molsidomină în locurile afectate de ateroscleroză.

Rezultatul invenției constă în faptul că eliberarea lentă și stabilă a molsidominei fără picuri pronunțate și apropiate în plasmă constituie o caracteristică importantă pentru obținerea efectului dorit în tratamentul aterosclerozei.

Avantajul constă în aceea că utilizarea molsidominei în aceste forme galenice cu eliberare prelungită este valoroasă, în măsura în care acest compus nu induce doza admisibilă, iar securitatea utilizării acestuia a fost demonstrată pe un număr mare de pacienți.

Exemple de aplicare a molsidominei în tratamentul aterosclerozei.

1. Caracteristica persoanelor investigate și modalitatea de investigație.

Conform prezentei invenții efectele favorabile ale molsidominei în tratamentul aterosclerozei au fost demonstrate printr-un studiu clinic de lungă durată efectuat la 172 de pacienți cu angină pectorală stabilă.

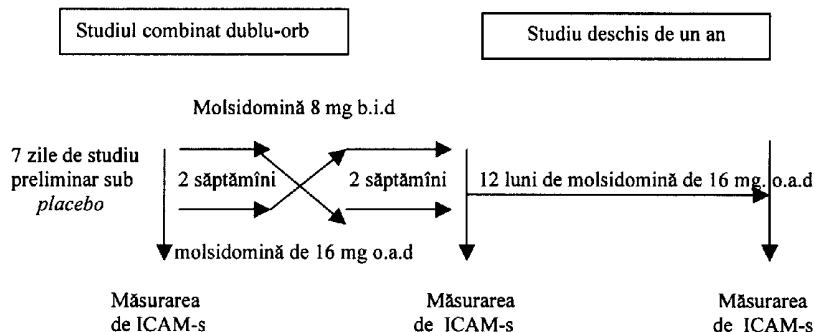
Studiul cuprinde 3 faze consecutive:

- un studiu preliminar de 7 zile sub formă de placebo;
- un studiu de 4 săptămâni conform metodei randomizării încrucișate dublu-orbe și dublu-placebo, în care pacienții au primit alternativ (2 x 2 săptămâni) o compoziție bazată pe molsidomină ce conținea o doză de 8 mg, comercializată în prezent în Belgia sub denumirea Corvatar (2 unități de doză zilnică), și o compoziție bazată pe molsidomină ce conținea o doză de 16 mg, eficientă mai mult de 24 de ore, comercializată în Belgia în prezent sub denumirea Coruno (1 unitate de doză zilnică);
- un studiu de 12 luni, pe parcursul căruia celor 172 de pacienți li s-a administrat o compoziție bazată pe molsidomină, ce conținea o doză de 16 mg, comercializată în Belgia în prezent sub denumirea Coruno.

Acest studiu poate fi reprezentat schematic astfel:

MD 4080 B1 2010.12.31

5



În această diagramă și descrierea ce urmează, abrevierea „b.i.d” (ce provine de la „bis in day” (engl.)=de două ori pe zi) este utilizată pentru a caracteriza administrarea unei doze de molsidomină de 8 mg în 2 doze pe zi și abrevierea „o.a.d” (ce provine de la „once a day” (engl.)=o dată pe zi), utilizată pentru a caracteriza administrarea unei doze de molsidomină de 16 mg o dată pe zi.

De remarcat că pe parcursul etapei a doua de studiu a fost interzisă utilizarea concomitentă a altor medicamente împotriva stenocardiei, cu excepția celor sublinguale (s.l.) izosorbit dinitrat (ISDN) de 5 mg în formă de tablete care pot fi consumate pentru a ușura simptomele durerii provocate de stenocardie.

De asemenea, pe parcursul etapei a treia de studiu, a fost permisă utilizarea concomitentă a beta-blocatorilor și/sau a antagoniștilor calciului, în timp ce utilizarea orală a nitrocompuşilor și a sildenafilului a fost permanent interzisă.

Molsidomina de 16 mg (o unitate de doză pe zi), s-a administrat în fiecare dimineață timp de un an.

Studiul s-a efectuat în conformitate cu normativele de cercetare clinică a medicamentelor împotriva stenocardiei oferite de către CPMP, în concordanță cu Good Clinical Practice (nivelul 4) conform normelor Comunității Europene.

Pe parcursul acestui studiu, au fost monitorizate frecvența săptămânală de atac de angină și frecvența consumării săptămânale sublinguale a ISDN în pastile de 5 mg.

La fel este foarte important că s-a măsurat și concentrația de ICAM-1s, după fiecare din cele trei etape ale studiului, prima măsurare fiind linia de bază.

Mai exact, concentrațiile de ICAM-1s au fost măsurate după cum urmează.

Au fost colectate probe sangvine de 5 ml fiecare în tuburi non-heparinice. Aceste probe au fost păstrate la temperatura camerei și apoi centrifugate. Serul a fost separat și imediat înghețat la temperatura de - 20°C până la efectuarea analizei.

ICAM-1 circulatoriu a fost măsurat utilizându-se testul ELISA ce se află în vânzare (R&D Systems Europe).

2. Analize statistice

Conform invenției pentru a descrie demografia și alți parametri ai pacienților care au participat la studiu, au fost utilizate statistici descriptive (media, devierea standard, %).

Analizele varietății pentru măsurări repetate, timpul fiind criteriul de clasificare, urmate de teste post-hoc Bonferroni atunci când erau semnificative, au fost utilizate pentru a evalua schimbările de frecvență săptămânală a atacurilor de stenocardie, a consumului săptămânal sublingual de nitro- pastile și a nivelului de ICAM-s circulatoriu pe termen scurt (etapa a doua) și pe termen lung (etapa a treia).

Testele Student t sau ANOVA cu un criteriu de clasificare, au fost utilizate pentru a evalua efectele sexului, consumului de alcool, consumului de nicotină și utilizarea concomitentă a medicamentelor la nivelul de ICAM-s măsurat după fiecare etapă a studiului (linia de bază a studiului preliminar, sub placebo, după tratamentul de 4 săptămâni și după tratamentul de un an).

Analizele varietății măsurărilor repetate au fost utilizate pentru evaluarea efectelor acelorași factori de risc în modificarea nivelului de ICAM-1s.

Coeficienții de corelare Pearson au fost calculați pentru a determina posibilele legături dintre nivelul de ICAM-1s și variabilele demografice continue sau factorii de risc.

Cele patru categorii ale modificărilor nivelului de ICAM-1s au fost determinate după un an de tratament. Testul ANOVA, cu un criteriu de clasificare, urmat în cazuri semnificative de testele corespunzătoare post-hoc Bonferroni, s-a utilizat pentru a determina efectele schimbărilor nivelului de ICAM-1s, în 4 categorii, în baza modificărilor observate (de la linia de bază până la sfârșitul tratamentului de un an) în frecvența săptămânală de atacuri de stenocardie și consumarea posibilelor ISDN.

3. Rezultate

Caracteristicile demografice ale populației la linia de bază (luate din studiul preliminar sub placebo) sunt prezentate detaliat în tabelul 1.

MD 4080 B1 2010.12.31

6

Tabelul 1

Caracteristici demografice și linia de bază a pacienților participanți la studiu

	N	Media ± DS sau %
Varsta (ani)	172	56,2 ± 8,3
Durata stenocardiei (ani)	172	4,4 ± 4,5
Greutatea (kg)	172	77,7 ± 12,0
Frecvența săptămânală de atacuri de angină	107	3,7 ± 3,8
Frecvența săptămânală a consumului de pastile ISDN	107	2,5 ± 3,2
Presiunea diastolică sangvină (mm Hg)	172	82,0 ± 8,0
Presiunea sistolică sangvină (mm Hg)	172	131,2 ± 15,1
Bătăile inimii (bătăi/min)	172	76,6 ± 11,0
ICAM-1s (ng/ml)	172	272 ± 92
Sexul	172	
Bărbați	117	68,0
Femei	55	32,0
Consumul de nicotină	172	
Nefumători	81	47,1
Foști fumători	59	34,3
Fumători	32	18,6
Tratament concomitent	172	
Fără alte medicamente împotriva stenocardiei	116	67,4
Beta-blocatori	50	29,1
Antagoniști ai calciului	2	1,2
Ambele medicamente	4	2,3
Consum de alcool	172	
- mai puțin de 1 pahar/zi	161	93,6
- mai mult de 1 pahar/zi	11	6,4

5 DS = deviere standard

După cum este arătat în tabelul 1, pacienții studiați aveau vârsta de 56,2 ± 8,3 ani (media ± devierea standard), majoritatea bărbați (68,0%), și au suferit de angină pectorală stabilă o perioadă de 4,4 ± 4,5 ani.

Pe parcursul primei etape de studiu sub placebo, înainte de aplicarea tratamentelor active, frecvența săptămânală de atacuri de stenocardie și consumarea pastilelor de ISDN era respectiv de 3,7 ± 3,8 atacuri/săptămână și 2,5 ± 3,2 pastile/săptămână.

Chiar dacă pe perioada etapei a doua de studiu a fost permisă consumarea concomitentă de medicamente împotriva stenocardiei, 67,4% din pacienți au utilizat doar molsidomina și doar 29,1% din pacienți au luat beta-blocatori.

15 În figura 1 este prezentată modificarea frecvenței atacurilor săptămânale de stenocardie și consumarea nitro- pastilelor sublinguale în perioada etapelor a doua și a treia de studiu.

Rezultatele sunt prezentate prin media ± erori standard în semnificația (SEM); ANOVA pentru măsurările repetate, p<0,001; testele post-hoc Bonferroni; ** comparații versus linia de bază, p<0,0001; £ comparația dintre 4 săptămâni și un an, p = 0,002; NS comparația între 4 săptămâni și un an, p=0,105.

20 După cum este arătat în figura 1, pe parcursul studiului au fost măsurate scăderi generale semnificative ale frecvenței atacurilor săptămânale de stenocardie și consumarea nitro- pastilelor sublinguale (p<0,0001; ANOVA).

25 Pentru frecvențele atacurilor săptămânale de stenocardie, diferențele erau remarcate între linia de bază și tratamentul de 4 săptămâni (p<0,0001; Bonferroni) și între linia de bază și tratamentul de un an (p<0,0001; Bonferroni). De asemenea, existau diferențe între tratamentul de 4 săptămâni și cel de un an (p<0,002; Bonferroni).

Pentru consumarea sublinguală a nitro- pastilelor, diferențele erau remarcate între linia de bază și tratamentul de 4 săptămâni (p<0,0001; Bonferroni) și între linia de bază și tratamentul de un an (p<0,001; Bonferroni).

30 Tabelul 2 arată concentrațiile de ICAM-1s (ng/ml) măsurate pe parcursul fazei tratamentului de scurtă durată (etapa a doua) și de lungă durată (etapa a treia), în particular pentru a determina influența sexului, a consumului de alcool, a nicotinei și utilizarea concomitentă a medicamentelor în modificarea nivelului de ICAM-1s circulatoriu.

MD 4080 B1 2010.12.31

7

Tabelul 2

5 Modificările concentrației ICAM-1s (ng/ml) pe parcursul perioadei tratamentului de scurtă durată și de lungă durată, și influența sexului, a consumului de alcool, a nicotinei și utilizarea concomitentă a medicamentelor

	Nr.	Baza studiului preliminar sub placebo	4 săptămâni dublu-închis	Un an deschis	ANOVA Valoarea p (efectul timpului)	ANOVA Valoarea p (interacțiunea timp-grup)
		Media ± DS	Media ± DS	Media ± DS		
Toți pacienții	172	272 ± 92	274 ± 87	246 ± 99 ^{££}	<0,0001	NA
Sexul						
Bărbați	117	264 ± 70	264 ± 58	236 ± 62 ^{££}	<0,0001 0,001	0,914
Femei	55	291 ± 126	293 ± 128	267 ± 149 ^{**££}		
Consumul de alcool mai puțin de 1 pahar/zi mai mult de 1 pahar/zi	161 11	273 ± 94 258 ± 63	276 ± 89 242 ± 38	249 ± 102 ^{££} 202 ± 25 ^{***}	<0,0001 0,003	0,149
Consumul de nicotină	81	265 ± 86	262 ± 74	233 ± 70 ^{££}		
Nefumători	59	270 ± 71	277 ± 67	243 ± 63 ^{***£}	<0,0001 0,337	0,192
Fostii fumători	32	295 ± 133	297 ± 138	282 ± 180		
Medicamente concomitente						
Nici unul	78	280 ± 117	276 ± 112	251 ± 132 ^{££}	<0,0001 0,115	0,598
Statine	38	268 ± 74	277 ± 70	250 ± 79 ^{NS/***}		
Beta-blocatori	30	276 ± 64	281 ± 58	243 ± 51 ^{££}		
Ambele medicamente	20	246 ± 51	247 ± 45	222 ± 36		

10 */* = probabilitatea statistică versus linia de bază / versus rezultatele a 4 săptămâni; testele post-hoc Bonferroni

* = p<0,05; ** = p<0,01; *** p = p<0,0001; £ = p<0,0001; NS = nesemnificativ; p>0,005; NA = neaplicabil; DS = devierea standard

15 După cum este arătat în tabelul 2, tratamentul de 4 săptămâni cu molsidomină (16 mg - o unitate de doză pe zi sau 8 mg - o unitate de doză de două ori pe zi) nu a avut nici un efect asupra nivelului de ICAM-1s circulatoriu.

Totuși, după 12 luni de administrare a molsidominei de 16 mg (o unitate de doză pe zi), nivelul de ICAM-1s era substanțial (p<0,0001) mai scăzut (cu aprox. 10%), în comparație cu valorile de bază înainte de studiul combinat.

20 Nivelul de ICAM-1s circulatoriu avea tendința să fie mai mare la femei decât la bărbați. Totuși importanța sexului nu era semnificativă (p=0,914) conform ANOVA, ceea ce indică că descreșterea de ICAM-1s pe parcursul tratamentului de un an cu molsidomină era în mediu paralel pentru ambele grupuri.

La consumatorii de alcool se observa tendința spre un nivel mai scăzut de ICAM-1s decât la neconsumatorii de alcool. Toate diferențele nu erau semnificative și modificarea nivelului de ICAM-1s pe perioada tratamentului de un an era comparabilă la ambele grupuri (p=0,149).

25 La fumători nivelul de ICAM-1s era mai mare decât la nefumători sau la foști fumători, dar iarăși modificarea nivelului de ICAM-1s în medie a fost aceeași, indiferent de consumul de nicotină (p=0,192).

30 Utilizarea concomitentă a medicamentelor cum ar fi statinele, beta-blocatorii sau o combinație a lor nu a avut nicio influență asupra nivelului de ICAM-1s. Toate diferențele erau nesemnificative și modificarea nivelului de ICAM-1s nu depindea de medicamentele consumate concomitent pe parcursul tratamentului de un an (p=0,598).

MD 4080 B1 2010.12.31

8

La linia de bază nu a existat nicio corelație dintre concentrația de ICAM-1s și factorii demografici sau factorii de risc, cum ar fi vârsta ($r=-0,068$), greutatea ($r=-0,079$), durata anginei stabile ($r=0,042$), frecvența săptămânală a atacurilor de angină ($r=0,317$), frecvența săptămânală a consumului de pastile s.l ISDN ($r=0,124$), presiunea diastolică sangvină ($r=0,051$), presiunea sistolică sangvină ($r=0,097$) sau bătăile inimii ($r=0,176$).

Se pot face aceleași concluzii și în ceea ce privește corelațiile dintre variațiile nivelului de ICAM-1s și modificările în factorii demografici și factorii de risc după un an de tratament cu molsidomină (datele nu sunt prezentate).

În figura 2 este prezentată scăderea frecvenței săptămânale a consumului de pastile ISDN ca o funcție de variație a nivelului de ICAM-1s după un an de tratament cu molsidomină de 16 mg (o doză o dată pe zi); cele 4 categorii de modificări de ICAM-1s corespund celor 4 quartile de distribuție.

Rezultatele sunt prezentate sub forma: media $\pm$ erorile standard în semnificația (SEM); ANOVA, $p=0,031$; *teste post-hoc Bonferroni, $p=0,038$.

Figura 2, cu distribuția în cele 4 quartile a modificărilor nivelului de ICAM-1s, pe parcursul etapei a treia de studiu, demonstrează că efectul modificării nivelului de ICAM-1s în schimbarea frecvenței consumului sublingual de pastile ISDN a fost semnificativ ($p=0,031$).

Testele post-hoc Bonferroni au arătat că scăderea consumului de ISDN între începutul și sfârșitul etapei a treia de studiu (12 luni) era mai pronunțată la grupul ce arata cea mai mare descreștere de ICAM-1s (al patrulea quart de distribuție) ($p=0,038$).

Aceeași tendință a fost măsurată și pentru schimbarea frecvenței săptămânale de atacuri de angină, dar diferențele dintre cele 4 quartile ale modificării de ICAM-1s nu au fost semnificative ($p=0,072$) (datele nu sunt prezentate).

4. Discutii

Prezentul studiu al pacienților cu angină pectorală stabilă a făcut posibilă evaluarea efectelor tratamentului de scurtă durată (4 săptămâni) și de lungă durată (un an) cu molsidomină de 16 mg (o doză o dată pe zi).

Surprinzător, rezultatele obținute au arătat că după administrarea acestui medicament timp de un an efectele remarcabile antiangină persistă după un tratament de 4 săptămâni, și s-a redus substanțial nivelul de ICAM-1s circulatoriu (marker proinflamatoriu al disfuncției endoteliale și o potențială țintă terapeutică în patologia aterosclerozei).

La începutul studiului, după 7 zile de studiu preliminar sub placebo, nivelul de ICAM-1s era comparabil cu valorile obținute în alte studii la unii pacienți cu boli cardiace coronariene sau angină stabilă. La femei și fumători nivelul tindea să fie mai mare decât la bărbați și la nefumători sau foștii fumători, confirmând observațiile făcute la începutul studiului.

Tratamentul de scurtă durată (4 săptămâni) cu molsidomină nu a avut un efect asupra nivelului de ICAM-1s circulatoriu. Totuși, la pacienții cu angină stabilă, eficacitatea tratamentului antiangină de 4 săptămâni era semnificativă, întrucât a scăzut numărul atacurilor de angină și consumul de nitrocompuși sublinguali.

După 12 luni de administrare a molsidominei de 16 mg (o doză o dată pe zi), nivelul de ICAM-1s era substanțial mai mic. Această descreștere era independentă de alți factori, cum ar fi sexul, consumul de alcool, de nicotină sau medicamente luate concomitent. După un an, efectele antiangină ale molsidominei s-au menținut sau chiar s-au îmbunătățit, iar cea mai pronunțată descreștere în consumul nitrocompușilor sublinguali s-a observat la pacienții cu cea mai mare descreștere a nivelului de ICAM-1s (al 4 quart).

Rezultatele obținute în studiu demonstrează originalitatea utilizării formelor galenice de molsidomină, conform invenției.

Principalele avantaje ale acestei invenții în comparație cu cele existente pot fi sumate în următoarele: reducerea markerului ICAM-1s după un an de tratament cu molsidomină de 16 mg (o doză o dată pe zi) arată că, plus la funcțiile sale antiangină, acest compus favorizează o stare mai puțin activă a endoteliului și astfel face posibilă prevenirea și/sau încetinirea progresării aterosclerozei, în special la pacienții cu angină pectorală stabilă.

MD 4080 B1 2010.12.31

9

(57) Revendicări:

- 5 1. Utilizare a molsidominei pentru prevenirea sau încetinirea dezvoltării aterosclerozei, sub formă de compoziție solidă orală cu eliberare prelungită a molsidominei sau a uneia dintre sărurile ei farmaceutic acceptabile, cu o eficiență timp de 24 ore și care conține de la 14 până la 24 mg de molsidomină.
- 10 2. Utilizare a molsidominei, conform revendicării 1, **caracterizată prin aceea că** compoziția menționată are un indice de dizolvare *in vitro*, măsurat spectrofotometric la 286 sau 311 nm, la 50 rot/min, în 500 ml de 0,1 N HCl, la 37°C, conform procedurii descris în European Pharmacopeia, ediția a 3-a (sau USP XXIV), de:
- 15 15...25% de molsidomină eliberată după 1 oră,
20...35% de molsidomină eliberată după 2 ore,
50...65% de molsidomină eliberată după 6 ore,
75...95% de molsidomină eliberată după 12 ore,
mai mult de 85% de molsidomină eliberată după 18 ore,
mai mult de 90% de molsidomină eliberată după 24 ore,
- totodată, concentrația maximă de molsidomină *in vivo* în plasmă se atinge de la 2,5 la 5 ore, preferabil de la 3 la 4 ore după administrarea compoziției menționate și are o valoare între 25 și 40 ng/ml de plasmă.
- 20 3. Utilizare a molsidominei conform revendicărilor 1 sau 2, **caracterizată prin aceea că** compoziția orală solidă conține preferabil 16 mg de molsidomină în doza administrată zilnic.
4. Utilizare a molsidominei conform revendicărilor 1 sau 2, **caracterizată prin aceea că** compoziția orală solidă se administrează pacienților cu stenocardie.

25

(56) Referințe bibliografice:

1. WO 01/62256 A1 2001.08.30

Șef Secție:

GROSU Petru

Examinator:

CIOCARLAN Alexandru

Redactor:

LOZOVANU Maria

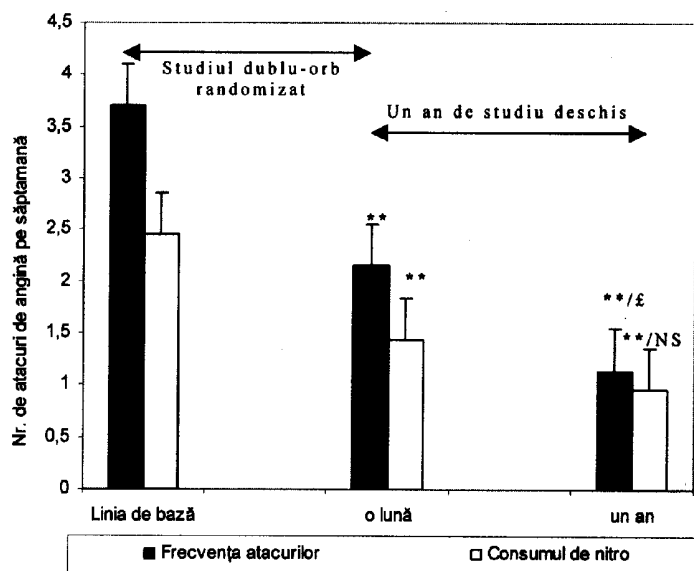


Fig. 1

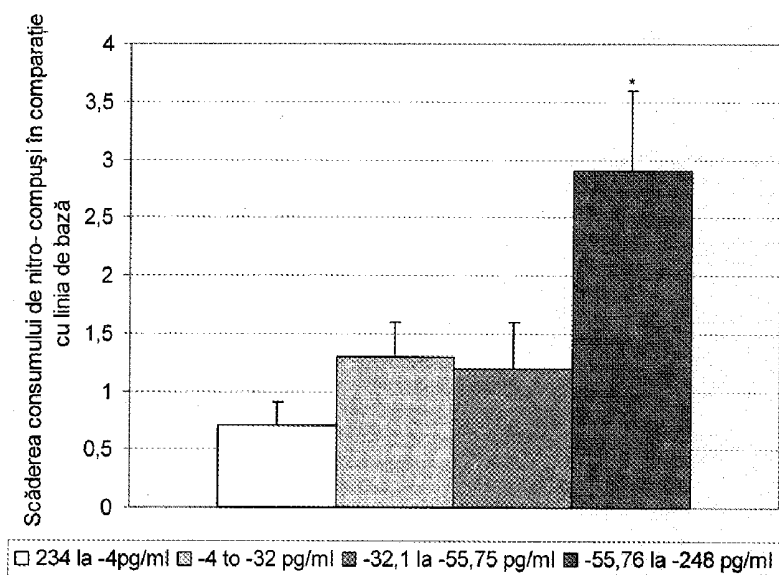


Fig. 2

* categoriile speciale ale documentelor citate:	
A – document care definește stadiul anterior general	T – document publicat după data depozitului sau a priorității invocate, care nu aparține stadiului pertinent al tehnicii, dar care este citat pentru a pune în evidență principiul sau teoria pe care se bazează invenția
X – document de relevanță deosebită: invenția revendicată nu poate fi considerată nouă sau implicând activitate inventivă când documentul este luat în considerație de unul singur	E – document anterior dar publicat la data depozit național reglementar sau după aceasta dată
Y – document de relevanță deosebită: invenția revendicată nu poate fi considerată ca implicând activitate inventivă când documentul este asociat cu unul sau mai multe documente de aceeași categorie	D – document menționat în descrierea cererii de brevet
O - document referitor la o divulgare orală, un act de folosire, la o expoziție sau la orice alte mijloace de divulgare	C – document considerat ca cea mai apropiată soluție
	& – document, care face parte din aceeași familie de brevete
P - document publicat înainte de data de depozit, dar după data priorității invocate	L – document citat cu alte scopuri
Data finalizării documentării	
2010.08.12	
Examinator	
CIOCARLAN Alexandru	