

Bogotá, D.C., 4 de febrero de 2010.

Doctora
Alix Carmenza Céspedes de Vergel
Dirección de Nuevas Creaciones
Superintendencia de Industria y Comercio
Ciudad.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 06-019926- -00009-0000

Fecha: 2010-02-04 13:27:01 Dep. 2020 DIR NUEVASCR
Ira. 2 PATENTES Eje 1 REGDEPOSITO
Act. 329 CTOINFORMACION Folios. 15

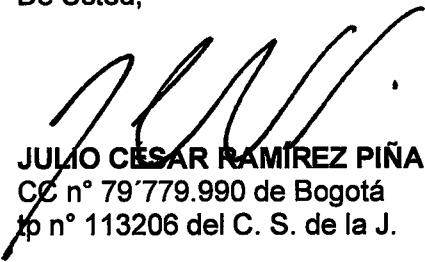
Referencia: Radicación No. 06019926
PATENTE DE INVENCION
Complemento de información

JULIO CÉSAR RAMÍREZ PIÑA, identificado con la cédula de ciudadanía n° 79'779.990 de Bogotá, portador de la tarjeta profesional de abogado n° 113.206 del C. S. de la J., en calidad de apoderado de la sociedad **LES LABORATOIRES SERVIER**, tal y como consta en la sustitución de poder radicada en su Despacho el pasado 22 de octubre, por medio del presente escrito me dirijo a Usted para aportar la traducción oficial del inglés al español del extracto de la traducción de la publicación denominada "Ivabradine hydrochloride antianginal HCN (LF current) blocker" 2003, Drugs of the future, Barcelona, ES, páginas 652 – 658, solicitadas por su Despacho a mi mandante mediante el oficio 9565, notificado el 20 de agosto de 2009.

Recibo notificaciones en la carrera 11 No. 86 – 32, Oficina 101, de esta ciudad, o en el casillero asignado al suscrito por esa entidad.

Se anexan 14 folios.

De Usted,


JULIO CÉSAR RAMÍREZ PIÑA
CC n° 79'779.990 de Bogotá
tp n° 113206 del C. S. de la J.

2
107

Hidrocloruro de Ivabradina

Antiaginoso

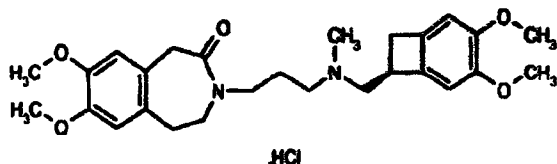
Prop INN

Bloqueante (de la Corriente I₁) de HCN

S-16257-2

Procoralan©

(+)-3[3-[N-[4,5-dimetoxi-benzo-ciclobutan-1(S)-ilmetil]-N-metilamino]propilo-]-7,8-dimetoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-2-ona hidrocloruro



C₂₇H₃₆N₂O₅HCl

Peso molecular: 505.0513

CAS: 148849-67-6

CAS: 148870-80-8 (como racemato)

CAS: 155974-00-8 (como base libre)

EN: 210860

Resumen

El tratamiento de la angina incluye la reducción del ritmo cardiaco con agentes tales como betabloqueantes adrenérgicos y bloqueantes de los canales de calcio. No obstante, esos agentes también ejercen otras actividades no deseadas, como son los efectos inotrópicos e hipotensores negativos que tienen graves consecuencias. Por tanto, se inició la búsqueda de compuestos novedosos reductores del ritmo cardiaco carentes de efectos inotrópicos no deseados. Una nueva clase de agentes bradicárdicos específicos actúan específicamente sobre el nódulo sinoauricular (SA) puesto que interactúa directamente con la célula marcapasos del nódulo SA y la I₁ activada por hiperpolarización, la principal corriente marcapasos del nódulo SA. La ivabradina es uno de esos agentes emergentes que ha demostrado interactuar específicamente y selectivamente con los canales f de las células marcapasos a fin de bloquear I₁ y por consiguiente reduce la velocidad de la despolarización diastólica y reduce el ritmo

Jorge E. CASTILLA VIANA
Traductor Oficial
Res. Minjusticia
16 de Nov. 16 de 1985

cardiaco. Debido a su acción potencial preclínica, la ivabradina se eligió a efectos de desarrollarla más en cuanto tratamiento de la angina estable y de la isquemia de miocardio subyacente, así como de las arritmias supraventriculares.

Síntesis

La reducción del 4,5-dimetoxibenzociclo-butan-1-carbonitrilo (I) con BH₃ en THF produce 4,5-dimetoxibenzociclo-butan-1-ilmetilamina (II), que se trata con clorofornato de etilo (III) y trietilamina en didorometano a fin de obtener carbamato (IV). La reducción de carbamato (IV) por medio de LiAlH₄ en THF produce una mezcla racémica de N-(4,5 dimetoxibenzociclobutan-1-il)-N-metilamina (V), que se remite a resolución óptica con ácido canforsulfónico (ACS) a fin de obtener el enantiómetro (S) deseado (IV). La reacción del 3-(3 cloropropil)-7,8 dimetoxi-2,3 dihidro-1-H-3 benzacepin-2 ona (VIII) conocido con con Nal en acetona produce el correspondiente derivado del 3-yodopropilo (VIII), que se condensa con el amino quiral (VI) por medio de K₂CO₃ en acetona a fin de obtener aducción (IX). Por último, ese compuesto se hidrogena con H₂ sobre Pd(OH)₂ en AcOH (1). Esquema 1.

Introducción

La agina de pecho se caracteriza por dolor recurrente o molestia en el pecho, que generalmente son ocasionados por esfuerzo físico excesivo. Ello se debe a un desequilibrio entre la perfusión y a las demandas metabólicas del miocardio de tal forma que la necesidad de oxígeno del corazón excede la cantidad disponible de perfusión sanguínea. La angina puede ser un síntoma de enfermedad arterial coronaria (EAC), en la que los vasos sanguíneos que conducen al corazón se estrechan o se bloquean debido a arterosclerosis y por ende son incapaces de suministrar suficiente sangre al corazón. Existen diversas formas de angina: angina estable, inestable, de Prinzmetal (o variable) y microvascular (o Síndrome X). Las dos formas más comunes son la angina estable, que ocurre gradualmente y cuyo patrón es regular y es consecuencia de causas predecibles, y la angina inestable (también conocida como síndrome coronario agudo), que puede presentarse como un episodio severo repentino o en ataques frecuentes. Según la *American Heart Association*, en los Estados Unidos más de 6 millones de individuos (aproximadamente 2 millones de hombres y 4 millones de mujeres) sufren de angina de pecho y cada año se reportan cerca de 400.000 casos nuevos de angina estable y 150.000 casos de angina inestable. Se calcula que en el año 2030, el número de individuos que estarán en riesgo de sufrir de isquemia y angina crónica aumentará 50% (2).

La angina de pecho crónica es extremadamente discapacitadora y limita las actividades cotidianas. Una solución posible para su tratamiento es la reducción del ritmo cardiaco, con lo cual se incrementaría el tiempo de llenado diastólico, mejorando con ello la perfusión del miocardio y la demanda de oxígeno del miocardio. La reducción del ritmo cardiaco se ha logrado clínicamente por medio de la administración de betabloqueantes adrenérgicos y de algunos bloqueantes de los canales de calcio. No obstante, esos agentes también ejercen otras actividades no deseadas, como son los efectos inotrópicos e hipotensores que podrían tener graves consecuencias en individuos con depresión de la función ventricular izquierda (2-6).

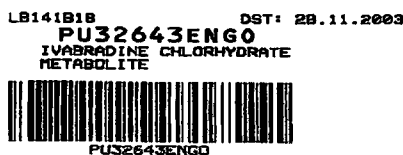
JORGE E. CASTILLA VIANA
Traductor Oficial
Res. Minjusticia
No. 2789 de Nov 14 de 1986

8
109

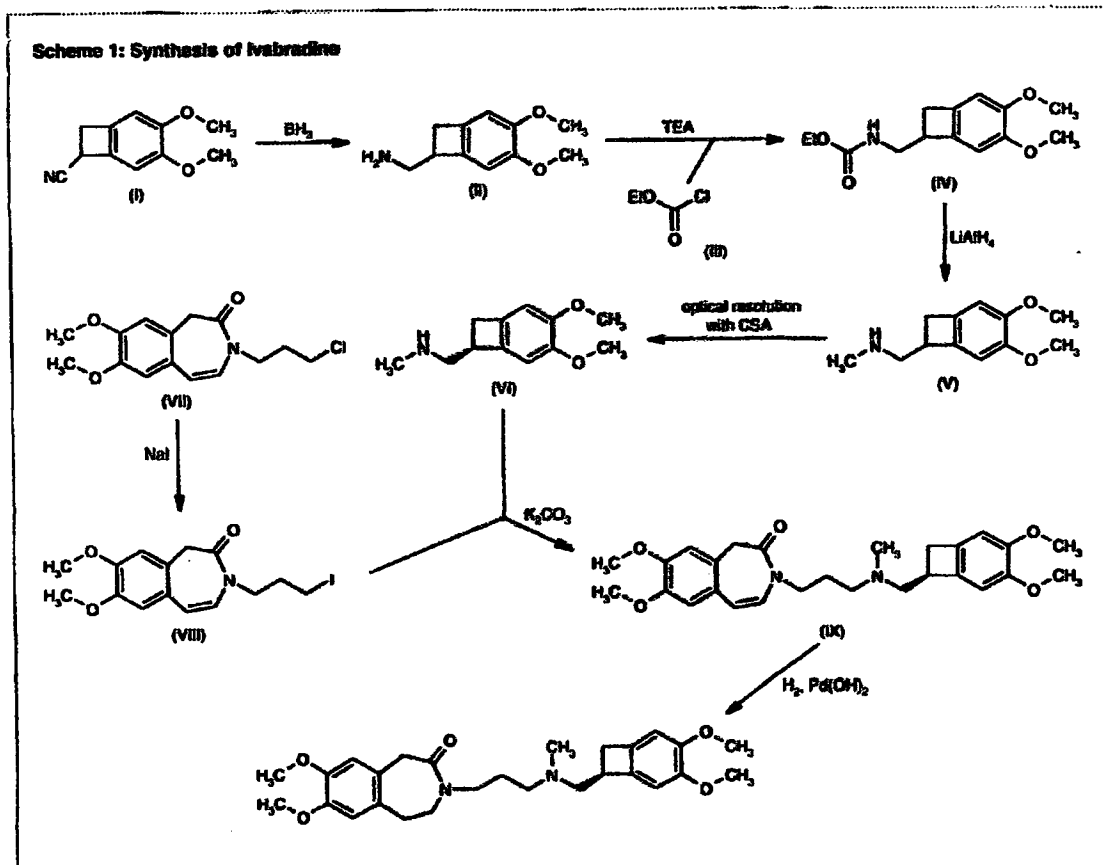
La búsqueda de agentes que disminuyan el ritmo cardíaco sin causar los efectos no deseados ha continuado. Un blanco interesante es la modulación selectiva y específica del nódulo sinusal (SU), que es el responsable de generar actividad de marcapasos. Se cree que la función del marcapasos conlleva 4 corrientes dependientes del tiempo: decadencia de la corriente externa de potasio (I) que se activa durante el potencial de acción precedente, la activación de la corriente interna dependiente del tiempo (I1), la activación de la $[Ca^{2+}]$ Tipo T y Tipo L, una corriente interna mixta $Na+K+$ que se activa por hiperpolarización, que se considera el más importante modulador del marcapasos debido a la importante función que desempeña en el control del ritmo cardíaco, I1 ha sido identificado como un importante blanco farmacológico. Los canales F Esto es, los canales correspondientes o *funny* (f), una nueva familia de canales catiónicos (HCN) activados por hiperpolarización y modulados por nucleótidos cíclicos tienen que ver con la generación de actividad espontánea de las células marcapasos. En consecuencia, median el control automático del ritmo cardíaco y hoy se les considera un blanco farmacológico importante de los medicamentos antianginosos. Se ha descrito una nueva clase de agentes bradicárdicos específicos que actúan específicamente sobre el nódulo SA y sus corrientes y canales marcapasos. Esos agentes están relacionados únicamente con los efectos inotrópicos limitados y, por consiguiente, tienen el potencial de usarse clínicamente, cuando se requiere la reducción del ritmo cardíaco sin alterar las demás funciones cardiovasculares, como en el caso de la angina de pecho y demás formas de isquemia del miocardio (7-13).

La ivabradina (S-16257) es el enantiómetro(+)- del compuesto racémico S-15544 (S1620 es el enantiómetro (-)-(R)) e interactúa específicamente y selectivamente con los canales f sobre el costado intracelular de la membrana de plasma de las células del marcapasos que bloquean a I₁. La consecuencia es la reducción de la velocidad de la despolarización diastólica y la disminución del ritmo cardíaco; la ivabradina tiene efectos mínimos en la duración potencial de la acción. La ivabradina es un bloqueante de canal abierto dependiente del uso que se inhibe cuando I₁ se desactiva tras la despolarización y se alivia cuando I₁ se activa tras la despolarización. Debido a sus potentes acciones cronotrópicas negativas preclínicas, la ivabradina se eligió para su mayor desarrollo como tratamiento de la angina estable y la isquemia subyacente de miocardio, así como de las arritmias supraventriculares (10).

L.A. Sorbera, J. Castañer. *Prous Science*. P. O. Box 540, 08080, Barcelona, España.



José E. CASTILLA VIANA
Traductor Oficial
Res. Minjusticia
No. 2789 de Nov 14 de 1986



Acciones Farmacológicas

Los efectos bradicárdicos potentes y específicos de la ivabradina han sido demostrados en diversos modelos preclínicos *in vitro* e *in vivo*.

Los efectos bradicárdicos estereoespecíficos de la ivabradina y del S-16260 se demostraron en dos estudios por medio del uso de tejido nodular aislado de conejillos de indias, músculo atrial y papilar ventricular derecho y fibras de Purkinje *in vitro* y conejillos de anestesiados *in vivo*. Los resultados demostraron que la ivabradina presentó un incremento de la especificidad con efectos directos mínimos en la repolarización del potencial de acción. Tanto la ivabradina como el S-16260 (0,03, 0,1, 0,3 y 1 mg/kg i. v.) fueron equipotentes *in vivo* en la reducción considerable del ritmo cardíaco ($-15,7 \pm 3$ y $-20,3 \pm 3,6\%$, respectivamente, en 0,1 mg/kg), aunque S-16260 (0,3 y 1 mg/kg) prolongaron el intervalo QTc *in vivo*, en tanto que la ivabradina no tuvo efecto alguno. Ambos enantiómeros tuvieron efectos cronotrópicos negativos en los atrios derechos espontáneamente latentes $PLC50 = 5,07 \pm 0,19$ y $4,76 \pm 0,18$ para ivabradina y S-16260, respectivamente) y ambos (3c) únicamente una duración ligeramente mayor en contraste con el enantiómero (R) que registró un efecto prolongado más potente (prolongación $APD50 = 6,7 \pm 2,2$ versus $19,2 \pm 22\%$). Se observaron reducciones dependientes de la concentración de la velocidad máxima de elevación del pulso (V_{max}) y de la amplitud de los P.A. de ambos enantiómeros (en concentraciones superiores a $5 \mu M$) en

JOSE E. CASTILLA VIANA
Traductor Oficial
Res. Min. Justicia
No. 2789 de Nov. 14 de 1986

preparaciones de músculo papilar de conejillos de indias a un ritmo de 1 Hz, sin alteraciones del potencial de reposo de la membrana o de la duración del P.A. (14-16).

Los resultados de los experimentos que utilizaron corazones enteros perfusionados aislados de conejillos demostraron que la ivabradina disminuyó considerablemente el ritmo cardiaco de forma mucho más potente que el esmolol o el nicorandil. La ivabradina no comprometió la función de flujo ventricular izquierda (16).

Un estudio *in vitro* que utilizó músculo papilar aislado de conejillos de indias y tejido nodular y SA y fibras Purkinje de conejo examinó los efectos de la ivabradina en comparación con la zatebradina (1.3 y 10 μM) sobre el registro intracelular del P.A. Los resultados demostraron que los agentes fueron equipotentes en la disminución de los P.A. registrados del tejido nodular SA que ocurrió como consecuencia de una disminución del ritmo de la despolarización diastólica (máximo = $-23,8 \pm 3,9$ y $-27,9 \pm 26\%$, respectivamente, con 3 μM). No obstante, la zatebradina tuvo un efecto considerablemente mayor en la duración del P.A. at 50% de la repolarización total (DPA50), en comparación con la ivabradina ($+29,1 \pm 3,7$ versus $8,9 \pm 2,9\%$ a 3 μM). De manera similar, mientras que la ivabradina únicamente prolongó ligeramente la repolarización del P.A. de las preparaciones de músculo papilar a un ritmo de 1Hz y de las fibras de Purkinje paced at 0,25 Hz, la zatebradina tuvo efectos elevadores más marcados en el APD50 ($+6,1 \pm 0,6$ versus $+11,2 \pm 1,3\%$ at 1 μM en el músculo papilar; $+14,1 \pm 5$ versus $149,4 \pm 51,2\%$ a 3 μM en las fibras de Purkinje). Por tanto, la ivabradina tuvo un efecto bradicárdico más específico en comparación con la zatebradina puesto que causó un menor incremento del tiempo de repolarización del miocardio (10).

Se confirmó que la acción bradicárdica específica de la ivabradina tenía lugar por medio de la modulación de la corriente del marcapasos en diversos estudios electrofisiológicos *in vitro*.

Un estudio que utilizó registros de células enteras y macro parche en la configuración adentro-afuera (o *inside-out-macro-patch-clamp*, técnica de estudio de fijación de canales) de células nodulares aisladas SA de conejos demostró que la ivabradina bloqueaba I, de forma marcada con uso exponencial y forma dependiente de las dosis ($\text{IC}_{50} = 2,8 \mu\text{M}$). Puesto que se observaron efectos bloqueantes similares en las preparaciones de células enteras y en las de macroparche de adentro hacia afuera (*inside-out-macro-patch*), se concluyó que la ivabradina interactúa con los canales I, desde el interior de la célula. La ivabradina (10 μM) no tuvo efecto alguno en la I_{Ca} de tipo T y sólo redujo ligeramente la I_{Ca} de tipo L y la I_{K} externa retardada. En contraste, la zatebradina (3 μM) redujo I_{K} $20,3 \pm 2,5\%$). Esos resultados sugieren que la ivabradina tiene poco potencial para inducir efectos inotrópicos negativos y, en contraste con la zatebradina, su efecto prolongado en el tiempo de repolarización sería menor (17).

En un estudio que también utilizó células nodulares SA de conejo, caracterizadas por los efectos bloqueantes de la ivabradina en I, se demostró que la ivabradina es un bloqueante de canal abierto que actúa preferentemente cuando los canales se desactivan tras la despolarización. El bloqueo causado por medio de ivabradina se alivió con medidas hiperpolarizantes prolongadas. Esas características son indicativas de un bloqueo dependiente del uso y similares a las observadas con zatebradina y ZD-7288. Mayores análisis del bloqueo de I, inducido por medio de ivabradina revelaron que el bloqueo dependía de la fuerza impulsora de corriente y no del voltaje. Por consiguiente, el bloqueo de I, por medio de ivabradina está asociado con el flujo iónico (18).

Una mayor caracterización del bloqueo de la corriente de los canales f se realizó en un experimento que utilizó células HEK293 para expresar los canales HCN del corazón humano HCN2 y HCN4. Los resultados indicaron que la ivabradina tiene una sensibilidad ligeramente mayor en el canal HCN4 (IC_{50} a -140 mV) = $3,6 \pm 0,4$ versus $10,2 \pm 1,1 \mu\text{M}$) y, debido a que bloqueó el canal con un coeficiente de Hill cercano a 1, es muy probable que el agente se enlace únicamente con un punto del canal HCN (19).

Un estudio anterior que utilizó una línea celular L de ratones y que expresaba establemente canales k+ humanos clonados hKv1,5 sugirió que en lo relativo a la ivabradina (1-

JOSÉ L. CASTILLA VIANA
Traductor Oficial
Res. Minist. Justicia
No. 2789 de Nov. 14 de 1986

21
112

100 μ M), también el tiempo, la concentración y el voltaje bloqueaban dependientemente ese canal. Una vez más, el agente se comportó como bloqueantes de canales abiertos.

La eficacia bradicárdica y la carencia de acción inotrópica negativa de la ivabradina han quedado demostradas extensamente en ratas y perros *in vivo*.

Los efectos crónicos cardíacos y hemodinámicos regionales de dosis únicas y repetidas (bolo de 1 mg/kg I. V. o S. C. durante 4 días) de ivabradina se estudiaron en ratas crónicamente instrumentadas. El resultado de la inyección intravenosa de ivabradina fue un efecto inmediato, temporal y presor. Seguidamente, se observaron reducciones considerables del ritmo cardíaco, la presión arterial media, el índice cardíaco y la conductancia periférica total, así como los incrementos considerables del índice de latido y del flujo aórtico máximo; los decrementos del ritmo cardíaco y del índice cardíaco no se relacionaron linealmente. El tratamiento con el agente también se asoció durante las primeras cuatro horas posteriores a la inyección, junto con reducciones del flujo vascular y de las conductancias renales, mesentéricas y de los cuartos traseros. No se observaron efectos inotrópicos negativos. Se observaron efectos similares con administración S. C. durante 4 días, salvo que los índices de aparición de los efectos fueron más lentos; no se observó desensibilización ni daño de la perfusión regional se observaron tras la administración de dosis repetidas de S. C. (21). Otro estudio realizado en ratas conscientes reportó que la administración I. P. de ivabradina disminuía el ritmo cardíaco 29% mientras que simultáneamente incrementaba 29% la variabilidad del ritmo cardíaco (22).

Los efectos bradicárdicos de la ivabradina también se evidenciaron en ratas con insuficiencia cardíaca congestiva (esto es, ligadura crónica), cuando el tratamiento prolongado (10 mg/kg/ día P.O. durante 3 meses a partir de una ligadura de 7 días) dio como resultado disminuciones considerables del ritmo cardíaco (299 ± 241 8 versus 385 ± 13 latidos/minuto) y mejoras de la función cardíaca (esto es, presión diastólica en el extremo del V.I. [LVEDP, sigla inglesa de *presión diastólica final del ventrículo izquierdo*], volumen de latido, gasto cardíaco) que persistieron incluso 3 días después de finalizar el tratamiento. Tras 3 meses de tratamiento, la densidad del colágeno del V.I. se redujo considerablemente: $2,9 \pm 0,1\%$ y la densidad capilar del miocardio aumentó considerablemente (103 ± 4 versus 85 ± 6 capilares/campo) (23).

La eficacia bradicárdica de la ivabradina (0,1-1 mg/kg I. V. por un espacio de 5 minutos) se demostró en perros crónicamente instrumentados, en ejercicio y en reposo. Se observó bradicardia dependiente de la dosis en perros en reposo, con efectos considerables que se registraron en $0,5$ ($-16 \pm 3\%$) y 1 ($-23 \pm 3\%$) mg/kg). Si bien tanto el propanolol (1 mg/kg) como la ivabradina (0,5 mg/kg) redujeron el ritmo cardíaco en reposo y la taquicardia inducida por medio de ejercicio en cinta de correr de forma similar, la ivabradina no incrementó la velocidad media del flujo coronario ni redujo la resistencia vascular coronaria que se observaron en animales tratados con propanolol. La ivabradina no tuvo efecto alguno en el diámetro de la arteria coronaria del epicardio en reposo y atenuó su incremento durante el ejercicio y no afectó el gasto cardíaco ni el volumen sistólico durante el ejercicio. En contraste, los perros tratados con propanolol demostraron reducción del diámetro de la arteria del epicardio en reposo y diámetro arterial considerablemente constreñido, reducción del gasto cardíaco y del volumen sistólico durante el ejercicio. No se observaron efectos inotrópicos negativos ni efectos vasoconstrictores en animales tratados con ivabradina (24).

Se demostró que la ivabradina ejerce efectos bradicárdicos y antiisquémicos en un modelo canino que combina ejercicio en cinta de correr y estenosis coronaria parcial. En ese modelo, el engrosamiento de la pared del V.I. de la zona isquémica se deprimió en animales tratados con salino durante el ejercicio seguido de aturdimiento prolongado del miocardio. Cuando la ivabradina se administró antes del ejercicio, el ritmo cardíaco disminuyó considerablemente en reposo ($-22 \pm 7\%$) y durante el ejercicio ($-33 \pm 4\%$) y la recuperación ($-21 \pm 2\%$). Durante el ejercicio, los animales tratados con ivabradina demostraron asimismo una

JOSÉ E. CASTILLA VIANA
Traductor Oficial
Res. Minjusticia
2789 de Nov. 14 de 1986

mejora del engrosamiento de la pared del V.I. (14 ± 1 versus $7 \pm 1\%$) y perfusión del subendocardio en comparación con los controles de tratamiento con salino. Esos efectos antiisquémicos tuvieron por resultado una marcada reducción de la intensidad del aturdimiento del miocardio que también se observaron cuando se administró ivabradina después del ejercicio. El ritmo atrial durante el ejercicio eliminó los efectos de la ivabradina (25).

Los efectos de la ivabradina también se compararon con el beta bloqueante atenolol en 2 estudios que utilizaron perros instrumentados ejercitados en cinta de correr. Ambos agentes (1 mg/kg I.V.) redujeron el ritmo cardiaco aproximadamente 30% sin alterar la presión media de eyección de la pared del ventrículo izquierdo y redujeron el consumo de oxígeno del miocardio (de $8,1 \pm 0,6$ ml/minuto a $6,7 \pm 0,6$ y $4,7 \pm 0,4$ minutos ml/minutos con ivabradina y atenolol, respectivamente). Ambos agentes aumentaron asimismo el tiempo diastólico, aunque la ivabradina demostró un efecto más marcado (de 123 ± 4 minutos a 233 ± 11 versus 195 ± 6 minutos con atenolol). En contraste con la ivabradina, que no tuvo efectos, el atenolol disminuyó la dp/dt_{max} del V.I.* La ivabradina no tuvo efectos considerables en el consumo de oxígeno del miocardio ni en el tiempo diastólico del ritmo auricular en contraste con el atenolol, que disminuyó considerablemente esos parámetros (26). Mayores comparaciones de los dos agentes revelaron que a fin de inducir reducciones similares del ritmo cardiaco en reposo y durante el ejercicio, el atenolol incrementó el grado de relajación del V.I. durante el reposo e impidió la disminución del V.I. durante el ejercicio. La ivabradina no demostró ningún efecto lusitrópico de esa naturaleza (27).

Farmacocinética

Se describió y se validó un método selectivo HPLC (sigla inglesa de *cromatografía líquida de alta resolución*) con detección de fluorescencia para determinar la ivabradina y su metabolito-N desmetilado en plasma humano, de ratas y de perros y en orina humana. Las curvas de calibración fueron lineales con concentraciones de 0,5-100 ng/ml en plasma y 2-500 ng/ml en orina; el límite de cuantificación del plasma y de la orina fue 0,5 y 2 ng/ml, respectivamente. El método se validó usando muestras de plasma y orina de ensayos clínicos y no clínicos en los que a los sujetos se les administró dosis únicas o múltiples de ivabradina I.V. o P.O. (28).

Se ha descrito otro método empleado para determinar simultáneamente la ivabradina y 6 metabolitos potencialmente activos en plasma humano. El método es un método LC rápido y selectivo de detección espectrometrómica de masa en tándem. Se obtuvieron respuestas lineales del agente y sus metabolitos de 0,1 o 0,1-20 ng/ml, con un límite de cuantificación que osciló entre 0,1 y 0,2 ng/ml. El método se validó utilizando muestras de plasma de voluntarios saludables que participaron en un ensayo clínico y a quienes se les administró una dosis oral única de ivabradina. Los resultados demostraron que los valores del metabolito N-desmetilado (S-18982) y del compuesto saturado (s-33170) representaron cerca de 27% y 4,5%, respectivamente, del compuesto no modificado; los metabolitos O- desmetilados no se detectaron (29).

Varios estudios han reportado el desarrollo de modelos de simulación para describir la

JOSÉ E. CASTILLA VIANA
Traductor Oficial
Res. Minjusticia
No. 2789 de Nov. 14 de 1986

relación farmacocinética-farmacodinámica de la ivabradina y su metabolito S-18982.

En uno de dichos estudios, los datos sobre reducciones del ritmo cardiaco se recolectaron de dos estudios aleatorios controlados con placebo en los que participaron 78 sujetos sanos a quienes se les administró ivabradina (10 o 20 mg P.O. B.I.D). Los modelos revelaron que tanto la ivabradina como el S-18982 ejercieron efectos bradicárdicos y se concluyó un modelo farmacodinámico de ligandos para proporcionar un ajuste óptimo de los datos (30). Otro estudio recolectó datos de 66 voluntarios varones sanos que participaron en ensayos aleatorios controlados con placebo a quienes se les administró ivabradina (8, 10, 20, 24, 28, 30 o 32 mg P.O. B.I.D durante 5-7 días) a fin de crear un modelo de simulación encaminado a describir el transcurso del tiempo de concentración de la ivabradina y del S-18982. La farmacotécnica de la ivabradina y del S-18982 se describió mejor utilizando un modelo de bolo I. V. de 2 ligamientos y 2 compartimentos y entrada de primer orden con primer paso y salida de primer orden. Ese modelo se simplificó posteriormente para las dosis I.V. y P.O. en otro informe (31-32).

Esos modelos farmacotécnicos y farmacodinámicos de simulación reportados para la ivabradina y el S-18982 se utilizaron para diseñar un ensayo farmacológico óptimo de población parsimoniosa (33).

La farmacocinética y la eficacia de dosis única o múltiple de ivabradina (bolo de 10 a 20 mg P.O., o 10 mg I. V.) se examinaron en ensayos con 18 voluntarios sanos en reposo y durante ejercicio en bicicleta en un estudio que incluyó fases de doble ciego, abiertas y de control. Se observaron reducciones considerables del ritmo cardiaco durante ejercicio tras la administración de dosis orales únicas (11 ± 4 y $18 \pm 6\%$, respectivamente) y repetidas (18 ± 4 y $27 \pm 6\%$, respectivamente) con 10 y 20 mg después del bolo I. V. ($19 \pm 4\%$). Se halló una relación indirecta entre el efecto bradicárdico y la concentración de plasma de la ivabradina y del S-18982. Los valores C_{max} de la ivabradina y del S-18982 se detectaron en 1-1,5 horas después de las dosis orales.; los niveles máximos de plasma del S-18982 se observaron 1 hora después de las dosis I. V. Los índices AUC de metabolitos/fármaco posteriores a las dosis orales y repetidas fueron $32, 3 \pm 5$ y $41,4 \pm 9\%$, respectivamente, con 10 mg y $32,5 \pm 5,2$ y $43,9 \pm 9,2\%$, respectivamente, con 20 mg; ese índice fue $19,3 \pm 4,9\%$ después del bolo I. V. La biodisponibilidad absoluta de ivabradina fue $0,4 \pm 0,14$ y $0,53 \pm 0,17$ con 10 y 20 mg, respectivamente. El fenotipo metabólico citocromo P450 (CYP) 2D6 no influyó en la farmacocinética ni en la eficacia de la ivabradina (34).

Estudios Clínicos

Los efectos bradicárdicos y la tolerabilidad de la ivabradina se demostraron en varios estudios realizados en sujetos sanos y en pacientes con angina crónica estable.

Un ensayo aleatorio doble ciego controlado por placebo en el que participaron 60 voluntarios varones sanos examinó los efectos de dosis únicas I. V. incrementadas (1, 2, 4, 8, 16 y 24 mg) de ivabradina sobre parámetros de ejercicio máximos (ergociclo). Se observaron reducciones dependientes de las dosis y exclusivas del ritmo cardiaco. No se observaron efectos indeseados, lo que sugiere que el agente no tuvo acción inotrópica negativa alguna (35).

Un estudio aleatorio controlado con placebo en 12 voluntarios varones examinó los

JOSÉ E. CASTILLA VIANA
Traductor Oficial
Res. Minjusticia
Nº 7789 de Nov. 14 de 1986

10
115

efectos electrofisiológicos (esto es, electrocardiograma [ECG] superficial) de dosis únicas de ivabradina (10, 20 y 30 mg I. V.). El agente se toleró satisfactoriamente y las estructuras espaciotemporales de las ondas P, QRS y T no resultaron afectadas por la ivabradina. Los efectos bradicárdicos de los agentes incluyeron incrementos considerables relacionados con las dosis de los intervalos RR y QT y un ligero incremento del QTc (corrección de Bazett) (36, 37).

Otro estudio aleatorio doble ciego controlado por placebo con grupos paralelos en el que participaron 60 voluntarios varones sanos examinó los efectos de dosis repetidas de ivabradina (8, 16, 24, 28 y 32 mg B.I.D durante 6 días y una vez el séptimo día). Los sujetos tratados con ivabradina registraron ritmos cardíacos medios considerablemente más bajos durante 24 horas el sexto día en comparación con el placebo (50 versus 75 latidos/minuto). Además, durante el ejercicio los días 1, 2 y 7 posteriores a las dosis, el ritmo cardíaco a carga máxima fue considerablemente mayor en los sujetos tratados con ivabradina en comparación con los sujetos a los que se les administró el placebo. Todas las dosis del agente se toleraron satisfactoriamente (38).

Se llevaron a cabo simulaciones de pruebas clínicas encaminadas a determinar el mejor protocolo a utilizar en un ensayo de fase III en pacientes con angina de pecho. Las simulaciones predijeron el tamaño óptimo del efecto del tratamiento, las dosis y el número de pacientes que deberían incluirse en dichos ensayos. Se llevaron a cabo simulaciones para 100 ensayos clínicos que incluyeron a 200 pacientes. Esos ensayos incluyeron dosis orales con 2,5, 5, 10, 20 y 40 mg Q. D. o B.I.D La eficacia de las dosis de hasta 10 mg Q. D., 10 mg B.I.D, 20 mg Q. D. y 40 mg Q. D. de ivabradina se observó en 25%, 48%, 55% y más de 80%, respectivamente, de los ensayos simulados, respectivamente. Al menos un efecto adverso fue experimentado por 4% de los pacientes de las poblaciones tratadas tanto como de las no tratadas (39).

Un ensayo clínico realizado en 360 pacientes con historia de angina crónica estable de 3 meses o más e incluyó a una fase aleatoria de doble ciego controlada con placebo de 2 semanas de duración (2,5, 5 o 10 mg P.O. B.I.D.), seguida de prórrogas de etiqueta abierta de 2 a 3 meses de duración (10 mg B.I.D) y de suspensión aleatoria de ivabradina de 1 semana de duración (10 mg B.I.D) o placebo, examinó la seguridad y la eficacia de la ivabradina en el alivio de la angina y de la isquemia subyacente durante el ejercicio. Se concluyó que la ivabradina es segura y se observaron mejoras dependientes de las dosis de la tolerancia durante el ejercicio y tiempo de desarrollo de isquemia durante el ejercicio en pacientes tratados con el agente. El tiempo hasta la depresión del segmento ST disminuyó considerablemente en los pacientes que recibieron las dosis de 5 y 10 mg y el tiempo de limitación de la angina aumentó considerablemente en los pacientes del grupo de dosis de 10 mg B.I.D Todos los parámetros de las pruebas de tolerancia del ejercicio empeoraron en los pacientes elegidos aleatoriamente para administrarles placebo durante la fase de abstinencia del ensayo; no se observaron fenómenos de rebote cuando se suspendió la ivabradina (40).

La ivabradina continúa sometida al desarrollo de fase III como tratamiento del infarto del miocardio y sus repercusiones cardiovasculares (41).


JORGE E. CASTILLA VIANA
Traductor Oficial
Res. Minjusticia
No. 2789 de Nov. 14 de 1986

Fuente

Servier Laboratoires (FR).

Referencias

1. Peglion, J.-L., Vian, J., Vilaine, J.-P., Villeneuve, N., Janiak, P., Bidouard, J.-P. (ADIR et Cie.). *Benzocyclobutyl- or indanyl-alkyl-amino-alkyl subst. 3-benzazepin-2-ones useful in the treatment of cardiovascular diseases*. EP 0534859, FR 2681862, JP 1993213890, US5296482.
2. *Prous Science Drug R&D Backgrounders: Angina pectoris* (Publicación en Internet). Actualizado el 9 de Julio de 2003.
3. Frishman, W.H. *Multifactorial actions of β -adrenergic blocking Drugs in ischemic heart disease: Current concepts*. *Circulación* 1983, 67(Supl. I): 11-8.
4. Frishman, W.H., Sonnenblick, E.H. *Calcium-channel blockers In: The Heart*, 8ª edición, R.C. Schlant and R. Alexander (Eds.). McGraw Hill, Nueva York, 1994, 1291-308.
5. Opie, L.H. *Pharmacology of acute effort angina*. *Cardiovascular Drugs Ther* 1989, 3: 257-70.
6. Kern, M.J., Delligonul, U., Labovitz, A. *Influence of drug therapy on the ischemic response to acute coronary occlusion in man: Supply-side economics*. *Am Heart J* 1989, 118:361-80.
7. Irisawa, H., Brown, H.F., Giles, W. *Cardiac pacemaking in the Sinoatrial node*. *Physiol Rev* 1993, 73: 197-22.
8. Goethals, M., Raes, A., van Bogaert, P.P. *Use-dependent block of the pacemaker current I_f in rabbit sinoatrial node cells by zatebradine (UL-FS 49). On the mode of action of sinus node Inhibitors*. *Circulación* 1993, 88:2389-401.
9. Bosmith, R.E., Briggs, I., Sturgess, N.C. *Inhibitory actions of ZENECA ZD7288 on whole-cell hyperpolarization activated inward current (I_h) in guinea-pig dissociated sinoatrial node cells*. *Br J Pharmacol* 1993, 110:343-9.
10. Tholion, C., Cambarrat, C., Vian, J., Prost, J.F., Peglion, J.L., Vilaine, J.P. *Electrophysiological effects of S 16257, a novel sinoatrial node modulator, on rabbit and guinea-pig cardiac preparations: Comparison with UL-FS 49*. *Br J Pharmacol* 1994, 112:37-42.
11. DiFrancesco, D. *Some properties of the UL-FS 49 block of the hyperpolarization-activated current (I_h) in sinoatrial node myocytes*. *Pflug Arch Eur J Physiol* 1994, 427: 64-70.
12. Gasparini, S., DiFrancesco, D. *Action of the hyperpolarization activated current (I_h) blocker ZD 7288 in hippocampal CA1 neurons*. *Pflug Arch Eur J Physiol* 1997, 435: 99-106.

JORGE E. CASTILLA VIANA
Traductor Oficial
Res. Min. Justicia
No. 289 de Nov. 14 de 1986

13. Shin, K.S., Rothberg, B.S., Yellen, G. *Blocker state dependence and trapping in hyperpolarization-activated cation channels: Evidence for an intracellular activation gate. J Gen Physiol* 2001, 117: 91-101
14. Thollon, C., Bidouard, J.-P., Cambarrat, C., Lesage, L., Reure, H., Delescluse, I., Vian, J., Peglion, J.-L., Vilaine, J.-P. *Stereospecific in vitro and in vivo effects of the new sinus node inhibitor (+)-S 16257. Eur J pharmacol* 1997, 339: 43-51.
15. Pérez, O., Gay, P., Franqueza, L., Carron, R., Valenzuela, C., Delpón, E., Tamargo, J. *Effects of the two enantiomers, S- 16257-2 and S-16260-2, of a new bradycardic agent on guinea pig isolated cardiac preparations. Br J Pharmacol* 1995, 115:787-94.
16. Bel, A., Perrault, L.P., Faris, B., Mouas, C., Vilaine, J.-P., Menasche P. *Inhibition of the pacemaker current: A bradycardic therapy for off-pump coronary operations. Ann Thoracic Surg.* 1998, 66: 148-52.
17. Bois, P., Bescond, J., Renaudon, B., Lenfant, J. *Mode of action of bradycardic agent, S 16257, on ionic currents of rabbit sinoatrial node cells. Br J Pharmacol* 1996, 118: 1051-7.
18. Bucchi, A., Baruscotti, M., DiFrancesco, D. *Current-dependent block of rabbit sinoatrial node I₁ channels by ivabradine. J Gen Physiol* 2002, 120: 1-13.
19. Zong. X., Mahlberg-Gaudin, F., Hofmann, F., Biel, M. *Inhibition of human cardiac pacemaker channels HCN2 and HCN4 by ivabradine (S 16257-2). Naunyn-Schmied. Arch Pharmacol* 2002, 365(Supl. 1): Extr. 374.
20. Delpon, E., Valenzuela, C., Perez, O., Franqueza, L., Gay, P., Snyders, D.J., Tamargo, J. *Mechanisms of block of a human cloned potassium channel by the enantiomers of a new bradycardic agent: S-16257 -2 and S-16260-2. Br J Pharmacol* 1996, 117: 1293-301.
21. Gardiner, S.M., Kemp, P.A., March, J.E., Bennett, T. *Acute and chronic cardiac and regional haemodynamic effects of the novel bradycardic agent, S16257, in conscious rats. Br J Pharmacol* 1995, 115: 579-86.
22. Mangin, L., Swynghedauw, B., Benis, A., Thibault, N., Lerebours, G., Carre, F. *Relationships between heart rate and heart rate variability: Study in conscious rats. J Cardiovasc Pharmacol* 1998, 32: 601-7.
23. Mulder, P., Barbier, S., Richard, V., Henry, J.P., Lallemand, F., Mahlberg-Gaudin, F., Lerebours, G., Thuillez, C. *Long-term heart Rate reduction induced by the I₁ current inhibitor ivabradine improves cardiac function and structure in rats with heart failure, Eur Heart J* 2002, 23 (Supl.): Extr. 1969.
24. Simon, L., Ghaleh, B., Puybasset, L., Giudicelli, J.-F., Berdeaux, A. *Coronary and hemodynamic effects of S 16257, a new bradycardic agent, in resting and exercising conscious dogs. J Pharmacol Exp Ther* 1995, 275: 659-66.
25. Monnet, X., Ghaleh, B., Colin, P., Parent de Curzon, O., Giudicelli, J.-F., Berdeaux, A. *Effects of heart rate reduction with ivabradine on exercise induced myocardial ischemia and stunning. J Pharmacol Exp Ther* 2001, 299: 1133-9.
26. Colin, P., Ghaleh, B., Monnet, X., Su, J., Hittinger, L., Giudicelli, J.-F., Berdeaux, A. *Contributions of heart rate and contractility to myocardial oxygen balance during exercise. Am J Physiol – Heart Circ Physiol* 2003, 284: H676-82.



JORGE E. CASTILLA VIANA

Traductor Oficial

del Ministerio

N.º 2785 de Nov. 14 de 1986