

Bogotá D.C, 20 de diciembre de 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 06-127373- -00013-0000

Fecha: 2010-12-21 15:13:11 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 2 PATENTES Eve: 1 REGDEPOSITO
Act. 329 CTOINFORMACION Folios: 13

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

Referencia: Radicación No. 06 - 127373
PATENTE DE INVENCION
Complementación de información

MARIA VICTORIA LIEBBE LOZANO, domiciliada en ésta ciudad, identificada con cedula de ciudadanía No. 51.819.220 de Bogotá portadora de la tarjeta profesional No. 54.845 del C.S. de la J., en mi calidad de apoderada de la sociedad LES LABORATOIRES SERVIER, tal como consta en el poder que obra en el expediente, por medio de la presente me dirijo a usted para complementar la documentación obrante en el expediente de la referencia, correspondiente a la Patente de Invención de una NUEVA ASOCIACION DE UN INHIBIDOR DE LA CORRIENTE SINUSAL If Y DE UN INHIBIDOR CALCICO Y LAS COMPOSICIONES FARMACEUTICAS QUE LA CONTIENEN.

En virtud de lo anterior, estoy aportando lo siguiente:

1. Copia oficial del Certificado de Concesión de la Patente Europea No. 1800683, correspondiente a la NUEVA ASOCIACION DE UN INHIBIDOR DE LA CORRIENTE SINUSAL If Y DE UN INHIBIDOR CALCICO Y LAS COMPOSICIONES FARMACEUTICAS QUE LA CONTIENEN, concedida por el INPI de Francia, a favor de LES LABORATOIRES SERVIER. (5 folios)

2. Traducción a español del Certificado en mención. (6 folios)

Agradezco de antemano que sea tenido en cuenta el documento que se anexa con la presente.

Las notificaciones las recibiré en la Carrera 11 No. 86 – 32, Oficina 101 de la ciudad de Bogotá

Anexo lo enunciado en 11 folios.

De Usted,



MARIA VICTORIA LIEBBE LOZANO.
C.C. No. 51.819.220 de Bogotá
T.P. 54.845 del C.S. de la J.



Handwritten signature of François GUILLERMAIN

copie certifiée conforme
Original
Guillermain
le 2.11.2010.
Le Procureur G. Versailles

URKUNDE

CERTIFICATE

CERTIFICAT

Es wird hiermit bescheinigt,
dass für die in der Patentschrift
beschriebene Erfindung ein
europäisches Patent für die in der
Patentschrift bezeichneten Ver-
tragsstaaten erteilt worden ist.

It is hereby certified that a
European patent has been granted
in respect of the invention
described in the patent specifica-
tion for the Contracting States
designated in the specification.

Il est certifié qu'un brevet
européen a été délivré pour
l'invention décrite dans le
fascicule de brevet, pour les
Etats contractants désignés
dans le fascicule de brevet.

Europäisches Patent Nr.

European patent No.

Brevet européen n°

1800683

Patentinhaber

Proprietor of the patent

Titulaire du brevet

Les Laboratoires Servier
12, Place de La Défense
92415 Courbevoie Cedex/FR

APOSTILLE

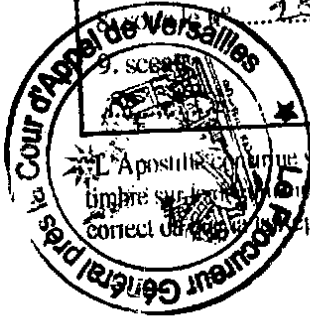
(Convention de la Haye du 5 octobre 1961)

1. République française *Colombie*
2. à été signé par *Henri F. GUILLERMAIN*
3. agissant en qualité de *Notaire*
4. est revêtu du sceau/timbre de *Sevres*

Attesté

5. à **VERSAILLES** *Henri GENIN*
6. le **10 DEC. 2010** *Substitut du Procureur Général*
7. par le Procureur général près la Cour d'appel de Versailles

10. Signature : *Benoît Battistelli*



L'Apostille certifie seulement l'authenticité de la signature, du sceau ou
timbre sur lequel elle est apposée. Elle ne signifie pas que le contenu du document est
correct ou que la République française approuve son contenu.

Benoît Battistelli

Präsident des Europäischen Patentamts
President of the European Patent Office
Président de l'Office européen des brevets

München, den
Munich,
Fait à Munich, le

17.11.10

(19)



(11)

EP 1 800 683 B1

(12)

FASCICULE DE BREVET EUROPEEN

(45) Date de publication et mention
de la délivrance du brevet:
17.11.2010 Bulletin 2010/46

(51) Int Cl.:
A61K 31/55 (2006.01) **A61K 31/4422** (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01)

(21) Numéro de dépôt: 06291991.5

(22) Date de dépôt: 20.12.2006

(54) **Nouvelle association d'un inhibiteur du courant If sinusoidal et d'un inhibiteur calcique et les compositions pharmaceutiques qui la contiennent**

Neue Zusammenstellung eines sinusförmigen Stromhemmer und eines Calcium-Kanal-Blocker und deren enthaltende pharmazeutische Zubereitungen

New association of an If sinusoidal current inhibitor and a calcium channel-blocking agent, and pharmaceutical ingredients containing said association

(84) Etats contractants désignés:
**AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR
HU IE IS IT LI LT LU LV MC NL PL PT RO SE SI
SK TR**
Etats d'extension désignés:
AL BA HR MK RS

(30) Priorité: 21.12.2005 FR 0513008

(43) Date de publication de la demande:
27.06.2007 Bulletin 2007/26

(73) Titulaire: **Les Laboratoires Servier**
92415 Courbevoie Cedex (FR)

(72) Inventeurs:
• **Benatar, Vidal**
92210 Saint-Cloud (FR)
• **Lerebours-Pigeonniere, Guy**
92300 Levallois-Perret (FR)

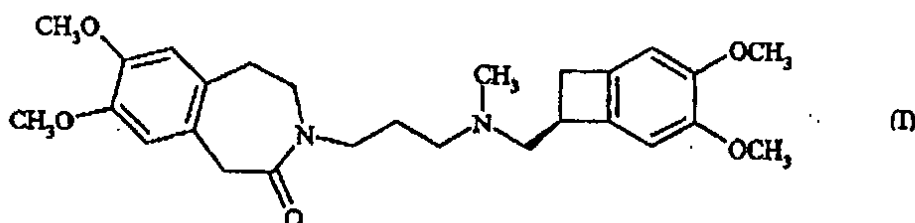
(56) Documents cités:
• **TARDIF J-C:** "Ivabradine in clinical practice: Benefits of I(f) Inhibition." EUROPEAN HEART JOURNAL, SUPPLEMENT, VOL. 7, NO. H, PP. H29-H32. . REFS: 26 ISSN: 1520-765X CODEN: EHJSFT, 2005, XP002403310
• **LOPEZ-BESCOS ET AL.:** "Long term safety and antianginal efficacy of the If current inhibitor Ivabradine" EUR. HEART J., vol. 25(supl), 2004, page 138, XP009073736
• **RUZYLLO ET AL.:** "Antianginal and antil ischemic effects of the If current inhibitor Ivabradine..." EUR. HEART J., vol. 25(supl), 2004, page 138, XP009073742
• **GIBBONS ET AL.:** "ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with chronic stable angina-summary article" CIRCULATION, vol. 107, 2003, pages 149-158, XP002403311

Il est rappelé que: Dans un délai de neuf mois à compter de la publication de la mention de la délivrance du brevet européen au Bulletin européen des brevets, toute personne peut faire opposition à ce brevet auprès de l'Office européen des brevets, conformément au règlement d'exécution. L'opposition n'est réputée formée qu'après le paiement de la taxe d'opposition. (Art. 99(1) Convention sur le brevet européen).

Description

[0001] La présente invention concerne une nouvelle composition pharmaceutique comprenant un inhibiteur sélectif et spécifique du courant I_f sinusal et d'un inhibiteur calcique.

Plus particulièrement, la présente invention concerne une nouvelle composition comprenant un inhibiteur sélectif et spécifique du courant I_f sinusal qui est l'ivabradine ou 3-{3-[[[(7S)-3,4-diméthoxybicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-trién-7-yl]méthyl] (méthyl)amino]propyl]-7,8-diméthoxy-1,3,4,5-tétrahydro-2H-3-benzazépin-2-one de formule (I) :



ainsi que ses hydrates, formes cristallines et sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable, et d'un inhibiteur calcique et plus particulièrement un inhibiteur calcique de la classe des dihydropyridines.

[0002] Les inhibiteurs sélectifs et spécifiques du courant I_f sinusal et plus particulièrement l'ivabradine, ainsi que ses hydrates, formes cristallines et ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable, et plus particulièrement son chlorhydrate, possèdent des propriétés pharmacologiques et thérapeutiques très intéressantes, notamment des propriétés chronotropes négatives (réduction de la fréquence cardiaque), qui rendent ces composés utiles dans le traitement ou la prévention des différentes situations cliniques d'ischémie myocardique telles que l'angine de poitrine, l'infarctus du myocarde et les troubles du rythme associés, ainsi que dans les différentes pathologies comportant des troubles du rythme, notamment supra-ventriculaires, et dans l'insuffisance cardiaque.

[0003] La préparation et l'utilisation en thérapeutique de l'ivabradine et de ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable, et plus particulièrement de son chlorhydrate, ont été décrits dans le brevet européen EP 0534 859.

[0004] La demanderesse a présentement découvert que, de façon surprenante, les inhibiteurs sélectifs et spécifiques du courant I_f sinusal et plus particulièrement l'ivabradine ou 3-{3-[[[(7S)-3,4-diméthoxybicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-trién-7-yl]méthyl] (méthyl)amino]propyl]-7,8-diméthoxy-1,3,4,5-tétrahydro-2H-3-benzazépin-2-one, utilisés en association avec un inhibiteur calcique et plus particulièrement un inhibiteur calcique de la classe des dihydropyridines, possédaient des propriétés tout à fait intéressantes permettant de les utiliser en association dans le traitement de l'angor.

[0005] Les inhibiteurs calciques sont des molécules qui ont pour propriété essentielle de bloquer la perméabilité au calcium de certains canaux de la membrane cellulaire. Ils empêchent l'ouverture des pores des canaux voltage-dépendants. Ils s'opposent ainsi à la pénétration du calcium dans les fibres musculaires lisses des vaisseaux. Ils diminuent le taux de calcium libre intracellulaire, ce qui a pour conséquence de réduire le tonus des muscles lisses des vaisseaux périphériques et coronaires. Ainsi, ces composés, et plus particulièrement ceux appartenant à la classe des dihydropyridines sont particulièrement indiqués dans le traitement de l'angor car ils diminuent le retour veineux en soulageant ainsi le travail du ventricule gauche et diminuent la consommation myocardique en oxygène d'une part, et ils améliorent le flux sanguin coronarien grâce à leur action vasodilatatrice au niveau des grosses artères épicardiques d'autre part. Une des conséquences de l'effet vasodilatateur périphérique des dihydropyridines est d'entraîner une tachycardie réflexe qui peut persister chez les patients traités pour angine de poitrine. On connaît la relation forte qui existe entre l'augmentation de la fréquence cardiaque et la mortalité cardiovasculaire chez le coronarien. Ceci est à rapprocher du possible risque d'augmentation de la mortalité cardiovasculaire et des infarctus du myocarde rapportés avec les dihydropyridines.

[0006] Les effets indésirables les plus fréquents rencontrés avec les dihydropyridines sont tachycardies, palpitations, céphalées, oedèmes des membres inférieurs dose-dépendants. Il y a donc un besoin réel de nouveaux traitements permettant de bénéficier des effets positifs de ces composés tout en augmentant leur marge de sécurité, particulièrement cardiovasculaire. La publication de Lopez-Bescos et al. (Eur. Heart J., vol.25,2004) décrit une étude "on top of" consistant à administrer de l'ivabradine à des patients déjà traités et stabilisés pour la pathologie angine de poitrine ce qui permet uniquement d'évaluer la sécurité et l'efficacité de l'ivabradine seule.

[0007] La demanderesse a présentement découvert que, de façon surprenante, les inhibiteurs sélectifs et spécifiques du courant I_f sinusal et plus particulièrement l'ivabradine étaient non seulement capables de potentialiser les effets des inhibiteurs calciques et plus particulièrement ceux appartenant à la classe des dihydropyridines, mais ont montré de plus une excellente capacité à améliorer le profil de sécurité de ces antagonistes calciques, et plus particulièrement les effets indésirables cardiaques, les oedèmes des membres inférieurs et les céphalées. Ce double effet permet d'envisager l'utilisation de la composition selon l'invention dans le traitement de l'angor avec une sécurité d'emploi accrue.

Exemple 1

[0019]

Constituants	Quantité (mg)
ivabradine	10
amlodipine	5

Exemple 2

[0020]

Constituants	Quantité (mg)
ivabradine	15
amlodipine	5

Exemple 3

[0021]

Constituants	Quantité (mg)
ivabradine	10
amlodipine	10

Exemple 4

[0022]

Constituants	Quantité (mg)
ivabradine	15
amlodipine	10

[0023] La posologie pour les compositions pharmaceutiques décrites supra consiste en une administration per os d'un comprimé par 24 heures.

[0024] Dans les populations à risque correspondant à des patients hypertendus et âgés de plus de 75 ans, la dose critique initiale administrée par voie orale est de 5mg d'ivabradine et 5mg d'amlodipine par 24 heures sous la forme d'un comprimé.

Etude clinique :

[0025] • Deux études cliniques réalisées chez des patients traités par des antagonistes calciques de type dihydropyridine qui se plaignaient toujours de crises douloureuses d'angine de poitrine (malgré l'antagoniste calcique) ont montré qu'un traitement concomitant avec l'ivabradine a permis de diminuer de façon très substantielle celles-ci (environ 60 %).

Tableau 1 :
Evolution du nombre de crises angineuses chez des patients recevant des dihydropyridines à l'inclusion et ayant reçu de l'ivabradine pendant 1 an.
Nombre de crises d'angor de poitrine (par semaine)

	A l'inclusion	Après traitement	%
Etude 019 :			

[0008] Les inhibiteurs sélectifs et spécifiques du courant I_f sinusal dans la composition selon l'invention sont plus particulièrement l'ivabradine, la zatébradine et la cilobradine, ainsi que leurs hydrates, formes cristallines, et sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

[0009] Les inhibiteurs calciques dans la composition selon l'invention sont plus particulièrement ceux appartenant à la classe des dihydropyridines. A titre non limitatif, les inhibiteurs calciques dans la composition selon l'invention sont : l'amlodipine, la nifédipine, la félodipine et leurs hydrates, formes cristallines, et sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable, et plus particulièrement le bésylate ou le maléate.

[0010] Plus particulièrement, l'invention concerne une composition comprenant l'ivabradine ou un de ses hydrates, formes cristallines, et sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable et plus particulièrement son chlorhydrate, et un inhibiteur calcique ou un de ses hydrates, formes cristallines, et sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable.

[0011] Encore plus préférentiellement, l'invention concerne une composition comprenant l'ivabradine ou un de ses hydrates, formes cristallines, et sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable et plus particulièrement son chlorhydrate, et l'amlodipine ou un de ses hydrates, formes cristallines, et sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable et plus particulièrement son bésylate ou maléate.

[0012] Parmi les compositions pharmaceutiques selon l'invention, on pourra citer plus particulièrement celles qui conviennent pour l'administration orale, parentérale, nasale, les comprimés simples ou dragéifiés, les comprimés sublinguaux, les gélules, les tablettes, les suppositoires, les crèmes, pommades, gels dermiques, etc... ainsi que les compositions pharmaceutiques avec libération programmée, retardée, prolongée ou différée.

[0013] Outre l'inhibiteur sélectif et spécifique du courant I_f sinusal et l'inhibiteur calcique, les compositions pharmaceutiques selon l'invention contiennent un ou plusieurs excipients ou véhicules choisis parmi des diluants, des lubrifiants, des liants, des agents de désintégration, des absorbants, des colorants, des édulcorants, etc...

[0014] A titre d'exemple et de manière non limitative, on peut citer :

- ♦ pour les diluants : le lactose, le dextrose, le sucrose, le mannitol, le sorbitol, la cellulose, la glycérine,
- ♦ pour les lubrifiants : la silice, le talc, l'acide stéarique et ses sels de magnésium et de calcium, le polyéthylène glycol,
- ♦ pour les liants : le silicate d'aluminium et de magnésium, l'amidon, la gélatine, la tragacanthé, la méthylcellulose, la carboxyméthylcellulose de sodium et la polyvinylpyrrolidone,
- ♦ pour les désintégrants : l'agar, l'acide alginique et son sel de sodium, les mélanges effervescents.

[0015] La posologie utile varie selon le sexe, l'âge et le poids du patient, la voie d'administration, la nature de l'affection et des traitements éventuellement associés et s'échelonne de 1 à 500 mg d'ivabradine par 24 heures et plus préférentiellement de 15 à 20 mg par jour et de manière encore préférée de 5 à 15 mg par jour. La dose de l'inhibiteur calcique pourra être moindre que celle utilisée lorsqu'il est administré seul.

[0016] Les exemples suivants illustrent l'invention et ne la limitent en aucune façon.

Compositions pharmaceutiques :

Formule de préparation pour 1000 comprimés dosés à 10 mg d'ivabradine et 5 mg d'amlodipine

[0017] :

Ivabradine, chlorhydrate	10 g
Amlodipine, bésylate	5g
Lactose monohydrate	62 g
Stéarate de Magnésium	1,3 g
Povidone	9 g
Silice colloïdale anhydre	0,3 g
Cellulose sodium glycolate	30 g
Acide stéarique	2,6 g

[0018] D'autres exemples de compositions pharmaceutiques selon l'invention sont donnés ci-dessous, à titre non limitatif :

EP 1 800 683 B1

(suite)

Evolution du nombre de crises angineuses chez des patients recevant des dihydropyridines à l'inclusion et ayant reçu de l'ivabradine pendant 1 an.

Nombre de crises d'angor de poitrine (par semaine)

	A l'inclusion	Après traitement	%
n = 27	1,9 ± 2,8	0,7 ± 1,3	-61,4
Etude 021 : n = 114	2,2 ± 3,4	0,9 ± 2,9	-58,9
n = nombre de patients			

• Par ailleurs, de façon surprenante l'association de l'ivabradine à l'amlodipine a entraîné une amélioration du profil de sécurité et d'acceptabilité de l'amlodipine. En effet, dans le cadre du développement clinique de l'ivabradine dans le traitement de l'angine de poitrine; des études sur l'acceptabilité d'ivabradine ont été conduites en comparaison à l'amlodipine en monothérapie ou en association avec l'ivabradine. Les résultats montrent que lorsque l'on associe l'ivabradine à l'amlodipine, la sécurité d'emploi, en particulier cardiaque de celle-ci augmente :

Tableau 2 :

Evènements indésirables chez des patients coronariens traités avec amlodipine seule ou avec l'association amlodipine + Ivabradine par 100 patients-année d'exposition

	Ivabradine + antagonistes calciques n = 686 Patients-année : 262,6	Amlodipine seule n = 441 Patients-année: 94,8
Evènements indésirables cardiaques	40,0	58,0
- Arythmies cardiaques	28,6	35,9
- Angor instable	2,3	5,3
Infarctus du myocarde	1,9	3,2
- Aggravation de la maladie coronaire	0,4	2,1
- Palpitations	1,1	3,1
Oedèmes des membres inférieurs	22,9	33,5
Céphalées	3,8	9,5
n = nombre de patients		

[0026] Il apparaît clairement un taux plus faible d'évènements indésirables lorsque l'ivabradine est ajoutée à l'amlodipine particulièrement pour les événements cardiaques à type d'arythmies cardiaques et d'évènements ischémiques coronariens (angor instable, infarctus du myocarde et aggravation de la maladie coronaire). Il est important de noter que l'incidence des oedèmes des membres inférieurs qui sont pour l'amlodipine l'effet indésirable le plus fréquent et la cause d'arrêt de traitement dans près de 10% des cas diminue de façon très marquée lorsque l'on ajoute ivabradine, ainsi que pour les céphalées.

Revendications

1. Composition pharmaceutique comprenant un inhibiteur sélectif et spécifique du courant sinusal et un inhibiteur calcique.
2. Composition pharmaceutique selon la revendication 1 dans laquelle l'inhibiteur sélectif et spécifique du courant I_f sinusal est l'ivabradine ou 3-{3-[[[(7S)-3,4-diméthoxybicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-trién-7-yl)méthyl](méthyl)amino]propyl]-7,8-di-méthoxy-1,3,4,5-tétrahydro-2H-3-benzazépin-2-one, ou un de ses hydrates, formes cristallines ou sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable.

3. Composition pharmaceutique selon la revendication 1 dans laquelle l'inhibiteur sélectif et spécifique du courant I_f sinusal est l'ivabradine ou 3-{3-[[[(7S)-3,4-diméthoxybicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-trién-7-yl]méthyl](méthyl)amino]propyl]-7,8-di-méthoxy-1,3,4,5-tétrahydro-2H-3-benzazépin-2-one, chlorhydrate ou un de ses hydrates ou formes cristallines.
4. Composition pharmaceutique selon la revendication 1 dans laquelle l'inhibiteur calcique appartient à la classe des dihydropyridines.
5. Composition pharmaceutique selon la revendication 1 dans laquelle l'inhibiteur calcique est l'amlodipine, ou un de ses hydrates, formes cristallines ou sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable.
6. Composition pharmaceutique selon la revendication 1 dans laquelle l'inhibiteur calcique est l'amlodipine, bésylate ou un de ses hydrates ou formes cristallines.
7. Composition pharmaceutique selon la revendication 1 qui contient l'ivabradine ou un de ses hydrates, formes cristallines ou sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable, et l'amlodipine ou un de ses hydrates, formes cristallines ou sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable.
8. Composition pharmaceutique selon la revendication 1 qui contient l'ivabradine, chlorhydrate ou un de ses hydrates ou formes cristallines, et l'amlodipine bésylate ou un de ses hydrates ou formes cristallines.
9. Compositions pharmaceutiques selon l'une des revendications 1 à 8 comprenant un ou plusieurs excipients pharmaceutiquement acceptables.
10. Utilisation d'une composition pharmaceutique selon l'une des revendications 1 à 9 pour l'obtention de compositions pharmaceutiques destinées au traitement de l'angor.
11. Composition pharmaceutique selon l'une des revendications 1 à 9 pour utilisation dans le traitement de l'angor.

Claims

1. Pharmaceutical composition comprising a selective and specific sinus node I_f current inhibitor and a calcium inhibitor.
2. Pharmaceutical composition according to claim 1, wherein the selective and specific sinus node I_f current inhibitor is ivabradine, or 3-{3-[[[(7S)-3,4-dimethoxybicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-yl]méthyl](méthyl)amino]propyl]-7,8-diméthoxy-1,3,4,5-tétrahydro-2H-3-benzazépin-2-one, or one of its hydrates, crystalline forms or addition salts with a pharmaceutically acceptable acid.
3. Pharmaceutical composition according to claim 1, wherein the selective and specific sinus node I_f current inhibitor is ivabradine - or 3-{3-[[[(7S)-3,4-dimethoxybicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-yl]méthyl](méthyl)amino]propyl]-7,8-diméthoxy-1,3,4,5-tétrahydro-2H-3-benzazépin-2-one - hydrochloride or one of its hydrates or crystalline forms.
4. Pharmaceutical composition according to claim 1, wherein the calcium inhibitor belongs to the dihydropyridine class.
5. Pharmaceutical composition according to claim 1, wherein the calcium inhibitor is amlodipine, or one of its hydrates, crystalline forms or addition salts with a pharmaceutically acceptable acid.
6. Pharmaceutical composition according to claim 1, wherein the calcium inhibitor is amlodipine besylate or one of its hydrates or crystalline forms.
7. Pharmaceutical composition according to claim 1, which comprises ivabradine, or one of its hydrates, crystalline forms or addition salts with a pharmaceutically acceptable acid, and amlodipine, or one of its hydrates, crystalline forms or addition salts with a pharmaceutically acceptable acid.
8. Pharmaceutical composition according to claim 1, which comprises ivabradine hydrochloride, or one of its hydrates or crystalline forms, and amlodipine besylate, or one of its hydrates or crystalline forms.

9. Pharmaceutical compositions according to one of claims 1 to 9, comprising one or more pharmaceutically acceptable excipients.
10. Use of a pharmaceutical composition according to one of claims 1 to 8 in obtaining pharmaceutical compositions intended for the treatment of angina.
11. Pharmaceutical composition according to one of claims 1 to 9 for use in the treatment of angina.

Patentansprüche

1. Pharmazeutische Zubereitung umfassend einen selektiven und spezifischen Inhibitor des Sinusstroms I_f und einen Calciumkanal-Inhibitor.
2. Pharmazeutische Zubereitung nach Anspruch 1, worin der selektive und spezifische Inhibitor des Sinusstroms I_f Ivabradin oder 3-{3-[[[(7S)-3,4-Dimethoxybicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-yl]-methyl](methyl)-amino]-propyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on oder eines seiner Hydrate, Kristallformen oder Additionssalze mit einer pharmazeutisch annehmbaren Säure ist.
3. Pharmazeutische Zubereitung nach Anspruch 1, worin der selektive und spezifische Inhibitor des Sinusstroms I_f Ivabradin oder 3-{3-[[[(7S)-3,4-Dimethoxybicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-yl]-methyl](methyl)-amino]-propyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on, das Hydrochlorid oder eines seiner Hydrate oder Kristallformen davon ist.
4. Pharmazeutische Zubereitung nach Anspruch 1, worin der Calciumkanal-Inhibitor der Klasse der Dihydropyridine angehört.
5. Pharmazeutische Zubereitung nach Anspruch 1, worin der Calciumkanal-Inhibitor Amlodipin ist oder eines seiner Hydrate, Kristallformen oder Additionssalze mit einer pharmazeutisch annehmbaren Säure.
6. Pharmazeutische Zubereitung nach Anspruch 1, worin der Calciumkanal-Inhibitor Amlodipin-Besilat oder eines seiner Hydrate oder Kristallformen ist.
7. Pharmazeutische Zubereitung nach Anspruch 1, welche Ivabradin oder eines seiner Hydrate, Kristallformen oder Additionssalze mit einer pharmazeutisch annehmbaren Säure und Amlodipin oder eines seiner Hydrate, Kristallformen oder Additionssalze mit einer pharmazeutisch annehmbaren Säure enthält.
8. Pharmazeutische Zubereitung nach Anspruch 1, welche Ivabradin-Hydrochlorid oder eines seiner Hydrate oder Kristallformen und Amlodipin-Besilat oder eines seiner Hydrate oder Kristallformen enthält.
9. Pharmazeutische Zubereitungen nach einem der Ansprüche 1 bis 8, umfassend einen oder mehrere pharmazeutisch annehmbare Hilfsstoffe.
10. Verwendung einer pharmazeutischen Zubereitung nach einem der Ansprüche 1 bis 9 zur Herstellung von pharmazeutischen Zubereitungen, die zur Behandlung von Angina pectoris bestimmt sind.
11. Pharmazeutische Zubereitung nach einem der Ansprüche 1 bis 9 für die Verwendung bei der Behandlung von Angina pectoris.

RÉFÉRENCES CITÉES DANS LA DESCRIPTION

Cette liste de références citées par le demandeur vise uniquement à alder le lecteur et ne fait pas partie du document de brevet européen. Même si le plus grand soin a été accordé à sa conception, des erreurs ou des omissions ne peuvent être exclues et l'OEB décline toute responsabilité à cet égard.

Documents brevets cités dans la description

- EP 0534859 A [0003]

Littérature non-brevet citée dans la description

- *Eur.Heart J.*, 2004, vol. 25 [0006]

CERTIFICADO

Se certifica que se ha concedido
una patente europea para la invención
descrita en el folleto de patente,
para los estados contratantes designados
en el folleto de patente.

Patente europea N°

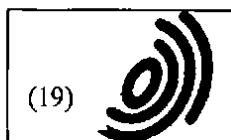
1800683

Titular de la patente

Les Laboratoires Servier
12, Place de La Défense
92415 Courbevoie Cedex/FR

Hecho en Múnich el 17.11.10

[Firmado] Benoît Battistelli
Presidente de la Oficina Europea de Patentes



Oficina Europea de
Patentes

(11) **EP 1 800 683 B1**

(12) **FOLLETO DE PATENTE EUROPEA**

(45) Fecha de la publicación y de la mención
de concesión de la patente:
17.11.2010 Boletín 2010/46

(51) Int. Cl.:
A61K 31/55^(2006.01) **A61K 31/4422**^(2006.01)
A61P 9/10^(2006.01)

(21) Número de solicitud: **06291991.5**

(22) Fecha de presentación: **20.12.2006**

(54) Nueva asociación de un inhibidor de la corriente sinusal If y de un inhibidor cálcico y las
composiciones farmacéuticas que la contienen

(84) Estados contratantes designados:
**AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR
HU IE IS IT LI LT LU LV MC NL PL PT RO SE SI
SK TR**
Estados de extensión designados:
AL BA HR MK RS

(30) Prioridad: **21.12.2005 FR 0513008**

(43) Fecha de la publicación de la solicitud:
27.06.2007 Boletín 2007/26

(73) Titular: **Les Laboratoires Servier
92415 Courbevoie Cedex (FR)**

(72) Inventores:
• **Benatar, Vidal
92210 Saint-Cloud (FR)**
• **Lerebours-Pigeonniere, Guy
92300 Levallois-Perret (FR)**

(56) Documentos citados:

- **TARDIF J-C: "Ivabradine in clinical practice: Benefits of I(f) inhibition." EUROPEAN HEART JOURNAL, SUPPLEMENT, VOL. 7, NO. H, PP. H29-H32.. REFS: 26 ISSN: 1520-765X CODEN: EHJSFT, 2005, XP002403310**
- **LOPEZ-BESCOS ET AL.: "Long term safety and antianginal efficacy of the If current inhibitor ivabradine" EUR. HEART J., vol. 25(supl), 2004, página 138, XP009073736**
- **RUZYLLO ET AL.: "Antianginal and antiischemic effects of the If current inhibitor ivabradine..." EUR. HEART J., vol. 25(supl), 2004, página 138, XP009073742**
- **GIBBONS ET AL.: "ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with chronic stable angina-summary article" CIRCULATION, vol. 107, 2003, páginas 149-158, XP002403311**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de la publicación, en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse a esta patente ante la Oficina Europea de Patentes, según el reglamento de ejecución. La oposición sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (Art. 99(1) del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

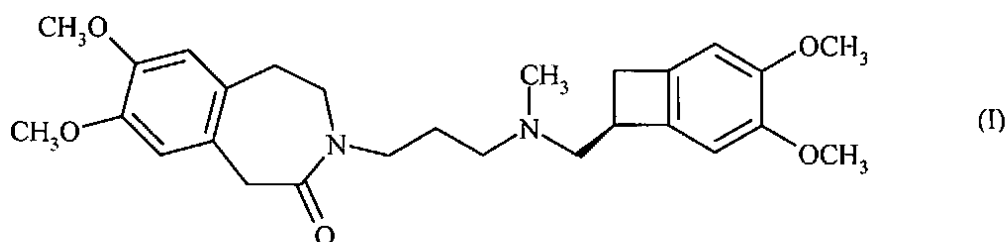
Impreso por Jouve, 75001 PARÍS (FR)

EP 1 800 683 B1

Descripción

[0001] La presente invención se refiere a una nueva composición farmacéutica que contiene un inhibidor selectivo y específico de la corriente sinusal I_f y un inhibidor cálcico.

Más especialmente, la presente invención se refiere a una nueva composición que contiene un inhibidor selectivo y específico de la corriente sinusal I_f que es la ivabradina o 3-{3-[[[(7S)-3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il]metil](metil)amino]propil}-7,8-dimetoxi-1,3,4,5-tetrahidro-2H-3-benzazepin-2-ona de la fórmula (I):



así como sus hidratos, formas cristalinas y sales de adición de un ácido farmacéuticamente aceptable, y un inhibidor cálcico y más particularmente un inhibidor cálcico de la clase de las dihidropiridinas.

[0002] Los inhibidores selectivos y específicos de la corriente sinusal I_f y más particularmente la ivabradina, así como sus hidratos, formas cristalinas y sales de adición de un ácido farmacéuticamente aceptable, y más particularmente su hidrocloreuro, tienen propiedades farmacológicas y terapéuticas muy interesantes, especialmente propiedades cronotrópicas negativas (reducción de la frecuencia cardíaca), que hacen a estos compuestos útiles en el tratamiento o prevención de diferentes situaciones clínicas de isquemia miocárdica tales como la angina de pecho, el infarto de miocardio y los trastornos del ritmo asociados, así como en las diferentes patologías que implican trastornos del ritmo, especialmente supra-ventriculares, y en la insuficiencia cardíaca.

[0003] La preparación y la utilización en terapéutica de la ivabradina y de sus sales de adición de un ácido farmacéuticamente aceptable, y más particularmente de su hidrocloreuro, han sido descritas en la patente europea EP 0534 859.

[0004] En esta solicitud, se ha descubierto ahora que, de forma sorprendente, los inhibidores selectivos y específicos de la corriente sinusal I_f y más particularmente la ivabradina o 3-{3-[[[(7S)-3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il]metil](metil)amino]propil}-7,8-dimetoxi-1,3,4,5-tetrahidro-2H-3-benzazepin-2-ona, utilizados en asociación con un inhibidor cálcico y más particularmente un inhibidor cálcico de la clase de las dihidropiridinas, tenían propiedades muy interesantes que permiten que se les utilice en asociación en el tratamiento de la angina de pecho.

[0005] Los inhibidores cálcicos son moléculas que tienen como propiedad esencial bloquear la permeabilidad al calcio de ciertos canales de la membrana celular. Ellos impiden la abertura de los poros de los canales dependientes del voltaje. Se oponen así a la penetración del calcio en las

fibras musculares lisas de los vasos. Disminuyen la tasa de calcio libre intracelular, lo que tiene como consecuencia reducir el tono de los músculos lisos de los vasos periféricos y coronarios. Así, estos compuestos, y más particularmente los que pertenecen a la clase de las dihidropiridinas están especialmente indicados en el tratamiento de la angina de pecho porque disminuyen el retorno venoso aliviando así el trabajo del ventrículo izquierdo y disminuyen el consumo miocárdico de oxígeno por una parte, y por otra parte mejoran el flujo sanguíneo coronario gracias a su acción vasodilatadora al nivel de las arterias epicárdicas mayores. Una de las consecuencias del efecto vasodilatador periférico de las dihidropiridinas es producir una taquicardia refleja que puede persistir en los pacientes tratados de angina de pecho. Se conoce la fuerte relación que existe entre el aumento de la frecuencia cardiaca y la mortalidad cardiovascular en los pacientes coronarios. Esto es una aproximación del posible riesgo de aumento de la mortalidad cardiovascular y de los infartos de miocardio notificados con las dihidropiridinas.

[0006] Los efectos indeseables más frecuentes encontrados con las dihidropiridinas son taquicardias, palpitaciones, cefaleas, edemas de los miembros inferiores dependientes de la dosis. Existe por tanto una necesidad real de nuevos tratamientos que permitan beneficiarse de los efectos positivos de estos compuestos aumentando su margen de seguridad, especialmente cardiovascular. La publicación de Lopez-Bescos et al. (Eur.Heart J., vol.25,2004) describe un estudio "on top of" [por añadidura] que consiste en la administración de ivabradina a pacientes ya tratados y estabilizados para la patología de angina de pecho y que sólo permite evaluar la seguridad y la eficacia de ivabradina sola.

[0007] En esta solicitud, se ha descubierto ahora que, de forma sorprendente, los inhibidores selectivos y específicos de la corriente sinusal I_f y más particularmente la ivabradina no sólo eran capaces de potenciar los efectos de los inhibidores cálcicos, y más particularmente los de aquellos que pertenecen a la clase de las dihidropiridinas, sino que han mostrado además una excelente capacidad para mejorar el perfil de seguridad de estos antagonistas cálcicos, y más particularmente los efectos indeseables cardiacos, los edemas de los miembros inferiores y las cefaleas. Este doble efecto permite considerar la utilización de la composición según la invención en el tratamiento de la angina de pecho con una mayor seguridad de empleo.

[0008] Los inhibidores selectivos y específicos de la corriente sinusal I_f en la composición según la invención son más particularmente la ivabradina, la zatebradina y la cilobradina, así como sus hidratos, formas cristalinas y sales de adición de un ácido o de una base farmacéuticamente aceptable.

[0009] Los inhibidores cálcicos en la composición según la invención son más particularmente los que pertenecen a la clase de las dihidropiridinas. A título no limitativo, los inhibidores cálcicos en la composición según la invención son: el amlodipino, nifedipino, felodipino y sus hidratos, formas cristalinas y sales de adición de un ácido o de una base farmacéuticamente aceptable, y más particularmente el besilato o el maleato.

EP 1 800 683 B1

[0010] Más particularmente, la invención se refiere a una composición que contiene la ivabradina o uno de sus hidratos, formas cristalinas y sales de adición de un ácido farmacéuticamente aceptable, y más particularmente su hidrocloreto, y un inhibidor cálcico o uno de sus hidratos, formas cristalinas y sales de adición de un ácido farmacéuticamente aceptable.

[0011] Aún más preferiblemente, la invención se refiere a una composición que contiene la ivabradina o uno de sus hidratos, formas cristalinas y sales de adición de un ácido farmacéuticamente aceptable, y más particularmente su hidrocloreto, y el amlodipino o uno de sus hidratos, formas cristalinas y sales de adición de un ácido farmacéuticamente aceptable y más particularmente su besilato o maleato.

[0012] Entre las composiciones farmacéuticas según la invención, se pueden citar más particularmente las que son convenientes para la administración oral, parenteral, nasal, los comprimidos simples o grageados, los comprimidos sublinguales, las cápsulas, las tabletas, los supositorios, las cremas, pomadas, geles dérmicos, etc., así como las composiciones farmacéuticas de liberación programada, retardada, prolongada o diferida.

[0013] Además del inhibidor selectivo y específico de la corriente sinusal I_r y del inhibidor cálcico, las composiciones farmacéuticas según la invención contienen uno o varios excipientes o vehículos elegidos entre los diluyentes, lubricantes, aglutinantes, agentes de desintegración, absorbentes, colorantes, edulcorantes, etc.

[0014] A título de ejemplo y de manera no limitativa, se pueden citar:

- *para los diluyentes:* lactosa, dextrosa, sacarosa, manitol, sorbitol, celulosa, glicerina,
- *para los lubricantes:* sílice, talco, ácido esteárico y sus sales de magnesio y de calcio, polietilenglicol,
- *para los aglutinantes:* silicato de aluminio y de magnesio, almidón, gelatina, goma tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio y polivinilpirrolidona,
- *para los desintegrantes:* agar, ácido algínico y su sal de sodio, las mezclas efervescentes.

[0015] La posología útil varía según el sexo, la edad y el peso del paciente, la vía de administración, la naturaleza de la afección y los tratamientos eventualmente asociados y se escalona de 1 a 500 mg de ivabradina cada 24 horas y más preferiblemente de 15 a 20 mg al día y de manera aún más preferida de 5 a 15 mg al día. La dosis del inhibidor cálcico podrá ser menor que la utilizada cuando se administra solo.

[0016] Los siguientes ejemplos ilustran la invención pero no la limitan de ningún modo.

Composiciones farmacéuticas:

Fórmula de preparación para 1000 comprimidos con una dosis de 10 mg de ivabradina y 5 mg de amlodipino

5 **[0017]:**

Ivabradina, hidrocloreuro	10 g
Amlodipino, besilato	5 g
Lactosa monohidratada	62 g
Estearato de magnesio	1,3 g
Povidona	9 g
Sílice coloidal anhidra	0,3 g
Glicolato sódico de celulosa	30 g
Ácido esteárico	2,6 g

[0018] Otros ejemplos de composiciones farmacéuticas según la invención se dan a continuación, a título no limitativo:

Ejemplo 1

[0019]

Constituyentes	Cantidad (mg)
ivabradina	10
amlodipino	5

10 Ejemplo 2

[0020]

Constituyentes	Cantidad (mg)
ivabradina	15
amlodipino	5

Ejemplo 3

[0021]

Constituyentes	Cantidad (mg)
ivabradina	10
amlodipino	10

EP 1 800 683 B1

Ejemplo 4

[0022]

Constituyentes	Cantidad (mg)
ivabradina	15
amlodipino	10

[0023] La posología para las composiciones farmacéuticas descritas inmediatamente antes, consiste en la administración oral de un comprimido cada 24 horas.

[0024] En las poblaciones de riesgo que corresponden a los pacientes hipertensos y ancianos de más de 75 años, la dosis crítica inicial administrada por vía oral es de 5 mg de ivabradina y 5 mg de amlodipino cada 24 horas bajo la forma de un comprimido.

Estudio clínico:

[0025]

- Dos estudios clínicos realizados en pacientes tratados por los antagonistas cálcicos de tipo dihidropiridina que se quejaban siempre de crisis dolorosas de angina de pecho (a pesar del antagonista cálcico) han demostrado que un tratamiento concomitante con la ivabradina ha permitido disminuir de forma muy sustancial dichas crisis (alrededor del 60 %).

Tabla 1:

Evolución del número de crisis anginosas en pacientes que reciben dihidropiridinas a la inclusión en el estudio y que han recibido ivabradina durante 1 año.
Número de crisis de angina de pecho (por semana)

	A la inclusión	Después de tratamiento	%
Estudio 019:			
n= 27	1,9 ± 2,8	0,7 ± 1,3	-61,4
Estudio 021:			
n= 114	2,2 ± 3,4	0,9 ± 2,9	-58,9

n = número de pacientes

- Por otra parte, de forma sorprendente la asociación de ivabradina con amlodipino ha supuesto una mejora del perfil de seguridad y de aceptabilidad del amlodipino. En efecto, en el cuadro de desarrollo clínico de la ivabradina en el tratamiento de la angina de pecho, se han realizado estudios sobre la aceptabilidad de la ivabradina en comparación con el amlodipino en monoterapia o en asociación con la ivabradina. Los resultados demuestran que cuando se asocia la ivabradina con el amlodipino, aumenta la seguridad de empleo de éste, en particular la seguridad cardíaca:

Tabla 2:

Sucesos indeseables en los pacientes coronarios tratados con amlodipino solo o con la asociación amlodipino + ivabradina en 100 pacientes-año de exposición

	Ivabradina + antagonistas cálcicos n=686 Pacientes-año: 262,6	Amlodipino solo n=401 Pacientes-año: 94,8
Sucesos cardíacos indeseables	40,0	58,0
- arritmias cardíacas	28,6	35,9
- angina de pecho inestable	2,3	5,3
- infarto de miocardio	1,9	3,2
- agravamiento de la enfermedad coronaria	0,4	2,1
- palpitaciones	1,1	3,1
Edemas de los miembros inferiores	22,9	33,5
Cefaleas	3,8	9,5

n = número de pacientes

5 **[0026]** Aparece claramente una tasa más débil de sucesos indeseables cuando se añade la
ivabradina al amlodipino particularmente para los sucesos cardíacos del tipo de arritmias cardíacas
y de sucesos isquémicos coronarios (angina de pecho inestable, infarto de miocardio y
agravamiento de la enfermedad coronaria). Es importante observar que la incidencia de los
edemas de los miembros inferiores que son para el amlodipino el efecto indeseable más frecuente
10 y la causa de suspensión del tratamiento en casi el 10 % de los casos, disminuye de forma muy
marcada cuando se añade ivabradina, así como para las cefaleas.

EP 1 800 683 B1

Reivindicaciones

1. Composición farmacéutica que contiene un inhibidor selectivo y específico de la corriente sinusal I_r y un inhibidor cálcico.
- 5 2. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que el inhibidor selectivo y específico de la corriente sinusal I_r es la ivabradina, o 3-{3-[[[(7S)-3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il]metil](metil)amino]propil}-7,8-dimetoxi-1,3,4,5-tetrahidro-2H-3-benzazepin-2-ona, o uno de sus hidratos, formas cristalinas o sales de adición de un ácido farmacéuticamente aceptable.
- 10 3. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que el inhibidor selectivo y específico de la corriente sinusal I_r es el hidrocloreuro de ivabradina o 3-{3-[[[(7S)-3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il]metil](metil)amino]propil}-7,8-dimetoxi-1,3,4,5-tetrahidro-2H-3-benzazepin-2-ona, o uno de sus hidratos o formas cristalinas.
4. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que el inhibidor cálcico pertenece a la clase de las dihidropiridinas.
- 15 5. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que el inhibidor cálcico es el amlodipino, o uno de sus hidratos, formas cristalinas o sales de adición de un ácido farmacéuticamente aceptable.
6. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que el inhibidor cálcico es el besilato de amlodipino, o uno de sus hidratos o formas cristalinas.
- 20 7. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, que contiene la ivabradina o uno de sus hidratos, formas cristalinas o sales de adición de un ácido farmacéuticamente aceptable, y el amlodipino o uno de sus hidratos, formas cristalinas o sales de adición de un ácido farmacéuticamente aceptable.
- 25 8. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, que contiene hidrocloreuro de ivabradina, o uno de sus hidratos o formas cristalinas, y besilato de amlodipino, o uno de sus hidratos o formas cristalinas.
9. Composiciones farmacéuticas según una de las reivindicaciones 1 a 8, que contienen uno o varios excipientes farmacéuticamente aceptables.

EP 1 800 683 B1

10. Utilización de una composición farmacéutica según una de las reivindicaciones 1 a 9, para la obtención de composiciones farmacéuticas destinadas al tratamiento de la angina de pecho.
11. Composición farmacéutica según una de las reivindicaciones 1 a 9, para utilización en el tratamiento de la angina de pecho.

5

REFERENCIAS CITADAS EN LA DESCRIPCIÓN

Esta lista de referencias citadas por el solicitante es solamente para conveniencia del lector y no forma parte del documento de patente europea. A pesar de que se ha tenido mucho cuidado durante la recopilación de las referencias, no deben excluirse errores u omisiones y a este respecto la OEP se exime de toda responsabilidad.

Documentos de patente citados en la descripción

- EP 0534859 A [0003]

Literatura no patente citada en la descripción

- *Eur.Heart J.*, 2004, vol. 25 [0006]