

QF

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE Nº

06-127373

**54. TÍTULO NUEVA ASOCIACIÓN DE UN INHIBIDOR DE LA
CORRIENTE SINUSAL II Y DE UN INHIBIDOR CÁLCICO Y LAS
COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LA CONTIENEN**

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL _____

71. SOLICITANTE LES LABORATOIRES SERVIER

S.S.

DOMICILIO 12 Place de la Défense. 92415 COURBEVOIE Cédex, France

74. APODERADO JUAN MANUEL SERRANO CASTILLO

22. BOGOTÁ, 20 DE DICIEMBRE DE 2006.

✓

18-01-07 (12) ✓
30-01-07 (17) ✓
07-02-07 (13) ✓

PETITORIO



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
 Rad 06-127373 -00000-0000
 de 2006-12-20 13:20:13 Dep 3020 NUECREACIONES
 Tra 2 PATENTES
 Ene 1 REGISTRO
 Ago 11 PRESENTACION Folio 5 93

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE 2000-3

SOLICITUD DE

☒ Patente de Invención

☐ Patente de Modelo de Utilidad

SOLICITANTE	Nombre LES LABORATOIRES SERVIER Dirección 12 PLACE DE LA DÉFENSE. 92 415 COURBEVOIE CÉDEX, FRANCE Teléfono 01 55.728000 Fax 01 55.72 72 13 E Mail Domicilio 92415 COURBEVOIE CÉDEX, FRANCE	IDENTIFICACION C C ☐ NIT ☐ C E ☐ Otro ☐ Número _____
REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre JUAN MANUEL SERRANO CASTILLO Dirección Carrera 11 No 84 - 42 (interior 9) Bogotá D C Teléfono 2389561 Fax 5300936 E-Mail Juanserrano@estrategiajuridica.net	IDENTIFICACION C C ☒ NIT ☐ C E ☐ Otro ☐ Número 79.875.870 TP 124 953
INVENTOR(ES)	Nombre (1) Vidal BENATAR (2) Guy LEREBOURS-PIGEONNIERE Dirección (1) 111 rue des tannerolles 92210 SAINT-CLOUD (FRANCE) (2) 28, avenue de l'Europe 32300 LEVALLOIS PERRET (FRANCE) Teléfono Fax E-Mail Domicilio FRANCIA	IDENTIFICACION C C ☐ NIT ☐ C E ☐ Otro ☐ Número _____

Título **NUEVA ASOCIACIÓN DE UN INHIBIDOR DE LA CORRIENTE SINUSAL II Y DE UN INHIBIDOR CÁLCICO Y LAS COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LA CONTIENEN**

Clasificación Internacional (51) **A61K 31/55 ; A61P 9/06**

Prioridad	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) N de Solicitud
SI ☒ NO ☐	FRANCIA	21 de Diciembre de 2005	05 13008

Para publicar a partir de la fecha de la presente solicitud a los

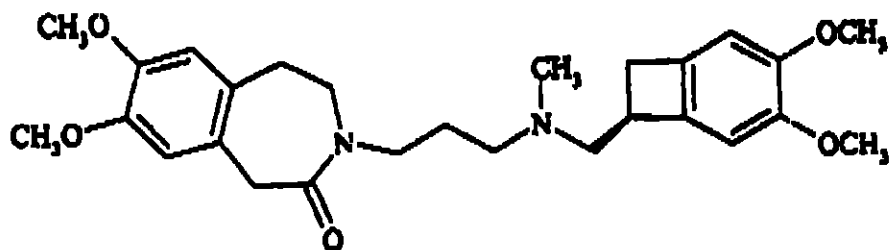
6 meses ☒ **12 meses** ☐ **18 meses** ☐ **Otro** ☐

Comprobante de Pago No

Fecha

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación.
- ☒ Comprobante de pago de la tasa por concepto de reivindicación de prioridad.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☒ Certificado de existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Copia certificada de la primera solicitud, si se reivindica prioridad.
- ☒ Traducción simple de la primera solicitud, si se reivindica prioridad.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☒ Descripción de la invención.
- ☒ Una o más reivindicaciones.
- ☒ Dibujos y/o planos necesarios.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de la comunidad de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☒ Arte final 12x12 y 6x6 cm.
- ☒ Resumen y extracto para publicación.



NOMBRE: JUAN MANUEL SERRANO CASTILLO

FIRMA:

Juan Manuel Serrano
C.C. 79.875.670 DE BOGOTÁ TP. 124.953

A
B

**NUEVA ASOCIACIÓN DE UN INHIBIDOR DE LA CORRIENTE SINUSAL I_f Y DE
UN INHIBIDOR CÁLCICO Y LAS COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE
LA CONTIENEN**

RESUMEN DE LA INVENCION

5
4

5

RESUMEN

10

**NUEVA ASOCIACIÓN DE UN INHIBIDOR DE LA CORRIENTE SINUSAL I₁ Y DE UN
INHIBIDOR CÁLCICO
Y LAS COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LA CONTIENEN**

15

20

Asociación que contiene un inhibidor selectivo y específico de la corriente
sinusal I₁ y más particularmente la ivabradina, y un inhibidor cálcico.

25

30

Medicamentos

**NUEVA ASOCIACIÓN DE UN INHIBIDOR DE LA CORRIENTE SINUSAL II Y DE
UN INHIBIDOR CÁLCICO Y LAS COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE
LA CONTIENEN**

PODER Y CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACIÓN LEGAL

9
6

**NUEVA ASOCIACIÓN DE UN INHIBIDOR DE LA CORRIENTE SINUSAL I^f Y DE
UN INHIBIDOR CÁLCICO Y LAS COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE
LA CONTIENEN**

COPIA CERTIFICADA DE LA PRIMERA SOLICITUD



BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION

COPIE OFFICIELLE

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le

06 OCT. 2006

Pour le Directeur général de l'Institut
national de la propriété industrielle
Le Chef du Département des brevets

Martine PLANCHE

INSTITUT
NATIONAL DE
LA PROPRIÉTÉ
INDUSTRIELLE

SIEGE
26 bis, rue de Saint-Petersbourg
75009 PARIS cedex 09
Téléphone : 33 (0)1 53 04 53 04
Télécopie : 33 (0)1 53 04 45 23
www.inpi.fr



26 bis, rue de Saint Pétersbourg - 75800 Paris Cedex 08

Pour vous informer : INPI DIRECT

N° Indigo 0 825 83 85 87

0151 110 110

Télécopie : 33 (0)1 53 04 52 65

Réservé à l'INPI

BREVET D'INVENTION CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI



N° 11354*05

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE

page 1/2

BR1

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire DB 540 6W/010905

REMISE DES PIÈCES DATE 21/12/2005 LIEU 75 INPI - Paris SP26bis N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI 05/13008 DATE DE DÉPÔT ATTRIBUÉE PAR L'INPI 21 DEC. 2005 Vos références pour ce dossier (facultatif) 16257-AMLO		1 NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE LES LABORATOIRES SERVIER Direction Brevets 12, place de La Défense 92415 COURBEVOIE Cedex FRANCE	
Confirmation d'un dépôt par télécopie		☐ N° attribué par l'INPI à la télécopie	
2 NATURE DE LA DEMANDE Demande de brevet Demande de certificat d'utilité Demande divisionnaire <i>Demande de brevet inutile</i> <i>ou demande de certificat d'utilité inutile</i> Transformation d'une demande de brevet européen <i>Demande de brevet inutile</i>		Cochez l'une des 4 cases suivantes ☒ ☐ ☐ N° _____ Date _____ N° _____ Date _____ ☐ N° _____ Date _____	
3 TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum) NOUVELLE ASSOCIATION D'UN INHIBITEUR DU COURANT IF SINUSAL ET D'UN INHIBITEUR CALCIQUE ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES QUI LA CONTIENNENT			
4 DÉCLARATION DE PRIORITÉ OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE LA DATE DE DÉPÔT D'UNE DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE		Pays ou organisation _____ N° _____ Date _____ Pays ou organisation _____ N° _____ Date _____ Pays ou organisation _____ N° _____ Date _____ ☐ S'il y a d'autres priorités, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»	
5 DEMANDEUR (Cochez l'une des 2 cases)		☒ Personne morale ☐ Personne physique	
Nom ou dénomination sociale Prénoms Forme juridique N° SIREN Code APE-NAF Domicile ou siège Rue Code postal et ville Pays Nationalité N° de téléphone (facultatif) Adresse électronique (facultatif)		LES LABORATOIRES SERVIER _____ _____ 12, place de La Défense 92415 COURBEVOIE Cedex FRANCE Française 01.55.72.60.00. N° de télécopie (facultatif) 01.55.72.72.13. ☐ S'il y a plus d'un demandeur, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»	

Remplir impérativement la 2^{de} page



BREVET D'INVENTION CERTIFICAT D'UTILITÉ

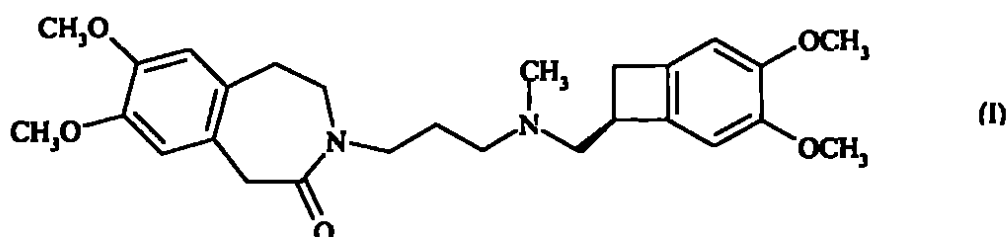
REQUÊTE EN DÉLIVRANCE
page 2/2

BR2

REMISE DES PIÈCES DATE 21/12/2005 LIEU 75 INPI - Paris SP26bis N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI 05/13008		Réserve à l'INPI DB 540 0W/010903	
6 MANDATAIRE (s'il y a lieu) Nom Prénom Cabinet ou Société Nationalité N° de pouvoir permanent et/ou de lien contractuel Adresse Rue Code postal et ville Pays N° de téléphone (facultatif) N° de télécopie (facultatif) Adresse électronique (facultatif)		KUEHM-CAUBERE Catherine LES LABORATOIRES SERVIER Française 12, place de La Défense 92 4 1 5 COURBEVOIE Cedex FRANCE 01.55.72.60.00. 01.55.72.72.13.	
7 INVENTEUR (S) Les demandeurs et les inventeurs sont les mêmes personnes		Les inventeurs sont nécessairement des personnes physiques ☐ Oui ☒ Non : Dans ce cas remplir le formulaire de Désignation d'inventeur(s)	
8 RAPPORT DE RECHERCHE Établissement immédiat ou établissement différé		Uniquement pour une demande de brevet (y compris division et transformation) ☒ Choix à faire obligatoirement au dépôt (cf. Notice explicative Rubrique 8) ☐	
9 RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES (cf. Notice explicative Rubrique 9)		☐ Personne(s) physique(s) ☐ PME ☐ Organisme à but non lucratif dans le domaine de l'enseignement ou de la recherche	
10 SÉQUENCES DE NUCLEOTIDES ET/OU D'ACIDES AMINÉS Le support électronique de données est joint La déclaration de conformité de la liste de séquences sur support papier avec le support électronique de données est jointe		☐ Cochez la case si la description contient une liste de séquences ☐ ☐	
Si vous avez utilisé l'imprimé « Suite », indiquez le nombre de pages jointes			
11 SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire) Catherine KUEHM-CAUBERE, Ingénieur Brevets		VISA DE LA PRÉFECTURE OU DE L'INPI 	

La présente invention concerne une nouvelle association d'un inhibiteur sélectif et spécifique du courant I_f sinusal et d'un inhibiteur calcique.

Plus particulièrement, la présente invention concerne une nouvelle association d'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.

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.

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.

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-trien-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
5 utiliser en association dans le traitement de l'angor.

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
10 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
15 oxygène d'une part, et ils améliorent le flux sanguin coronarien grâce à leur action vasodilatatrice au niveau des grosses artères épigardiques 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
20 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.

Les effets indésirables les plus fréquents rencontrés avec les dihydropyridines sont tachycardies, palpitations, céphalées, oedèmes des membres inférieurs dose-dépendants.

25 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 demanderesse a présentement découvert que, de façon surprenante, les inhibiteurs sélectifs et spécifiques du courant I_f sinusal et plus particulièrement l'ivabradine étaient

10

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 l'association selon l'invention dans le traitement de l'angor avec une sécurité d'emploi accrue.

Les inhibiteurs sélectifs et spécifiques du courant I_f sinusal dans l'association 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.

Les inhibiteurs calciques dans l'association selon l'invention sont plus particulièrement ceux appartenant à la classe des dihydropyridines. A titre non limitatif, les inhibiteurs calciques dans l'association 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.

Plus particulièrement, l'invention concerne l'association entre 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.

Encore plus préférentiellement, l'invention concerne l'association entre 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.

L'invention concerne également les compositions pharmaceutiques contenant l'association d'un inhibiteur sélectif et spécifique du courant I_f sinusal et d'un inhibiteur calcique, en combinaison avec un ou plusieurs excipients pharmaceutiquement acceptable.

Plus particulièrement, l'invention concerne les compositions pharmaceutiques contenant l'association d'un inhibiteur sélectif et spécifique du courant I_f sinusal qui est l'ivabradine ainsi que ses hydrates, formes cristallines et sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable, et plus particulièrement son chlorhydrate, et d'un inhibiteur calcique, et plus particulièrement un inhibiteur calcique de la classe des dihydropyridines, en combinaison avec un ou plusieurs excipients pharmaceutiquement acceptable.

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.

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...

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 tragacanth, 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.

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. La dose de l'inhibiteur calcique pourra être moindre que celle utilisée lorsqu'il est administré seul.

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

Compositions pharmaceutiques :

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

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

Etude clinique :

- 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 :			
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

5 n = nombre de patients

10 • 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 = 401 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

11 n = nombre de patients

15
2

Il apparaît clairement un taux plus faible d'évènements indésirables lorsque l'ivabradine est ajoutée à l'amlodipine particulièrement pour les évènements 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

5 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-** Association d'un inhibiteur sélectif et spécifique du courant I_f sinusal et d'un inhibiteur calcique.
- 2-** Association 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-** Association 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-** Association selon la revendication 1 dans laquelle l'inhibiteur calcique appartient à la classe des dihydropyridines.
- 5-** Association 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-** Association selon la revendication 1 dans laquelle l'inhibiteur calcique est l'amlodipine, bésylate ou un de ses hydrates ou formes cristallines.

16
13

- 7-** Association 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.
- 5 **8-** Association 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.
- 10 **9-** Compositions pharmaceutiques contenant comme principe actif un inhibiteur sélectif et spécifique du courant I_f sinusal en association avec un inhibiteur calcique selon l'une des revendications 1 à 8, seuls ou en combinaison avec un ou plusieurs excipients pharmaceutiquement acceptables.
- 15 **10-** Compositions pharmaceutiques selon la revendication 9 contenant comme principe actif l'ivabradine, chlorhydrate ou un de ses hydrates ou formes cristallines en association avec l'amlodipine bésylate ou un de ses hydrates ou formes cristallines, seuls ou en combinaison avec un ou plusieurs excipients pharmaceutiquement acceptables.
- 20 **11-** Compositions pharmaceutiques selon l'une des revendications 9 ou 10 utiles pour la fabrication d'un médicament pour le traitement de l'angor.
- 20 **12-** Utilisation d'une association selon l'une des revendications 1 à 8 pour l'obtention de compositions pharmaceutiques destinées au traitement de l'angor.

**BREVET D'INVENTION****CERTIFICAT D'UTILITÉ**

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI



N° 11 235 02

DÉPARTEMENT DES BREVETS

26 bis, rue de Saint Pétersbourg

75800 Paris Cedex 08

Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 93 39 30

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 1.. / 1..

(Si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 113 W / 260289

Vos références pour ce dossier (facultatif)		16257-AMLO	
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL		0513008	
TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum) NOUVELLE ASSOCIATION D'UN INHIBITEUR DU COURANT IF SINUSAL ET D'UN INHIBITEUR CALCIQUE ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES QUI LA CONTIENNENT			
LE(S) DEMANDEUR(S) : LES LABORATOIRES SERVIER Direction Brevets 12, place de La Défense 92415 COURBEVOIE Cedex FRANCE			
DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) : (Indiquez en haut à droite «Page N° 1/1» S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez un formulaire identique et numérotez chaque page en indiquant le nombre total de pages).			
Nom		BENATAR	
Prénoms		Vidal	
Adresse	Rue	111, rue des Tennerolles	
	Code postal et ville	92210	SAINT-CLOUD
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom		L'EREBOURS-PIGEONNIERE	
Prénoms		Guy	
Adresse	Rue	28, avenue de l'Europe	
	Code postal et ville	92300	LEVALLOIS-PERRET
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom			
Prénoms			
Adresse	Rue		
	Code postal et ville		
Société d'appartenance (facultatif)			
DATE ET SIGNATURE(S) DU (DES) DEMANDEUR(S) OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire) Courbevoie, le 21 décembre 2005 Catherine KUEHM-CAUBERE, Ingénieur Brevets			

La loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés s'applique aux réponses faites à ce formulaire. Elle garantit un droit d'accès et de rectification pour les données vous concernant auprès de l'INPI.

**NUEVA ASOCIACIÓN DE UN INHIBIDOR DE LA CORRIENTE SINUSAL IF Y DE
UN INHIBIDOR CÁLCICO Y LAS COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE
LA CONTIENEN**

TRADUCCIÓN SIMPLE DE LA PRIMERA SOLICITUD

**NEW ASSOCIATION OF A SINUS NODE I_r CURRENT INHIBITOR
AND A CALCIUM INHIBITOR,
AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING IT**

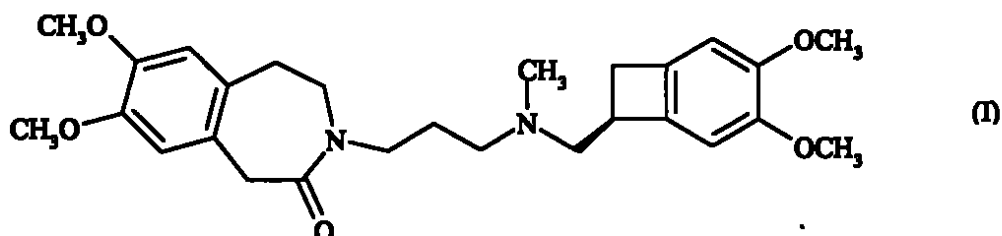
**LES LABORATOIRES SERVIER
12, PLACE DE LA DEFENSE
92415 COURBEVOIE Cedex
FRANCE**

INVENTORS :

**Vidal BENATAR
Guy LEREBOURS-PIGEONNIERE**

The present invention relates to a new association of a selective and specific sinus node I_f current inhibitor and a calcium inhibitor.

More specifically, the present invention relates to a new association of a selective and specific sinus node I_f current inhibitor which is ivabradine, or 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-one, of formula (I) :



and its hydrates and crystalline forms and addition salts thereof with a pharmaceutically acceptable acid, and a calcium inhibitor, more especially a calcium inhibitor from the dihydropyridine class.

Selective and specific sinus node I_f current inhibitors, more especially ivabradine and its hydrates and crystalline forms and addition salts thereof with a pharmaceutically acceptable acid, more especially its hydrochloride, have very valuable pharmacological and therapeutic properties, especially negative chronotropic properties (lowering of heart rate), which make these compounds useful in the treatment or prevention of various clinical situations of myocardial ischaemia such as angina pectoris, myocardial infarct and associated rhythm disturbances, and also in various pathologies involving rhythm disturbances, especially supraventricular rhythm disturbances, and in heart failure.

The preparation and therapeutic use of ivabradine and addition salts thereof with a pharmaceutically acceptable acid, more especially its hydrochloride, have been described in the European patent specification EP 0 534 859.

The Applicant has now discovered, surprisingly, that selective and specific sinus node I_f current inhibitors, more especially ivabradine, or 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-tetra-

hydro-2H-3-benzazepin-2-one, used in association with a calcium inhibitor, more especially a calcium inhibitor from the dihydropyridine class, have very valuable properties which allow them to be used in association in the treatment of angina.

Calcium inhibitors are compounds which have the fundamental property of blocking the permeability of certain channels of the cell membrane to calcium. They prevent opening of the pores of the voltage-dependent channels and accordingly oppose the entry of calcium into vascular smooth muscle fibres. They lower the level of free intracellular calcium, which has the consequence of reducing the smooth muscle tone of the peripheral and coronary vessels. Accordingly, these compounds and, more especially, those belonging to the dihydropyridine class are especially indicated in the treatment of angina because they reduce venous return, thereby reducing the work load on the left ventricle, and they lower myocardial oxygen consumption on the one hand and improve coronary blood flow by virtue of their vasodilatory action on the large epicardial arteries on the other hand. One of the consequences of the peripheral vasodilatory effect of the dihydropyridines is to bring about a reflex tachycardia which can persist in patients being treated for angina pectoris. It is known that there exists a strong relationship between an increase in heart rate and cardiovascular mortality in the coronary patient. This has to be linked with the possible risk of increased cardiovascular mortality and of myocardial infarcts reported in respect of the dihydropyridines.

The adverse effects most frequently encountered with the dihydropyridines are tachycardia, palpitations, headaches and oedemas of the lower limbs, which are dose-dependent.

There is accordingly a real need for new treatments that make it possible to benefit from the positive effects of those compounds whilst increasing their safety margin, especially their cardiovascular safety margin.

The Applicant has now discovered, surprisingly, that selective and specific sinus node I_f current inhibitors, more especially ivabradine, are not only capable of potentiating the effects of calcium inhibitors and, more especially, those belonging to the dihydropyridine class, but have moreover shown themselves to be excellently capable of improving the

18 ~~15~~

safety profile of those calcium antagonists and, more especially, the adverse cardiac effects, oedemas of the lower limbs and headaches. This double effect makes it possible to consider use of the association according to the invention in the treatment of angina with increased safety of use.

5 The selective and specific sinus node I_f current inhibitors in the association according to the invention are, more particularly, ivabradine, zatebradine and cilobradine, and also their hydrates, crystalline forms and addition salts with a pharmaceutically acceptable acid or base.

10 The calcium inhibitors in the association according to the invention are, more particularly, those belonging to the dihydropyridine class. Without implying any limitation, the calcium inhibitors in the association according to the invention are: amlodipine, nifedipine, felodipine and their hydrates, crystalline forms and addition salts with a pharmaceutically acceptable acid or base and, more especially, the besylate or maleate.

15 The invention relates more especially to the association between ivabradine or one of its hydrates, crystalline forms and addition salts with a pharmaceutically acceptable acid, more especially its hydrochloride, and a calcium inhibitor or one of its hydrates, crystalline forms and addition salts with a pharmaceutically acceptable acid.

20 Even more preferably, the invention relates to the association between ivabradine or one of its hydrates, crystalline forms and addition salts with a pharmaceutically acceptable acid, more especially its hydrochloride, and amlodipine or one of its hydrates, crystalline forms and addition salts with a pharmaceutically acceptable acid, more especially its besylate or maleate.

The invention relates also to pharmaceutical compositions comprising the association of a selective and specific sinus node I_f current inhibitor and a calcium inhibitor, in combination with one or more pharmaceutically acceptable excipients.

The invention relates more especially to pharmaceutical compositions comprising the association of a selective and specific sinus node I_f current inhibitor which is ivabradine or its hydrates, crystalline forms or addition salts with a pharmaceutically acceptable acid, more especially its hydrochloride, and a calcium inhibitor, more especially a calcium inhibitor from the dihydropyridine class, in combination with one or more pharmaceutically acceptable excipients.

Amongst the pharmaceutical compositions according to the invention, there may be mentioned, more especially, those that are suitable for oral, parenteral or nasal administration, tablets, dragées, sublingual tablets, capsules, lozenges, suppositories, creams, ointments, dermal gels etc. and also pharmaceutical compositions having programmed, delayed, prolonged or deferred release.

Besides the selective and specific sinus node I_f current inhibitor and the calcium inhibitor, the pharmaceutical compositions according to the invention comprise one or more excipients or carriers selected from diluents, lubricants, binders, disintegration agents, absorbents, colourants, sweeteners etc..

By way of non-limiting example there may be mentioned :

- *as diluents* : lactose, dextrose, sucrose, mannitol, sorbitol, cellulose, glycerol,
- *as lubricants* : silica, talc, stearic acid and its magnesium and calcium salts, polyethylene glycol,
- *as binders* : aluminium and magnesium silicate, starch, gelatin, tragacanth, methylcellulose, sodium carboxymethylcellulose and polyvinylpyrrolidone,
- *as disintegrants* : agar, alginic acid and its sodium salt, effervescent mixtures.

The useful dosage varies according to the sex, age and weight of the patient, the administration route, the nature of the disorder and of any associated treatments and ranges from 1 to 500 mg of ivabradine per 24 hours and, more preferably, from 15 to 20 mg per day and, also preferably, from 5 to 15 mg per day. The dose of the calcium inhibitor may be less than that used when it is administered on its own.

The following Examples illustrate the invention but do not limit it in any way.

Pharmaceutical compositions :

Preparation formula for 1000 tablets each containing 10 mg of ivabradine and 5 mg of amlodipine :

	Ivabradine hydrochloride	10 g
10	Amlodipine besylate	5 g
	Lactose monohydrate	62 g
	Magnesium stearate	1.3 g
	Povidone	9 g
	Anhydrous colloidal silica	0.3 g
15	Cellulose sodium glycolate	30 g
	Stearic acid	2.6 g

Other examples of pharmaceutical compositions according to the invention are given hereinbelow, without implying any limitation :

Example 1

Constituents	Amount (mg)
ivabradine	10
amlodipine	5

21 15

Example 2

Constituents	Amount (mg)
ivabradine	15
amlodipine	5

Example 3

Constituents	Amount (mg)
ivabradine	10
amlodipine	10

Example 4

Constituents	Amount (mg)
ivabradine	15
amlodipine	10

- 5 The dosage for the pharmaceutical compositions described above consists of the administration, *per os*, of one tablet per 24 hours.

In the populations at risk, corresponding to patients who are hypertensive and more than 75 years old, the initial critical dose administered by the oral route is 5 mg of ivabradine and 5 mg of amlodipine per 24 hours in the form of a tablet.

10 **Clinical study :**

- Two clinical studies carried out in patients being treated with dihydropyridine type calcium antagonists who still complained of painful angina pectoris attacks (despite the calcium antagonist) have shown that concomitant treatment with ivabradine makes it possible to reduce these attacks very substantially (by about 60 %).

Table 1 :
Change in the number of angina attacks in patients being administered dihydropyridines
on inclusion and having been administered ivabradine for 1 year,
Number of angina pectoris attacks (per week)

	On inclusion	After treatment	%
Study 019 :			
n = 27	1.9 ± 2.8	0.7 ± 1.3	-61.4
Study 021 :			
n = 114	2.2 ± 3.4	0.9 ± 2.9	-58.9

5 n = number of patients

10 • In addition, in surprising manner, the association of ivabradine with amlodipine brought about an improvement in the safety and acceptability profile of the amlodipine. In the course of the clinical development of ivabradine for the treatment of angina pectoris, studies on the acceptability of ivabradine were carried out compared to amlodipine monotherapy or amlodipine in association with ivabradine. The results show that when ivabradine is associated with amlodipine, the safety of use of the latter, especially its cardiac safety, increases :

Table 2 :
Adverse events in coronary patients treated with amlodipine alone or with the
association amlodipine + ivabradine, per 100 patient-years of exposure

	Ivabradine + calcium antagonists n = 686 Patient-years : 262.6	Amlodipine alone n = 401 Patient-years : 94.8
Adverse cardiac events	40.0	58.0
- Cardiac arrhythmias	28.6	35.9
- Unstable angina	2.3	5.3
- Myocardial infarct	1.9	3.2
- Deterioration of coronary disease	0.4	2.1
- Palpitations	1.1	3.1
Oedemas of the lower limbs	22.9	33.5
Headaches	3.8	9.5

n = number of patients

A lower level of adverse events can clearly be seen when ivabradine is added to the amlodipine, especially for cardiac events of the cardiac arrhythmia type and the coronary

ischaemic event type (unstable angina, myocardial infarct and deterioration of coronary disease). It is important to note that the incidence of oedemas of the lower limbs, which are the most frequent adverse effect for amlodipine and the cause of cessation of treatment in close to 10 % of cases, decreases very markedly when ivabradine is added, this also being the case for headaches.

5

CLAIMS

- 1-** Association of a selective and specific sinus node I_f current inhibitor and a calcium inhibitor.
- 2-** Association 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]methyl](methyl)amino]propyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-one, or one of its hydrates, crystalline forms or addition salts with a pharmaceutically acceptable acid.
- 3-** Association 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]methyl](methyl)amino]propyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-one - hydrochloride or one of its hydrates or crystalline forms.
- 4-** Association according to claim 1, wherein the calcium inhibitor belongs to the dihydropyridine class.
- 5-** Association 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-** Association according to claim 1, wherein the calcium inhibitor is amlodipine besylate or one of its hydrates or crystalline forms.
- 7-** Association 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.

- 5 ~~8-~~ Association 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 comprising as active ingredient a selective and specific sinus node I_f current inhibitor in association with a calcium inhibitor, in accordance with one of claims 1 to 8, on their own or in combination with one or more pharmaceutically acceptable excipients.
- 10 ~~10-~~ Pharmaceutical compositions according to claim 9, comprising as active ingredient ivabradine hydrochloride, or one of its hydrates or crystalline forms, in association with amlodipine besylate, or one of its hydrates or crystalline forms, on their own or in combination with one or more pharmaceutically acceptable excipients.
- 15 ~~11-~~ Pharmaceutical compositions according to one of claims 9 and 10 for use in the manufacture of a medicament for the treatment of angina.
- 12- Use of an association according to one of claims 1 to 8 in obtaining pharmaceutical compositions intended for the treatment of angina.

ABSTRACT

**NEW ASSOCIATION OF A SINUS NODE I_f CURRENT INHIBITOR
AND A CALCIUM INHIBITOR,
AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING IT**

- 5 Association comprising a selective and specific sinus node I_f current inhibitor, more especially ivabradine, and a calcium inhibitor.

Medicaments

**NUEVA ASOCIACIÓN DE UN INHIBIDOR DE LA CORRIENTE SINUSAL I,
Y DE UN INHIBIDOR CÁLCICO
Y LAS COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LA CONTIENEN**

**LES LABORATOIRES SERVIER
12, PLACE DE LA DEFENSE
92415 COURBEVOIE Cedex
FRANCIA**

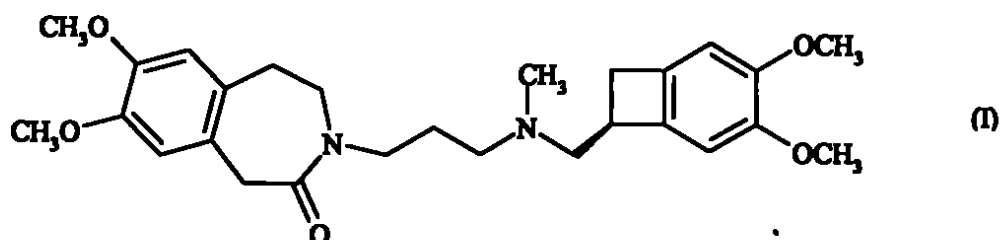
INVENTORES :

Vidal BENATAR

Guy LEREBOURS-PIGEONNIERE

La presente invención se refiere a una nueva asociación de un inhibidor selectivo y específico de la corriente sinusal I_f y de un inhibidor cálcico.

Más especialmente, la presente invención se refiere a una nueva asociación de un inhibidor selectivo y específico de la corriente sinusal I_f que es la ivabradina o 3-{3-
5 [[[(7S)-3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il]metil](metil)amino]propil]-7,8-dime-
toxí-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 de un inhibidor cálcico y más particularmente un
10 inhibidor cálcico de la clase de las dihidropiridinas.

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,
15 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
20 insuficiencia cardíaca.

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.

En esta solicitud, se ha descubierto ahora que, de forma sorprendente, los
25 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-dimetoxí-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
30 se les utilice en asociación en el tratamiento de la angina de pecho.

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 cardíaca 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.

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.

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 cardíacos, los edemas de los miembros inferiores y las cefaleas. Este doble efecto permite considerar la utilización de la asociación según la invención en el tratamiento de la angina de pecho con una mayor seguridad de empleo.

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

Los inhibidores cálcicos en la asociación según la invención son más particularmente los que pertenecen a la clase de las dihidropiridinas. A título no limitativo, los inhibidores cálcicos en la asociación 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.

5 Más particularmente, la invención se refiere a la asociación entre la ivabradina o uno de sus hidratos, formas cristalinas y sales de adición de un ácido farmacéuticamente aceptable, y más particularmente su hidrocioruro, y un inhibidor cálcico o uno de sus hidratos, formas cristalinas y sales de adición de un ácido farmacéuticamente aceptable.

10 Aún más preferiblemente, la invención se refiere a la asociación entre la ivabradina o uno de sus hidratos, formas cristalinas y sales de adición de un ácido farmacéuticamente aceptable, y más particularmente su hidrocioruro, 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.

15 La invención se refiere igualmente a las composiciones farmacéuticas que contienen la asociación de un inhibidor selectivo y específico de la corriente sinusal I_r y de un inhibidor cálcico, en combinación con uno o varios excipientes farmacéuticamente aceptables.

20 Más particularmente, la invención se refiere a las composiciones farmacéuticas que contienen la asociación de un inhibidor selectivo y específico de la corriente sinusal I_r que es la ivabradina así como sus hidratos, formas cristalinas y sales de adición de un ácido farmacéuticamente aceptable, y más particularmente su hidrocioruro, y de un inhibidor cálcico, y más particularmente un inhibidor cálcico de la clase de las dihidropiridinas, en combinación con uno o varios excipientes farmacéuticamente aceptables.

25 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, 30 prolongada o diferida.

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.

35 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,
- 5 • para los aglutinantes: silicato de aluminio y de magnesio, almidón, gelatina, goma tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio y polivinilpirrolidona,
- para los desintegrantes: agar, ácido alginico y su sal de sodio, las mezclas efervescentes.

10 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.

15 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:

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

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

Ejemplo 1

Constituyentes	Cantidad (mg)
ivabradina	10
amlodipino	5

Ejemplo 2

Constituyentes	Cantidad (mg)
----------------	---------------

5

32 31

ivabradina	15
amlodipino	5

Ejemplo 3

Constituyentes	Cantidad (mg)
ivabradina	10
amlodipino	10

Ejemplo 4

Constituyentes	Cantidad (mg)
ivabradina	15
amlodipino	10

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

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:

- 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 cardiaca:

Tabla 2:

5 **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=888 Pacientes-año: 282,6	Amlodipino solo n=401 Pacientes-año: 94,8
Sucesos cardiacos indeseables	40,0	58,0
- arritmias cardiacas	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

10 Aparece claramente una tasa más débil de sucesos indeseables cuando se añade la ivabradina al amlodipino particularmente para los sucesos cardiacos del tipo de arritmias cardiacas 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 y la causa de suspensión del tratamiento en casi el 10 % de los casos, disminuye de forma muy marcada

15 cuando se añade ivabradina, así como para las cefaleas.

REIVINDICACIONES

1. Asociación de un inhibidor selectivo y específico de la corriente sinusal I_r y de un inhibidor cálcico.
- 5 2. La asociación 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-yl]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. La asociación según la reivindicación 1, en la que el inhibidor selectivo y específico de la corriente sinusal I_r es el hidrocloreto de ivabradina o 3-{3-[[[(7S)-3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-yl]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.
- 15 4. La asociación según la reivindicación 1, en la que el inhibidor cálcico pertenece a la clase de las dihidropiridinas.
5. La asociación 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.
- 20 6. La asociación según la reivindicación 1, en la que el inhibidor cálcico es el besilato de amlodipino, o uno de sus hidratos o formas cristalinas.
7. La asociación 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. La asociación según la reivindicación 1, que contiene hidrocloreto de ivabradina, o uno de sus hidratos o formas cristalinas, y besilato de amlodipino, o uno de sus hidratos o formas cristalinas.
- 30 9. Composiciones farmacéuticas que contienen como principio activo un inhibidor selectivo y específico de la corriente sinusal I_r en asociación con un inhibidor cálcico según una de las reivindicaciones 1 a 8, solos o en combinación con uno o varios excipientes farmacéuticamente aceptables.
- 35 10. Las composiciones farmacéuticas según la reivindicación 9, que contienen como principio activo hidrocloreto de ivabradina o uno de sus hidratos o formas cristalinas en asociación con besilato de amlodipino, o uno de sus hidratos o formas cristalinas, solos o en combinación con uno o varios excipientes farmacéuticamente aceptables.

11. Las composiciones farmacéuticas según una de las reivindicaciones 9 o 10, útiles para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la angina de pecho.

5 12. La utilización de una asociación según una de las reivindicaciones 1 a 8, para la obtención de composiciones farmacéuticas destinadas al tratamiento de la angina de pecho.

5

RESUMEN

10

**NUEVA ASOCIACIÓN DE UN INHIBIDOR DE LA CORRIENTE SINUSAL I, Y DE UN
INHIBIDOR CÁLCICO
Y LAS COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LA CONTIENEN**

15

20

Asociación que contiene un inhibidor selectivo y específico de la corriente sinusal I, y más particularmente la ivabradina, y un Inhibidor cálcico.

25

30

Medicamentos

**NUEVA ASOCIACIÓN DE UN INHIBIDOR DE LA CORRIENTE SINUSAL H Y DE
UN INHIBIDOR CÁLCICO Y LAS COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE
LA CONTIENEN**

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

**NUEVA ASOCIACIÓN DE UN INHIBIDOR DE LA CORRIENTE SINUSAL I,
Y DE UN INHIBIDOR CÁLCICO
Y LAS COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LA CONTIENEN**

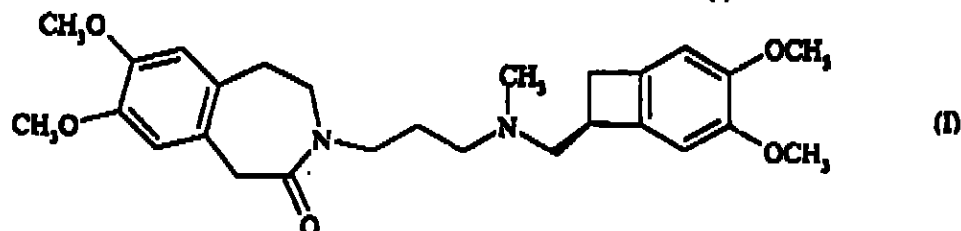
**LES LABORATOIRES SERVIER
12, PLACE DE LA DEFENSE
92415 COURBEVOIE Cedex
FRANCIA**

INVENTORES :

**Vidal BENATAR
Guy LEREBOURS-PIGEONNIERE**

La presente invención se refiere a una nueva asociación de un inhibidor selectivo y específico de la corriente sinusal I₁ y de un inhibidor cálcico.

Más especialmente, la presente invención se refiere a una nueva asociación de un inhibidor selectivo y específico de la corriente sinusal I₁ que es la ivabradina o 3-{3-[(7S)-3,4-dimetoxibicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-yl]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 de un inhibidor cálcico y más particularmente un inhibidor cálcico de la clase de las dihidropiridinas.

Los inhibidores selectivos y específicos de la corriente sinusal I₁ y más particularmente la ivabradina, así como sus hidratos, formas cristalinas y sales de adición de un ácido farmacéuticamente aceptable, y más particularmente su hidrocioruro, 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.

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 hidrocioruro, han sido descritas en la patente europea EP 0534 859.

En esta solicitud, se ha descubierto ahora que, de forma sorprendente, los inhibidores selectivos y específicos de la corriente sinusal I₁ y más particularmente la ivabradina o 3-{3-[(7S)-3,4-dimetoxibicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-yl]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.

Los inhibidores cálcicos son moléculas que tienen como propiedad esencial bloquear la permeabilidad al calcio de ciertos canales de la membrana celular. Ellos

AF

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 paralizar en los pacientes tratados de angina de pecho. Se conoce la fuerte relación que existe entre el aumento de la frecuencia cardíaca 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.

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.

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 cardíacos, los edemas de los miembros inferiores y las cefaleas. Este doble efecto permite considerar la utilización de la asociación según la invención en el tratamiento de la angina de pecho con una mayor seguridad de empleo.

Los inhibidores selectivos y específicos de la corriente sinusal I_f en la asociación según la invención son más particularmente la ivabradina, la zatabradina y la citobradina, así como sus hidratos, formas cristalinas y sales de adición de un ácido o de una base farmacéuticamente aceptable.

Los inhibidores cálcicos en la asociación según la invención son más particularmente los que pertenecen a la clase de las dihidropiridinas. A título no limitativo, los inhibidores cálcicos en la asociación 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.

5 Más particularmente, la invención se refiere a la asociación entre 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.

10 Aún más preferiblemente, la invención se refiere a la asociación entre 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.

15 La invención se refiere igualmente a las composiciones farmacéuticas que contienen la asociación de un inhibidor selectivo y específico de la corriente sinusal I₁ y de un inhibidor cálcico, en combinación con uno o varios excipientes farmacéuticamente aceptables.

20 Más particularmente, la invención se refiere a las composiciones farmacéuticas que contienen la asociación de un inhibidor selectivo y específico de la corriente sinusal I₁ que es la ivabradina así como sus hidratos, formas cristalinas y sales de adición de un ácido farmacéuticamente aceptable, y más particularmente su hidrocloreto, y de un inhibidor cálcico, y más particularmente un inhibidor cálcico de la clase de las dihidropiridinas, en combinación con uno o varios excipientes farmacéuticamente aceptables.

25 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,
30 prolongada o diferida.

Además del inhibidor selectivo y específico de la corriente sinusal I₁ 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.

35 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,
- 5 • 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.

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.

15 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:

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

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

Ejemplo 1

Constituyentes	Cantidad (mg)
ivabradina	10
amlodipino	5

Ejemplo 2

Constituyentes	Cantidad (mg)
----------------	---------------

ivabradina	15
amlodipino	8

Ejemplo 3

Constituyentes	Cantidad (mg)
Ivabradina	10
amlodipino	10

Ejemplo 4

Constituyentes	Cantidad (mg)
Ivabradina	15
amlodipino	10

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

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:

- 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 80 %).

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	1,8 ± 2,8	0,7 ± 1,3	-81,4
Estudio 021:			
n= 114	2,2 ± 3,4	0,9 ± 2,9	-68,9

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:

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

	Ivabradina + antagonistas calcicos n=688 Pacientes-año: 282,6	Amlodipino solo n=401 Pacientes-año: 94,8
Sucesos cardíacos indeseables	40,0	58,0
- arritmias cardíacas	28,6	35,0
- angina de pecho inestable	2,3	8,3
- Infarto de miocardio	1,0	3,2
- agravamiento de la enfermedad coronaria	0,4	2,1
- palpitaciones	1,1	3,1
Edemas de los miembros inferiores	22,0	33,8
Cefaleas	3,8	9,5

n = número de pacientes

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 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.

10

15

**NUEVA ASOCIACIÓN DE UN INHIBIDOR DE LA CORRIENTE SINUSAL If Y DE
UN INHIBIDOR CÁLCICO Y LAS COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE
LA CONTIENEN**

REIVINDICACIONES

REIVINDICACIONES

48

55

1. Asociación de un inhibidor selectivo y específico de la corriente sinusal I₁ y de un inhibidor cálcico.

5 2. La asociación según la reivindicación 1, en la que el inhibidor selectivo y específico de la corriente sinusal I₁ 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. La asociación según la reivindicación 1, en la que el inhibidor selectivo y específico de la corriente sinusal I₁ es el hidrocloreto 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.

15 4. La asociación según la reivindicación 1, en la que el inhibidor cálcico pertenece a la clase de las dihidropiridinas.

5. La asociación 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.

20 6. La asociación según la reivindicación 1, en la que el inhibidor cálcico es el besilato de amlodipino, o uno de sus hidratos o formas cristalinas.

7. La asociación 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. La asociación según la reivindicación 1, que contiene hidrocloreto de Ivabradina, o uno de sus hidratos o formas cristalinas, y besilato de amlodipino, o uno de sus hidratos o formas cristalinas.

30 9. Composiciones farmacéuticas que contienen como principio activo un inhibidor selectivo y específico de la corriente sinusal I₁ en asociación con un inhibidor cálcico según una de las reivindicaciones 1 a 8, solos o en combinación con uno o varios excipientes farmacéuticamente aceptables.

35 10. Las composiciones farmacéuticas según la reivindicación 9, que contienen como principio activo hidrocloreto de Ivabradina o uno de sus hidratos o formas cristalinas en asociación con besilato de amlodipino, o uno de sus hidratos o formas cristalinas, solos o en combinación con uno o varios excipientes farmacéuticamente aceptables.

11. Las composiciones farmacéuticas según una de las reivindicaciones 9 o 10, útiles para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la angina de pecho.

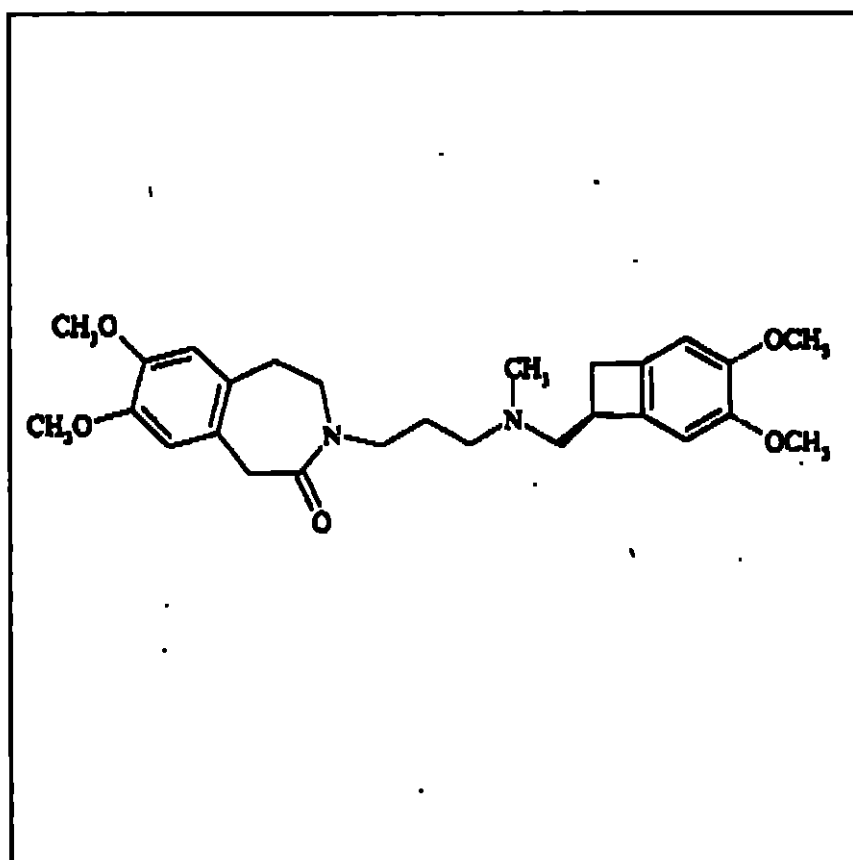
5 12. La utilización de una asociación según una de las reivindicaciones 1 a 8, para la obtención de composiciones farmacéuticas destinadas al tratamiento de la angina de pecho.

60 81

**NUEVA ASOCIACIÓN DE UN INHIBIDOR DE LA CORRIENTE SINUSAL If Y DE
UN INHIBIDOR CÁLCICO Y LAS COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE
LA CONTIENEN**

ARTE FINAL 12X12

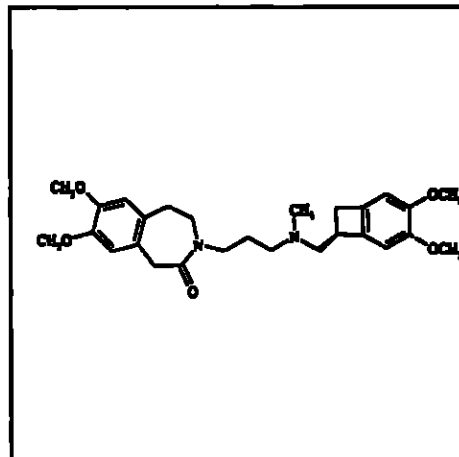
51 ~~60~~



NUEVA ASOCIACIÓN DE UN INHIBIDOR DE LA CORRIENTE SINUSAL If Y DE UN INHIBIDOR CÁLCICO Y LAS COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LA CONTIENEN

ARTE FINAL 6X6

ARTES FINALES
6 X 6



**NUEVA ASOCIACIÓN DE UN INHIBIDOR DE LA CORRIENTE SINUSAL IF Y DE
UN INHIBIDOR CÁLCICO Y LAS COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE
LA CONTIENEN**

**COMPROBANTE DE PAGO DE LA TASA DE PRESENTACIÓN DE LA
SOLICITUD**

**NUEVA ASOCIACIÓN DE UN INHIBIDOR DE LA CORRIENTE SINUSAL IF Y DE
UN INHIBIDOR CÁLCICO Y LAS COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE
LA CONTIENEN**

COMPROBANTE DE PAGO POR REIVINDICACIÓN DE PRIORIDAD

56 ~~68~~
~~68~~
X
,

**NUEVA ASOCIACIÓN DE UN INHIBIDOR DE LA CORRIENTE SINUSAL I,
Y DE UN INHIBIDOR CÁLCICO
Y LAS COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LA CONTIENEN**

**LES LABORATOIRES SERVIER
12, PLACE DE LA DEFENSE
92415 COURBEVOIE Cedex
FRANCIA**

INVENTORES :

Vidal BENATAR

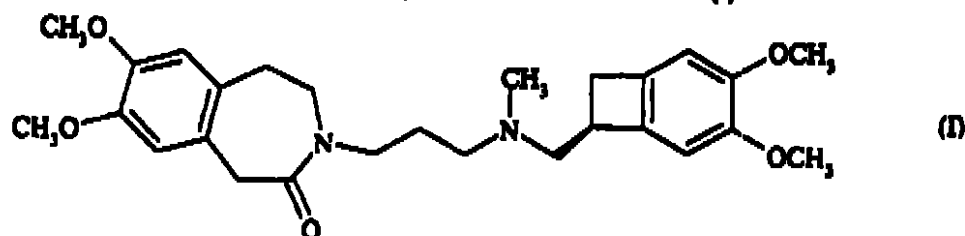
Guy LEREBOURS-PIGEONNIERE

57 ~~6x~~

1

La presente invención se refiere a una nueva asociación de un inhibidor selectivo y específico de la corriente sinusal I_f y de un inhibidor cálcico.

Más especialmente, la presente invención se refiere a una nueva asociación de un inhibidor selectivo y específico de la corriente sinusal I_f que es la ivabradina o 3-{3-
5 [(7S)-3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il]metil}(metil)amino]propil}-7,8-dime-
toxi-1,3,4,5-tetrahydro-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 de un inhibidor cálcico y más particularmente un
10 inhibidor cálcico de la clase de las dihidropiridinas.

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
15 hidrocioruro, 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
20 insuficiencia cardíaca.

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 hidrocioruro, han sido descritas en la patente europea EP 0534 859.

En esta solicitud, se ha descubierto ahora que, de forma sorprendente, los
25 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-tetrahydro-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
30 se les utilice en asociación en el tratamiento de la angina de pecho.

Los inhibidores cálcicos son moléculas que tienen como propiedad esencial bloquear la permeabilidad al calcio de ciertos canales de la membrana celular. Ellos

68 RD

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 parietir en los pacientes tratados de angina de pecho. Se conoce la fuerte relación que existe entre el aumento de la frecuencia cardíaca 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.

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.

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 cardíacos, los edemas de los miembros inferiores y las cefaleas. Este doble efecto permite considerar la utilización de la asociación según la invención en el tratamiento de la angina de pecho con una mayor seguridad de empleo.

Los inhibidores selectivos y específicos de la corriente sinusal I_f en la asociación 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.

Los inhibidores cálcicos en la asociación según la invención son más particularmente los que pertenecen a la clase de las dihidropiridinas. A título no limitativo, los inhibidores cálcicos en la asociación según la invención son: el

61 83

5

ivabradina	15
amlodipino	8

62 74

6

Ejemplo 3

Constituyentes	Cantidad (mg)
Ivabradina	10
amlodipino	10

Ejemplo 4

Constituyentes	Cantidad (mg)
Ivabradina	15
amlodipino	10

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

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:

- 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 80 %).

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	-81,4
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

63 ~~95~~

7

ivabradina. Los resultados demuestran que cuando se asocia la ivabradina con el amlodipino, aumenta la seguridad de empleo de ésta, en particular la seguridad cardíaca:

Tabla 2:

5 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: 94,6
Sucesos cardíacos indeseables	40,0	58,0
- arritmias cardíacas	28,6	35,9
- angina de pecho inestable	2,3	8,3
- 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	33,8
Cefaleas	3,8	9,5

n = número de pacientes

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 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.

64 86

REVINDICACIONES

1. Asociación de un inhibidor selectivo y específico de la corriente sinusal I₁ y de un inhibidor cálcico.
- 5 2. La asociación según la reivindicación 1, en la que el inhibidor selectivo y específico de la corriente sinusal I₁ 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. La asociación según la reivindicación 1, en la que el inhibidor selectivo y específico de la corriente sinusal I₁ 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.
- 15 4. La asociación según la reivindicación 1, en la que el inhibidor cálcico pertenece a la clase de las dihidropiridinas.
5. La asociación 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.
- 20 6. La asociación según la reivindicación 1, en la que el inhibidor cálcico es el besilato de amlodipino, o uno de sus hidratos o formas cristalinas.
7. La asociación 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. La asociación 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 que contienen como principio activo un inhibidor selectivo y específico de la corriente sinusal I₁ en asociación con un inhibidor cálcico según una de las reivindicaciones 1 a 8, solos o en combinación con uno o varios excipientes farmacéuticamente aceptables.
- 30 10. Las composiciones farmacéuticas según la reivindicación 9, que contienen como principio activo hidrocloreuro de ivabradina o uno de sus hidratos o formas cristalinas en asociación con besilato de amlodipino, o uno de sus hidratos o formas cristalinas, solos o en combinación con uno o varios excipientes farmacéuticamente aceptables.
- 35

65

JFT

9

11. Les compositions pharmaceutiques selon une de les revendications 9 o 10, utiles para la fabrication de un medicamento para el tratamiento de la angina de pecho.

5 12. La utilización de una asociación según una de las reivindicaciones 1 a 8, para la obtención de composiciones farmacéuticas destinadas al tratamiento de la angina de pecho.

**NUEVA ASOCIACIÓN DE UN INHIBIDOR DE LA CORRIENTE SINUSAL I,
Y DE UN INHIBIDOR CÁLCICO
Y LAS COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LA CONTIENEN**

**LES LABORATOIRES SERVIER
12, PLACE DE LA DEFENSE
92415 COURBEVOIE Cedex
FRANCIA**

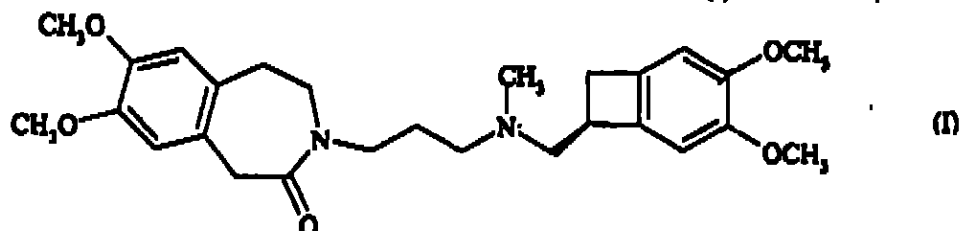
INVENTORES :

Vidal BENATAR

Guy LEREBOURS-PIGEONNIERE

La presente invención se refiere a una nueva asociación de un inhibidor selectivo y específico de la corriente sinusal I_f y de un inhibidor cálcico.

Más especialmente, la presente invención se refiere a una nueva asociación de 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 de un inhibidor cálcico y más particularmente un inhibidor cálcico de la clase de las dihidropiridinas.

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 hidrocioruro, 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.

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 hidrocioruro, han sido descritas en la patente europea EP 0534 859.

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.

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 paralizar en los pacientes tratados de angina de pecho. Se conoce la fuerte relación que existe entre el aumento de la frecuencia cardíaca 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.

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.

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 cardíacos, los edemas de los miembros inferiores y las cefaleas. Este doble efecto permite considerar la utilización de la asociación según la invención en el tratamiento de la angina de pecho con una mayor seguridad de empleo.

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

Los inhibidores cálcicos en la asociación según la invención son más particularmente los que pertenecen a la clase de las dihidropiridinas. A título no limitativo, los inhibidores cálcicos en la asociación 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.

5 Más particularmente, la invención se refiere a la asociación entre 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.

10 Aún más preferiblemente, la invención se refiere a la asociación entre 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.

15 La invención se refiere igualmente a las composiciones farmacéuticas que contienen la asociación de un inhibidor selectivo y específico de la corriente sinusal I₁ y de un inhibidor cálcico, en combinación con uno o varios excipientes farmacéuticamente aceptables.

20 Más particularmente, la invención se refiere a las composiciones farmacéuticas que contienen la asociación de un inhibidor selectivo y específico de la corriente sinusal I₁ que es la ivabradina así como sus hidratos, formas cristalinas y sales de adición de un ácido farmacéuticamente aceptable, y más particularmente su hidrocloreto, y de un inhibidor cálcico, y más particularmente un inhibidor cálcico de la clase de las dihidropiridinas, en combinación con uno o varios excipientes farmacéuticamente aceptables.

25 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, 30 prolongada o diferida.

Además del inhibidor selectivo y específico de la corriente sinusal I₁ 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.

35 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,
- 5 • 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.

10 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 escala 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.

15 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:

Ivabradina, hidrocloruro	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

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

Ejemplo 1

Constituyentes	Cantidad (mg)
ivabradina	10
amlodipino	5

Ejemplo 2

Constituyentes	Cantidad (mg)
----------------	---------------

ivabradina	15
amlodipino	5

Ejemplo 3

Constituyentes	Cantidad (mg)
Ivabradina	10
amlodipino	10

Ejemplo 4

Constituyentes	Cantidad (mg)
Ivabradina	15
amlodipino	10

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

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:

- 10 • 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 %).

15 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

20 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
- 25

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:

5 **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: 94,6
Sucesos cardíacos indeseables	40,0	58,0
- arritmias cardíacas	26,6	35,0
- angina de pecho inestable	2,3	8,3
- 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	33,6
Cefaleas	3,6	9,6

n = número de pacientes

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 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.

10

15

REIVINDICACIONES

75 81

1. Asociación de un inhibidor selectivo y específico de la corriente sinusal I₁ y de un inhibidor cálcico.

5 2. La asociación según la reivindicación 1, en la que el inhibidor selectivo y específico de la corriente sinusal I₁ es la Ivabradina o 3-{3-[[[(7S)-3,4-dimetoxibencilo[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. La asociación según la reivindicación 1, en la que el inhibidor selectivo y específico de la corriente sinusal I₁ es el hidrocioruro de Ivabradina o 3-{3-[[[(7S)-3,4-dimetoxibencilo[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.

15 4. La asociación según la reivindicación 1, en la que el inhibidor cálcico pertenece a la clase de las dihidropiridinas.

5. La asociación 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.

20 6. La asociación según la reivindicación 1, en la que el inhibidor cálcico es el besilato de amlodipino, o uno de sus hidratos o formas cristalinas.

7. La asociación 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. La asociación según la reivindicación 1, que contiene hidrocioruro de Ivabradina, o uno de sus hidratos o formas cristalinas, y besilato de amlodipino, o uno de sus hidratos o formas cristalinas.

30 9. Composiciones farmacéuticas que contienen como principio activo un inhibidor selectivo y específico de la corriente sinusal I₁ en asociación con un inhibidor cálcico según una de las reivindicaciones 1 a 8, solos o en combinación con uno o varios excipientes farmacéuticamente aceptables.

35 10. Las composiciones farmacéuticas según la reivindicación 9, que contienen como principio activo hidrocioruro de Ivabradina o uno de sus hidratos o formas cristalinas en asociación con besilato de amlodipino, o uno de sus hidratos o formas cristalinas, solos o en combinación con uno o varios excipientes farmacéuticamente aceptables.

11. Las composiciones farmacéuticas según una de las reivindicaciones 9 o 10, útiles para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la angina de pecho.

5 12. La utilización de una asociación según una de las reivindicaciones 1 a 8, para la obtención de composiciones farmacéuticas destinadas al tratamiento de la angina de pecho.

5

RESUMEN

10

**NUEVA ASOCIACIÓN DE UN INHIBIDOR DE LA CORRIENTE SINUSAL I, Y DE UN
INHIBIDOR CÁLCICO
Y LAS COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LA CONTIENEN**

15

20

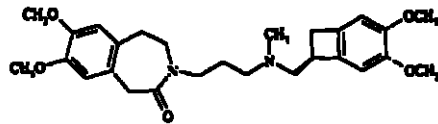
Asociación que contiene un inhibidor selectivo y específico de la corriente sinusal I, y más particularmente la ivabradina, y un inhibidor cálcico.

25

30

Medicamentos

(21) N° de solicitud:		(22) Fecha de solicitud:		
(51) Clasificación Internacional :				
(71) Solicitante(s) LES LABORATOIRES SERVIER.				
(72) Inventor(es) 1. VIOCI BENATAR. 2. ELLY LEBERCHUS-PICCONNIERE.				
(74) Agente:				
(30) Prioridad Si		(31) No. Prioridad 05-13008	(32) Fecha 21-DIC-05	(33) País FRANCIA
(85) Fecha inicio fase nacional:		(87) Publicación Internacional:		
(86) Datos relativos a la presentación de la solc. PCT		Fecha:		
Fecha de presentación de la solicitud:		No. Publicación : WO		
No. de solicitud PCT/				



(54) Título: NUOVA ASSOCIAZIONE DI UN INHIBITORE DELLA CORRENTE SODALIA E
4 DE UN INHIBIDORE CALCAICO 4 LAS COMPOSICIONES FARMACETICAS.
QUE LA CONTIENEN.

(57) Resumen:

CONTINUA AL RESPALDO ...

PATENTE

MODELO DE UTILIDAD

DISEÑO INDUSTRIAL

SOLICITANTE. RAZON SOCIAL O APELLIDOS Y NOMBRES

LES LABORATOIRES SERVIER.

DOMICILIO

12 Place de la defense, 92415 COLOMBE CEE, FRANCE.

APODERADO

JUAN MANUEL JERZANO CASTILLO.

TITULO

NUEVA APLICACION DE UN INHIBIDOR DE LA CORRIENTE SINUSAL IE 4 DE CN

INHIBIDOR CALCICO Y LAS COMPOSICIONES QUE LA CONTIENEN.

EXPEDIENTE No.

FECHA DE SOLICITUD

20-DIC-2006

ROLLO MICROFILM

CERTIFICADO No.

FECHA DE CONCESION

VIGENCIA DESDE

HASTA

PRORROGA

CAMBIO DE NOMBRE

TRASPASO A

INVENTOR (ES)

1. VICTOR BENATAR 2. GUILLERMO BOURG-PICCONNIERE.

OTROS

80 22

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 08-127373-00000-0000
Pro: 2006-12-20 13:20:13 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra. 2 PATENTES
Eve: 1 REGDEPOSITO
Act 411 PRESENTACION Folio: 95

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 97,460
FECHA : DICIEMBRE 20 DE 2006

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
ALEXANDER BARRETO	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	030-00110-6	54336046	19/12/2006	1,779,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
1		TRANITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	463,000.00
		TOTAL :	463,000.00

SON: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____
RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

81 93.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-127373- 00000-0000
Fec: 2006-12-20 15:20:13 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra: 2 PATENTES
Ere: 1 REGDEPOSITO
Ver: 411 PRESENTACION Folio: 93

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 900176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 97,464
FECHA : DICIEMBRE 20 DE 2006

PRIORIDAD

CONSIGNACION

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
ALEXANDER BARRETO	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	54356846	19/12/2006	1,779,000.00

C O N C E P T O

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		02 INVOCACION DE UNA PRIORIDAD EN MU	130,000.00
		TOTAL :	130,000.00

SOM: CIENTO TREINTA MIL PESOS



RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT**

PATENTE DE INVENCION ☒

MODELO DE UTILIDAD ☐

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente ☒
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☒
- ◆ Descripción de la invención ☒
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes ☒
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☒

COMPLETA ☒

INCOMPLETA ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial ☐
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado ☐
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

FJo B
Firma Responsable

Fecha 20-01-06

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia