

Q.F

Industria y Comercio
SPUERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE Nº

06-127403

54. TÍTULO **NUEVA ASOCIACIÓN DE UN INHIBIDOR DE LA
CORRIENTE SINUSAL IF Y DE UN INHIBIDOR DE LA ENZIMA DE
CONVERSIÓN Y LAS COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LA
CONTIENEN**

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

A6K 31/55

71. SOLICITANTE **LES LABORATOIRES SERVIER**

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 (18) ✓
07-02-07 (13) ✓

PETITORIO

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Rad: 06-127403- 00000-0000

ec: 2006-12-20 14:04:57 Dep. 2020 NUECREACIONES

Ta. 2 PATENTES

Nº: 1 REGISTRO DE DEPOSITO

411 PRESENTACION

Folios: 93

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE 2000-3

SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención

☐ Patente de Modelo de Utilidad

SOLICITANTE	Nombre: LES LABORATORIES SERVIER Dirección: 12, PLACE DE LA DÉFENSE. 92.415 COURBEVOIE CÉDEX, FRANCE Teléfono: 01.55.726000 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 79.875.670 TP 124.953
INVENTOR(ES)	Nombre: (1) Vidal BENATAR (2) Guy LEREBOURS-PIGEONNIERE Dirección: (1) 111, rue des tannerelles 92210 SAINT-CLOUD (FRANCE) (2) 28, avenue de l'Europe 32300 LEVAL-LOIS - 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 DE LA ENZIMA DE CONVERSIÓN Y LAS COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LA CONTIENEN

Clasificación Internacional (51):

A61K31/55

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:

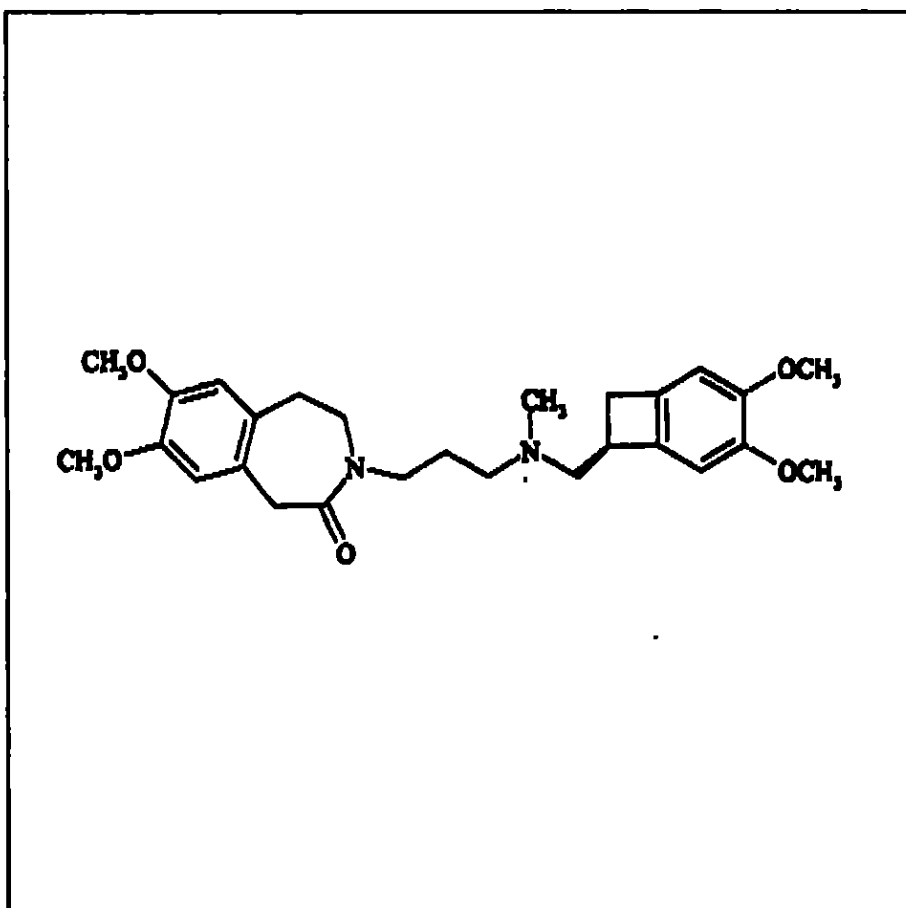
6 meses ☒ 12 meses ☐ 18 meses ☐ Otro ☐

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. 79.875.870 DE BOGOTÁ TP. 124.953

A
3

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

1

RESUMEN DE LA INVENCION

S

X

5

RESUMEN

10

**NUEVA ASOCIACIÓN DE UN INHIBIDOR DE LA CORRIENTE SINUSAL I, Y DE UN
INHIBIDOR DE LA ENZIMA DE CONVERSIÓN
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 agente inhibidor de la enzima de
25 conversión de la angiotensina.

Medicamentos

7
5

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

PODER Y CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACIÓN LEGAL

8
6

**NUEVA ASOCIACIÓN DE UN INHIBIDOR DE LA CORRIENTE SINUSAL II Y DE
UN INHIBIDOR DE LA ENZIMA DE CONVERSIÓN 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

SIÈGE
28 bis, rue de Saint-Petersbourg
75000 PARIS cedex 08
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

☎ Numéro 0 825 83 85 87

01 51 11 11 11

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 0W/010905

REMISE DES PIÈCES DATE 21/12/2005 LIEU 75 INPI - Paris SP26bis N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI 05/13006 DATE DE DÉPÔT ATTRIBUÉE PAR L'INPI 21 DEC. 2005		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	
Vos références pour ce dossier (facultatif) 16257-PERINDO			
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 initiale</i> <i>ou demande de certificat d'utilité initiale</i> Transformation d'une demande de brevet européen <i>Demande de brevet initiale</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 DE L'ENZYME DE CONVERSION 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^{ème} page



BREVET D'INVENTION CERTIFICAT D'UTILITÉ

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE
page 2/2

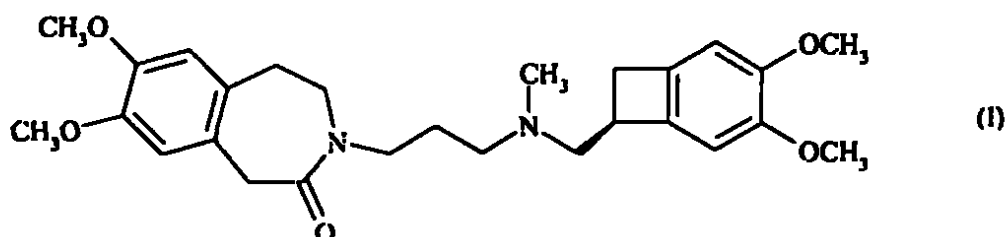
BR2

REMISE DES PIÈCES DATE 21/12/2005 LIEU 75 INPI - Paris 8P26bis N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI 05/13006		Réserve à l'INPI		DB 540 GW/010905	
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 (fixe) (facultatif) N° de télécopie (facultatif) Adresse électronique (facultatif)		KUEHM-CAUBERE Catherine LES LABORATOIRES SERVIER Française 12, place de La Défense 92415 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	

Conformément aux dispositions de l'article 1517 du décret n° 2005-1077, l'INPI a procédé à la vérification de la signature électronique et de la validité de la demande de brevet. Les données de la demande de brevet sont valides et la demande de brevet est déposée. L'INPI a procédé à la vérification de la signature électronique et de la validité de la demande de brevet. Les données de la demande de brevet sont valides et la demande de brevet est déposée.

La présente invention concerne une nouvelle association d'un inhibiteur sélectif et spécifique du courant I_f sinusal et d'un agent inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine.

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-trien-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 agent inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine.

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, la prévention et l'amélioration du pronostic de différentes maladies cardio-vasculaires liées à l'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 chronique.

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 agent inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, possédaient des propriétés intéressantes permettant leur utilisation dans le traitement de l'hypertension artérielle.

L'hypertension artérielle est une maladie silencieuse, mais insidieuse : si, la plupart du temps, elle ne s'accompagne d'aucun trouble immédiat, elle se manifeste - quand elle n'est pas traitée - au bout de 10 à 20 ans, par la survenue d'un grave accident vasculaire, cardiaque ou cérébral. Au-delà d'un paramètre biologique défini par le dépassement d'une norme, fixée par des experts, l'hypertension artérielle constitue un facteur de risque majeur des maladies cardiovasculaires - qui représentent la première cause de mortalité du dernier tiers de la vie humaine, dans les pays industrialisés.

Cette "bombe à retardement" sanitaire, pose donc un très vaste problème de santé publique, compte tenu de sa fréquence élevée parmi la population générale. Sur le plan thérapeutique, les mesures hygiéno-diététiques sont toujours nécessaires. Elles permettent d'éviter parfois, mais le plus souvent simplement de retarder la mise en route d'un traitement médicamenteux. L'arsenal médicamenteux est large mais reste souvent insuffisant pour obtenir un contrôle satisfaisant de la pression artérielle.

On sait que le niveau de pression artérielle (systolique ou diastolique) est un déterminant très important du risque de survenue d'un accident vasculaire cérébral ou d'un infarctus du myocarde. De très nombreux essais cliniques ont démontré que la réduction de la pression artérielle diminuait de façon très significative le risque d'accidents cérébraux et cardiaques chez les hypertendus.

Il est connu que la réponse individuelle à un traitement antihypertenseur est variable et difficilement prévisible. L'obtention d'un contrôle optimal de la pression artérielle nécessite le recours à une plurithérapie (avec des médicaments de mécanisme d'action différents) chez la plupart des patients hypertendus.

On recherche toujours des molécules actives sur les formes d'hypertension qui résistent aux traitements actuels. Par ailleurs, on recherche également des médicaments à plus

longue durée d'action, ou ayant encore moins d'effets secondaires cliniques ou biologiques.

Ainsi, l'élaboration de nouveaux traitements alternatifs est toujours d'actualité et reste une nécessité.

5 Une classe thérapeutique largement utilisée dans le traitement de l'hypertension artérielle est constituée par les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC).

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion sont une des classes thérapeutiques majeures dans le traitement de l'hypertension artérielle. Ils agissent principalement par l'inhibition de la synthèse de l'angiotensine II et par un blocage de la dégradation de la bradykinine.

10 Leurs effets hémodynamiques consistent essentiellement en la diminution des résistances périphériques totales par vasodilatation artériolaire, ce qui entraîne une baisse de la pression artérielle sans stimulation sympathique ni rétention hydrosodée. Ils sont efficaces dans tous les types d'hypertension artérielle. Ils ont montré qu'au-delà de la baisse de la pression artérielle ils amélioraient la morbidité (infarctus du myocarde, accidents

15 vasculaires cérébraux) et la mortalité cardiovasculaire des hypertendus, des diabétiques, des malades avec une maladie coronaire préexistante.

Ils sont en général très bien tolérés à part l'apparition chez certains patients d'une toux sèche, réversible à l'arrêt du traitement.

La demanderesse a présentement découvert que, de façon surprenante, les inhibiteurs

20 sélectifs et spécifiques du courant I_f sinusal et plus particulièrement l'ivabradine étaient capables de potentialiser les effets des agents inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine. Cet effet, non prévisible du fait même de la classe thérapeutique des inhibiteurs sélectifs et spécifiques du courant I_f sinusal, permet d'envisager l'utilisation de l'association selon l'invention dans le traitement de l'hypertension artérielle, et plus

25 particulièrement, cette potentialisation des effets permettra d'utiliser l'association selon l'invention dans le traitement de patients non contrôlés par les associations thérapeutiques classiques.

Les IEC utilisables dans l'association selon l'invention sont, à titre non limitatif : le Perindopril, le Captopril, l'Enalapril, le Lisinopril, le Delapril, le Fosinopril, le Quinapril,

le Ramipril, le Spirapril, l'Imidapril, le Trandolapril, le Benazepril, le Cilazapril et le Temocapril, ainsi que leurs hydrates, formes cristallines et sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

Les IEC préférés sont le Perindopril, le Captopril, l'Enalapril, le Ramipril, le Lisinopril, le Benazapril, le Quinapril et le Delapril ainsi que leurs hydrates, formes cristallines et sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable, et plus spécialement le Perindopril ou un de ses hydrates, formes cristallines et sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable, et plus particulièrement ses sels de *tert*-butylamine ou d'arginine.

10 Plus particulièrement, l'invention concerne l'association de l'ivabradine ou un de ses hydrates, formes cristallines, et sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable et plus particulièrement son chlorhydrate, et d'un agent inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ou un de ses hydrates, formes cristallines, et sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable.

15 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 le perindopril ou un de ses hydrates, formes cristallines et sels d'addition à une base pharmaceutiquement acceptable, et plus particulièrement ses sels d'arginine ou de *tert*-butylamine.

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

25 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 agent inhibiteur de l'enzyme

de conversion de l'angiotensine ou un de ses hydrates, formes cristallines, et sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable, en combinaison avec un ou plusieurs excipients pharmaceutiquement acceptable.

Préférentiellement, 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 agent inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine qui est le périndopril ou un de ses hydrates, formes cristallines, et sels d'addition à une base pharmaceutiquement acceptable et plus particulièrement ses sels d'arginine ou de tert-butylamine, 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 le composé inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, 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 tragacanthé, la méthylcellulose, la carboxyméthylcellulose de sodium et la polyvinylpyrrolidone,
- ♦ *pour les désintégrants* : l'agar, l'acide alginique et son sel de sodium, les mélanges effervescents.

5

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 10 à 15 mg par jour. La dose de l'agent inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine pourra être moindre que celle utilisée lorsqu'il est administré seul.

10

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

Compositions pharmaceutiques :

Formule de préparation pour 1000 comprimés dosés à 7,5 mg d'ivabradine et 2 mg de périndopril :

	Ivabradine, chlorhydrate	7,5 g
15	Périndopril, <i>tert</i> -butylamine	2 g
	Lactose monohydrate.....	62 g
	Stéarate de Magnésium.....	1,3 g
	Povidone	9 g
	Silice colloïdale anhydre	0,3 g
20	Cellulose sodium glycolate.....	30 g
	Acide stéarique	2,6 g

Etude clinique :

Une étude clinique a été menée chez 8 patients présentant une hypertension artérielle qui étaient déjà traités avec un inhibiteur de l'enzyme de conversion (Périndopril n = 3, Ramipril n = 2, Enalapril n = 1, Lisinopril n = 1, Fosinopril n = 1) et une insuffisance

5 cardiaque légère à modérée. Ces patients ont reçu de l'ivabradine à la dose de 7,5 mg 2 fois par jour pour 7 d'entre eux et de 5 mg 2 fois par jour pour 1 d'entre eux. Après 2 mois de traitement, durée reconnue comme suffisante pour atteindre l'effet maximum des deux traitements, les pressions artérielles systoliques et diastoliques moyennes allongées ont baissé de 7,5 mmHg et 7,3 mmHg respectivement.

10 De plus si on considère les patients qui à l'inclusion dans cette étude avaient une pression artérielle qui n'était pas bien contrôlée sous inhibiteur de l'enzyme de conversion, c'est-à-dire ceux qui avaient encore une pression artérielle systolique ≥ 140 mmHg et/ou une pression artérielle diastolique ≥ 90 mmHg, la baisse de la pression artérielle dans ce groupe a été de 10 mmHg pour la pression artérielle systolique et de 8 mmHg pour la pression

15 artérielle diastolique.

Tableau 1 :

Evolution de la pression artérielle couchée à l'inclusion et après 2 mois de traitement avec un IEC et ivabradine

	Inclusion	2 mois
PAS (mmHg)	149,5	141,8
PAD (mmHg)	81,7	74,4

Tableau 2 :

20 ***Evolution de la pression artérielle couchée à l'inclusion et après 2 mois de traitement chez les patients qui présentaient une pression artérielle non contrôlée à l'entrée dans l'essai.***

	Inclusion	2 mois
PAS (mmHg)	159	149
PAD (mmHg)	85	77

PAS : Pression artérielle systolique couchée
PAD : Pression artérielle diastolique couchée

Il a donc été observé une baisse substantielle de la pression artérielle lorsque l'on a ajouté l'ivabradine à un inhibiteur de l'enzyme de conversion. Cette baisse de pression artérielle est inattendue car avec l'ivabradine la baisse moyenne qui est objectivée dans les essais cliniques est en général de l'ordre de 1 à 2 mmHg pour la pression artérielle diastolique et plutôt une légère augmentation de la pression artérielle systolique de l'ordre de 1 mmHg. Cette baisse est importante car on sait qu'une baisse de 4 à 5 mmHg chez les patients hypertendus diminue de façon très importante (30%) la survenue d'accidents cardiaques et neurologiques.

REVENDICATIONS

- 1-** Association d'un inhibiteur sélectif et spécifique du courant I_f sinusal et d'un agent inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine.
- 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, chlorhydrate ou un de ses hydrates ou formes cristallines.
- 4-** Association selon la revendication 1 dans laquelle l'agent inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine est le périndopril, ou un de ses hydrates, formes cristallines ou sels d'addition à une base pharmaceutiquement acceptable.
- 5-** Association selon la revendication 1 dans laquelle l'agent inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine est le périndopril, sels de *tert*-butylamine ou d'arginine, ou un de leurs hydrates ou formes cristallines.
- 6-** Association selon la revendication 1 dans laquelle l'inhibiteur sélectif et spécifique du courant I_f sinusal est l'ivabradine, chlorhydrate ou un de ses hydrates ou formes cristallines, et l'agent inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine est le périndopril, sels de *tert*-butylamine ou d'arginine, ou un de leurs hydrates ou formes cristallines.

- 7-** Compositions pharmaceutiques contenant comme principe actif un inhibiteur sélectif et spécifique du courant I_f sinusal en association avec un agent inhibiteur de l'enzyme de conversion selon l'une des revendications 1 à 6, seuls ou en combinaison avec un ou plusieurs excipients pharmaceutiquement acceptables.
- 5 **8-** Compositions pharmaceutiques selon la revendication 7 contenant comme principe actif l'ivabradine, chlorhydrate ou un de ses hydrates ou formes cristallines, et le périndopril, sels de *tert*-butylamine ou d'arginine, ou un de leurs hydrates ou formes cristallines.
- 10 **9-** Compositions pharmaceutiques selon l'une des revendication 7 ou 8 utiles pour la fabrication d'un médicament pour le traitement de l'hypertension artérielle.
- 10-** Utilisation d'une association selon l'une des revendications 1 à 6 pour l'obtention de compositions pharmaceutiques destinées au traitement de l'hypertension artérielle.

**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
75000 Paris Cedex 08

Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 93 59 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

DH 113 W / 26/05/99

Vos références pour ce dossier (facultatif)		16257-PERINDO	
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL		05 13006	
TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum) NOUVELLE ASSOCIATION D'UN INHIBITEUR DU COURANT IS SINUSAL ET D'UN INHIBITEUR DE L'ENZYME DE CONVERSION 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		LEREBOURS-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.

19

10

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

TRADUCCIÓN SIMPLE DE LA PRIMERA SOLICITUD

20

16

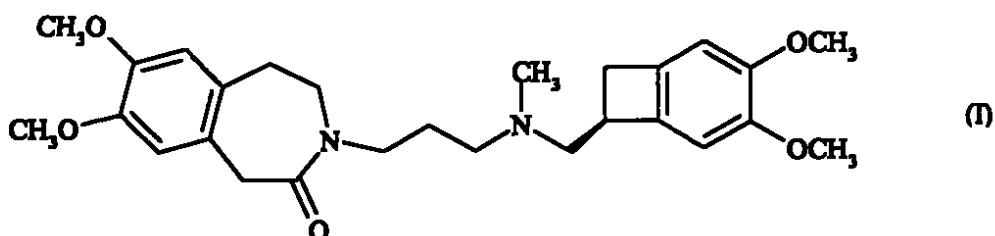
**NEW ASSOCIATION OF A SINUS NODE I_f CURRENT INHIBITOR
AND AN ANGIOTENSIN-CONVERTING ENZYME INHIBITOR,
AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING IT**

**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 an agent that inhibits angiotensin-converting enzyme.

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 an agent that inhibits angiotensin-converting enzyme.

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, prevention and prognosis improvement of various cardiovascular diseases associated with 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 chronic 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 an agent that inhibits angiotensin-converting enzyme, have valuable properties which allow them to be used in association in the treatment of arterial hypertension.

Arterial hypertension is a silent, but insidious disease: although for most of the time it is not accompanied by any immediate problems, it makes itself manifest, when untreated, after 10 to 20 years, by the occurrence of a serious vascular, cardiac or cerebral accident. Beyond a biological parameter defined as exceeding a particular level which is determined by experts, arterial hypertension is a major risk factor for cardiovascular diseases, these diseases representing the most common cause of death in the last third of life in people in industrial countries.

This health "time bomb" accordingly poses a very great public health problem in view of its high incidence among the general population. From the therapeutic point of view, hygienic-dietary measures are always necessary. These make it possible sometimes to avoid, but most often simply to delay, use of drug treatment. The arsenal of drugs is large but is still frequently inadequate for obtaining satisfactory control of arterial pressure.

It is known that the level of arterial pressure (systolic or diastolic) is a very important determining factor in the risk of occurrence of a cerebral vascular accident or myocardial infarct. A very large number of clinical trials have shown that lowering arterial pressure very significantly reduces the risk of cerebral and cardiac accidents in hypertensive patients.

It is known that the individual response to an antihypertensive treatment is variable and difficult to predict. Obtaining optimum control of arterial pressure requires recourse to multitherapy (using drugs having different modes of action) in the majority of hypertensive patients.

Compounds are still being sought which are active in forms of hypertension that are resistant to current treatments. In addition, drugs are also sought which have a longer duration of action or which have even fewer secondary clinical or biological effects. Accordingly, the development of new, alternative treatments is still relevant today and remains a necessity.

A therapeutic class widely used in the treatment of arterial hypertension comprises angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACE inhibitors).

Angiotensin-converting enzyme inhibitors are one of the major therapeutic classes in the treatment of arterial hypertension. They act principally by inhibiting the synthesis of angiotensin II and by blocking the breakdown of bradykinin.

Their haemodynamic effects fundamentally consist of lowering total peripheral resistance by means of arteriolar vasodilation, which brings about a lowering of arterial pressure without sympathetic stimulation and without water/sodium retention. They are effective in all types of arterial hypertension. In addition to the lowering of arterial pressure, they have been shown to improve the morbidity (myocardial infarct, cerebral vascular accidents) and cardiovascular mortality of hypertensive patients, diabetic patients and patients with pre-existing coronary disease.

They are generally very well tolerated apart from the occurrence in some patients of a dry cough which is reversible on cessation of treatment.

The Applicant has now discovered, surprisingly, that selective and specific sinus node I_f current inhibitors, more especially ivabradine, are capable of potentiating the effects of agents that inhibit angiotensin-converting enzyme. This effect, which was not to be foreseen because of the very fact of therapeutic class to which selective and specific sinus node I_f current inhibitors belong, makes it possible to consider using the association according to the invention in the treatment of arterial hypertension, and more especially this potentiation should make it to possible to use the association according to the invention in the treatment of patients not controlled by customary therapeutic associations.

Without implying any limitation, the ACE inhibitors which can be used in accordance with the invention are : perindopril, captopril, enalapril, lisinopril, delapril, fosinopril, quinapril, ramipril, spirapril, imidapril, trandolapril, benazepril, cilazapril and temocapril, and also their hydrates, crystalline forms and addition salts with a pharmaceutically acceptable acid or base.

Preferred ACE inhibitors are perindopril, captopril, enalapril, ramipril, lisinopril, benazapril, quinapril and delapril, and also their hydrates, crystalline forms and addition

salts with a pharmaceutically acceptable acid or base, and more particularly perindopril, or one of its hydrates, crystalline forms and addition salts with a pharmaceutically acceptable acid or base, more especially its *tert*-butylamine or arginine salt.

5 The selective and specific sinus node I_f current inhibitors are ivabradine and YM758 from Astellas, and also their hydrates, crystalline forms and addition salts with a pharmaceutically acceptable acid or base.

10 The invention relates more especially to the association of ivabradine, or one of its hydrates, crystalline forms and addition salts with a pharmaceutically acceptable acid, more especially its hydrochloride, and an agent that inhibits angiotensin-converting enzyme, or one of its hydrates, crystalline forms and addition salts with a pharmaceutically acceptable acid.

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 perindopril, or one of its hydrates, crystalline forms and addition salts with a pharmaceutically acceptable base, more especially its arginine or *tert*-butylamine salt.

20 The invention relates also to pharmaceutical compositions comprising the association of a selective and specific sinus node I_f current inhibitor and an agent that inhibits angiotensin-converting enzyme, in combination with one or more pharmaceutically acceptable excipients.

25 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 and addition salts with a pharmaceutically acceptable acid, more especially its hydrochloride, and an agent that inhibits angiotensin-converting enzyme, or one of its hydrates, crystalline forms and addition salts with a pharmaceutically acceptable acid, in combination with one or more pharmaceutically acceptable excipients.

25
21

The invention relates preferably 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 and addition salts with a pharmaceutically acceptable acid, more especially its hydrochloride, and an agent that inhibits angiotensin-converting enzyme which is perindopril, or one of its hydrates, crystalline forms and addition salts with a pharmaceutically acceptable base, more especially its arginine or *tert*-butylamine salt, 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 compound that inhibits angiotensin-converting enzyme, 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 10 to 15 mg per

day and, also preferably, from 5 to 15 mg per day. The dose of the agent that inhibits angiotensin-converting enzyme 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.

5 **Pharmaceutical compositions :**

Preparation formula for 1000 tablets each containing 7.5 mg of ivabradine and 2 mg of perindopril:

	Ivabradine hydrochloride	7.5 g
	Perindopril <i>tert</i> -butylamine	2 g
	Lactose monohydrate.....	62 g
10	Magnesium stearate	1.3 g
	Povidone.....	9 g
	Anhydrous colloidal silica.....	0.3 g
	Cellulose sodium glycolate.....	30 g
	Stearic acid	2.6 g

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

Example 1

Constituents	Amount (mg)
ivabradine	10
perindopril <i>tert</i> -butylamine salt	4

21

22

Example 2

Constituents	Amount (mg)
ivabradine	10
perindopril <i>tert</i> -butylamine salt	8

Example 3

Constituents	Amount (mg)
ivabradine	15
perindopril <i>tert</i> -butylamine salt	4

5

Example 4

Constituents	Amount (mg)
ivabradine	15
perindopril <i>tert</i> -butylamine salt	8

Example 5

Constituents	Amount (mg)
ivabradine	10
perindopril arginine salt	5

Example 6

Constituents	Amount (mg)
ivabradine	10
perindopril arginine salt	10

Example 7

Constituents	Amount (mg)
ivabradine	15
perindopril arginine salt	5

Example 8

Constituents	Amount (mg)
ivabradine	15
perindopril arginine salt	10

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

- 5 In the populations at risk, corresponding to patients more than 75 years old, the initial critical dose administered by the oral route is 5 mg of ivabradine and 2 mg of perindopril *tert*-butylamine salt or 5 mg of ivabradine and 2.5 mg of perindopril arginine salt per 24 hours in the form of a tablet.

Clinical study no. 1 :

- 10 A clinical study was carried out in 8 patients with arterial hypertension already being treated with an angiotensin-converting enzyme inhibitor (perindopril n = 3, ramipril n = 2, enalapril n = 1, lisinopril n = 1, fosinopril n = 1) and mild to moderate heart failure of class 1 or 2 according to the NYHA classification. These patients were administered ivabradine at a dose of 7.5 mg twice a day in the case of 7 of them and 5 mg twice a day in the case of
15 1 of them. After 2 months of treatment (the duration considered sufficient to reach the maximum effect of the two treatments), the mean recumbent systolic and diastolic arterial pressures were lowered by 7.5 mmHg and 7.3 mmHg, respectively.

- Moreover, taking into consideration those patients who, on inclusion in the study, had an arterial pressure which was not well controlled by the angiotensin-converting enzyme
20 inhibitor, that is to say those who still had a systolic arterial pressure ≥ 140 mmHg and/or a diastolic arterial pressure ≥ 90 mmHg, the lowering of arterial pressure in that group was 10 mmHg for systolic arterial pressure and 8 mmHg for diastolic arterial pressure.

Table 1 :

Change in lying-down arterial pressure on inclusion and after 2 months of treatment with an ACE inhibitor and ivabradine

	Inclusion	2 months
SAP (mmHg)	149.5	141.8
DAP (mmHg)	81.7	74.4

SAP : Systolic arterial pressure, lying down

DAP : Diastolic arterial pressure, lying down

Table 2 :

Change in lying-down arterial pressure on inclusion and after 2 months of treatment in patients with arterial pressure that was not being controlled on entry into the trial.

	Inclusion	2 months
SAP (mmHg)	159	149
DAP (mmHg)	85	77

SAP : Systolic arterial pressure, lying down

DAP : Diastolic arterial pressure, lying down

There was accordingly observed a substantial lowering of arterial pressure when ivabradine was added to an angiotensin-converting enzyme inhibitor. This lowering of arterial pressure was unexpected because the mean reduction established in clinical trials with ivabradine is generally of the order of 1 to 2 mmHg for diastolic arterial pressure actually accompanied by a slight increase in systolic arterial pressure of the order of 1 mmHg. This reduction is important because it is known that a reduction of 4 to 5 mmHg in hypertensive patients reduces very substantially (30 %) the occurrence of cardiac and neurological accidents.

Clinical study no. 2 :

A complementary clinical study was carried out in patients with arterial hypertension and also severe heart failure of class 3 according to the NYHA classification, corresponding to a cardiopathy which gives rise to marked limitation of physical activity and is comfortable only at rest. The patients were treated over a duration of 6 weeks, the duration recognised

30
26

as being sufficient to observe clearly the effect of the treatments. The patients received the following treatment, by administration *per os* :

- ivabradine at a dose of 2.5 mg twice a day for 2 weeks; then
- for the following 2 weeks, ivabradine at a dose of 5 mg twice a day, except for patients showing a lack of tolerance for the product, such as excessive bradycardia or clinical symptoms associated with marked bradycardia; then
- for the last 2 weeks, ivabradine at a dose of 7.5 mg twice a day, except for patients showing a lack of tolerance for the product, such as excessive bradycardia or clinical symptoms associated with marked bradycardia.

40 patients already being treated with an angiotensin-converting enzyme inhibitor such as perindopril, ramipril, enalapril, lisinopril or fosinopril received the treatment described above. The mean recumbent systolic and diastolic arterial pressures were lowered by 2.5 mmHg and 3.8 mmHg, respectively.

Table 3 :

Change in lying-down arterial pressure on inclusion and after 6 weeks of treatment with an ACE inhibitor and ivabradine

	Inclusion	6 weeks
SAP (mmHg)	126.3	123.8
DAP (mmHg)	78.4	74.6

SAP : Systolic arterial pressure, lying down
DAP : Diastolic arterial pressure, lying down

Moreover, 11 patients who, on inclusion in the study, had an arterial pressure which was not well controlled by the angiotensin-converting enzyme inhibitor, that is to say those who still had a systolic arterial pressure ≥ 140 mmHg and/or a diastolic arterial pressure ≥ 90 mmHg, received the treatment described above, and the lowering of arterial pressure observed in this group was 10.7 mmHg for systolic arterial pressure and 8.6 mmHg for diastolic arterial pressure.

31
27

Table 4 :

Change in lying-down arterial pressure on inclusion and after 6 weeks of treatment with an ACE inhibitor and ivabradine, in patients with arterial pressure that was not being controlled on inclusion

	Inclusion	6 weeks
SAP (mmHg)	142.1	131.4
DAP (mmHg)	87.4	78.8

5 SAP : Systolic arterial pressure, lying down
DAP : Diastolic arterial pressure, lying down

10 A group of 6 patients already being treated with perindopril as a specific inhibitor of angiotensin-converting enzyme received the treatment described above. A significant lowering of arterial pressure was observed at the end of 6 weeks of treatment: a lowering of systolic arterial pressure by 17.5 mmHg and of diastolic arterial pressure by 7.7 mmHg. In conformity with the conclusions of the preceding clinical study, this is considered a very great reduction in systolic and diastolic arterial pressure in view of the fact that a reduction of 4 to 5 mmHg in hypertensive patients reduces very substantially (30 %) the occurrence of cardiac and neurological accidents.

15

Table 5 :

Change in lying-down arterial pressure on inclusion and after 6 weeks of treatment with perindopril and ivabradine

	Inclusion	6 weeks
SAP (mmHg)	127	109.5
DAP (mmHg)	77.5	69.8

SAP : Systolic arterial pressure, lying down
DAP : Diastolic arterial pressure, lying down

CLAIMS

- 1-** Association of a selective and specific sinus node I_f current inhibitor and an agent that inhibits angiotensin-converting enzyme.
- 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 hydrochloride or one of its hydrates or crystalline forms.
- 4-** Association according to claim 1, wherein the agent that inhibits angiotensin-converting enzyme is perindopril, or one of its hydrates, crystalline forms or addition salts with a pharmaceutically acceptable base.
- 5-** Association according to claim 1, wherein the agent that inhibits angiotensin-converting enzyme is perindopril *tert*-butylamine or arginine salt, or one of the hydrates or crystalline forms thereof.
- 6-** Association according to claim 1, wherein the selective and specific sinus node I_f current inhibitor is ivabradine hydrochloride, or one of its hydrates or crystalline forms, and the agent that inhibits angiotensin-converting enzyme is perindopril *tert*-butylamine or arginine salt, or one of the hydrates or crystalline forms thereof.
- 7-** Pharmaceutical compositions comprising as active ingredient a selective and specific sinus node I_f current inhibitor in association with an agent that inhibits angiotensin-

converting enzyme, in accordance with one of claims 1 to 6, on their own or in combination with one or more pharmaceutically acceptable excipients.

- 5 8- Pharmaceutical compositions according to claim 7, comprising as active ingredient ivabradine hydrochloride, or one of its hydrates or crystalline forms, and perindopril *tert*-butylamine or arginine salt, or one of the hydrates or crystalline forms thereof.
- 9- Pharmaceutical compositions according to one of claims 7 and 8 for use in the manufacture of a medicament for the treatment of arterial hypertension.
- 10- Use of an association according to one of claims 1 to 6 in obtaining pharmaceutical compositions intended for the treatment of arterial hypertension.

2
30-

ABSTRACT

NEW ASSOCIATION OF A SINUS NODE I_f CURRENT INHIBITOR AND AN ANGIOTENSIN-CONVERTING ENZYME INHIBITOR, AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING IT

- 5 **Association comprising a selective and specific sinus node I_f current inhibitor, more especially ivabradine, and an agent that inhibits angiotensin-converting enzyme.**

Medicaments

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

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

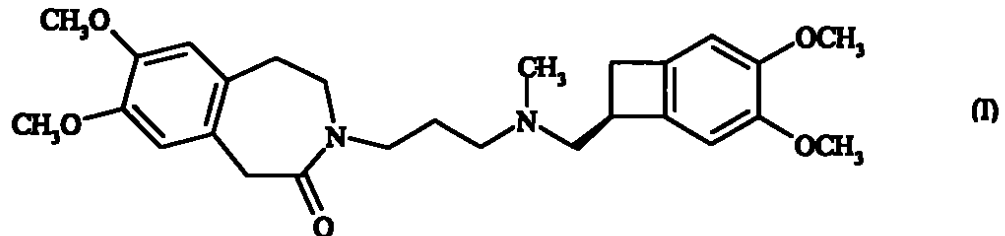
INVENTORES :

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 agente inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina.

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-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 agente inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina.

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, prevención y mejora del pronóstico de diferentes enfermedades cardiovasculares unidas a la 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 crónica.

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-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 agente inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina, tenían propiedades interesantes que permiten su utilización en el tratamiento de la hipertensión arterial.

La hipertensión arterial es una enfermedad silenciosa, pero insidiosa: aunque la mayor parte del tiempo no va acompañada de ningún trastorno inmediato, esta enfermedad se manifiesta – cuando no se trata – al cabo de 10 a 20 años, por la aparición de un grave accidente vascular, cardíaco o cerebral. Más allá de un
5 parámetro biológico definido por sobrepasar una norma fijada por los expertos, la hipertensión arterial constituye un factor de riesgo importante de las enfermedades vasculares – que representan la primera causa de mortalidad del último tercio de la vida humana, en los países industrializados.

Esta "bomba retardada" sanitaria, representa pues un problema muy amplio de
10 salud pública, teniendo en cuenta su elevada frecuencia entre la población general. Además del plan terapéutico, las medidas higiénico-dietéticas son siempre necesarias. Ellas permiten evitar a veces, pero lo más a menudo simplemente retrasar el comienzo de un tratamiento médico. El arsenal medicamentoso es grande pero a menudo resulta insuficiente para obtener un control satisfactorio de la tensión arterial.

15 Se sabe que el nivel de tensión arterial (sistólica o diastólica) es un determinante muy importante del riesgo de aparición de un accidente vascular cerebral o de un infarto de miocardio. Numerosos ensayos clínicos han demostrado que la reducción de la tensión arterial disminuye de forma muy significativa el riesgo de accidentes cerebrales y cardíacos en los hipertensos.

20 Se sabe que la respuesta individual a un tratamiento antihipertensor es variable y difícilmente previsible. La obtención de un control óptimo de la tensión arterial necesita el recurso de una pluriterapia (con medicamentos de mecanismo de acción diferente) en la mayor parte de los pacientes hipertensos.

25 Se buscan siempre moléculas activas para las formas de hipertensión que resisten a los tratamientos actuales. Además, se buscan igualmente medicamentos con más larga duración de acción, o que tengan aún menos efectos secundarios clínicos o biológicos.

Así, la elaboración de nuevos tratamientos alternativos está siempre de actualidad y sigue siendo una necesidad.

30 Una clase terapéutica ampliamente utilizada en el tratamiento de la hipertensión arterial está constituida por los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IEC).

35 Los inhibidores de la enzima de conversión son una de las clases terapéuticas principales en el tratamiento de la hipertensión arterial. Ellos actúan principalmente mediante la inhibición de la síntesis de la angiotensina II y mediante un bloqueo de la degradación de la bradiquinina.

Sus efectos hemodinámicos consisten esencialmente en la disminución de las resistencias periféricas totales por vasodilatación arteriolar, lo que lleva consigo una bajada de la tensión arterial sin estimulación simpática ni retención hídrosodada. Son eficaces en todos los tipos de hipertensión arterial. Ellos han demostrado que más allá
5 de la bajada de la tensión arterial, mejoran la morbilidad (infarto de miocardio, accidentes vasculares cerebrales) y la mortalidad cardiovascular de los hipertensos, de los diabéticos, de los enfermos con una enfermedad coronaria preexistente.

En general son bien tolerados aparte de la aparición en algunos pacientes de una tos seca, reversible tras la suspensión del tratamiento.

10 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 eran capaces de potenciar los efectos de los agentes inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina. Este efecto, no previsible del hecho mismo de la clase terapéutica de los inhibidores selectivos y específicos de la corriente
15 sinusal I_f , permite considerar la utilización de la asociación según la invención en el tratamiento de la hipertensión arterial, y más particularmente, esta potencialización de los efectos permitirá utilizar la asociación según la invención en el tratamiento de los pacientes no controlados por las asociaciones terapéuticas clásicas.

Los IEC utilizables en la asociación según la invención son, a título no
20 limitativo: perindopril, captopril, enalapril, lisinopril, delapril, fosinopril, quinapril, ramipril, esprapril, imidapril, trandolapril, benazepril, cilazapril y temocapril, así como sus hidratos, formas cristalinas y sales de adición de un ácido o de una base farmacéuticamente aceptable.

Los IEC preferidos son perindopril, captopril, enalapril, ramipril, lisinopril,
25 benazepril, quinapril y delapril, así como sus hidratos, formas cristalinas y sales de adición de un ácido o de una base farmacéuticamente aceptable, y más especialmente el perindopril o uno de sus hidratos, formas cristalinas y sales de adición de un ácido o de una base farmacéuticamente aceptable, y más particularmente sus sales de *terc*-butilamina o de arginina.

30 Los inhibidores selectivos y específicos de la corriente sinusal I_f son la ivabradina e YM758 de Astellas así como sus hidratos, formas cristalinas y sales de adición de un ácido o de una base farmacéuticamente aceptable.

Más particularmente, la invención se refiere a la asociación de la ivabradina o uno de sus hidratos, formas cristalinas y sales de adición de un ácido
35 farmacéuticamente aceptable, y más particularmente su hidrocloruro, y de un agente

inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina o uno de sus hidratos, formas cristalinas y sales de adición de un ácido farmacéuticamente aceptable.

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 hidrocloreuro, y el perindopril o uno de sus hidratos, formas cristalinas y sales de adición de una base farmacéuticamente aceptable, y más particularmente sus sales de arginina o de ferrobutilamina.

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 agente inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina, en combinación con uno o varios excipientes farmacéuticamente aceptables.

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 hidrocloreuro, y de un agente inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina o uno de sus hidratos, formas cristalinas y sales de adición de un ácido farmacéuticamente aceptable, en combinación con uno o varios excipientes farmacéuticamente aceptables.

Preferiblemente, 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 hidrocloreuro, y de un agente inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina que es el perindopril o uno de sus hidratos, formas cristalinas y sales de adición de una base farmacéuticamente aceptable y más particularmente sus sales de arginina o de ferrobutilamina, en combinación con uno o varios excipientes farmacéuticamente aceptables.

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

45
36

Además del inhibidor selectivo y específico de la corriente sinusal I_r y del compuesto inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina, 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.

- A título de ejemplo y de manera no limitativa, se pueden citar:
- para los diluyentes: lactosa, dextrosa, sacarosa, manitol, sorbitol, celulosa, glicerina,
 - para los lubricantes: sílice, talco, ácido esteárico y sus sales de magnesio y de calcio, polietilenglicol,
 - para los aglutinantes: silicato de aluminio y de magnesio, almidón, gelatina, goma tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio y polivinilpirrolidona,
 - para los desintegrantes: agar, ácido alginico 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 10 a 15 mg al día y de manera aún más preferida de 5 a 15 mg al día. La dosis del agente inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina podrá ser menor que la utilizada cuando se administra solo.

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 7,5 mg de ivabradina y 2 mg de perindopril:

Ivabradina, hidrocloreuro	7,5 g
Perindopril, <i>terc</i> -butilamina	2 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

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

Ejemplo 1

Constituyentes	Cantidad (mg)
ivabradina	10
perindopril, sal de <i>terc</i> -butilamina	4

Ejemplo 2

Constituyentes	Cantidad (mg)
ivabradina	10
perindopril, sal de <i>terc</i> -butilamina	8

Ejemplo 3

Constituyentes	Cantidad (mg)
ivabradina	15
perindopril, sal de <i>terc</i> -butilamina	4

Ejemplo 4

Constituyentes	Cantidad (mg)
ivabradina	15
perindopril, sal de <i>terc</i> -butilamina	8

5 Ejemplo 5

Constituyentes	Cantidad (mg)
ivabradina	10
perindopril, sal de arginina	5

Ejemplo 6

Constituyentes	Cantidad (mg)
ivabradina	10
perindopril, sal de arginina	10

Ejemplo 7

Constituyentes	Cantidad (mg)
ivabradina	15
perindopril, sal de arginina	5

Ejemplo 8

Constituyentes	Cantidad (mg)
ivabradina	15
perindopril, sal de arginina	10

10

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

En las poblaciones de riesgo que corresponden a los pacientes ancianos de más de 75 años, la dosis crítica inicial administrada por vía oral es de 5 mg de ivabradina y 2 mg de perindopril como sal de *terc*-butilamina o de 5 mg de Ivabradina y 2,5 mg de perindopril como sal de arginina cada 24 horas bajo la forma de un comprimido.

Estudio clínico nº 1:

Se ha realizado un estudio clínico en 8 pacientes que presentan una hipertensión arterial que estaban siendo tratados con un inhibidor de la enzima de conversión (perindopril n =3, ramipril n = 1, enalapril n= 1, lisinopril n= 1, fosinopril n =1) y una insuficiencia cardíaca de ligera a moderada de clase 1 o 2 según la clasificación NYHA. Estos pacientes han recibido Ivabradina a la dosis de 7,5 mg 2 veces al día para 7 de ellos y 5 mg 2 veces al día para 1 de ellos. Después de 2 meses de tratamiento, duración reconocida como suficiente para esperar el efecto máximo de los dos tratamientos, las tensiones arteriales sistólicas y diastólicas medias en decúbito han bajado 7,5 mm de Hg y 7,3 mm de Hg respectivamente.

Además si se consideran los pacientes que a la inclusión en este estudio tenían una tensión arterial que no estaba bien controlada con el inhibidor de la enzima de conversión, es decir aquellos que todavía tenían una tensión arterial sistólica ≥ 140 mm de Hg y/o una tensión arterial diastólica ≥ 90 mm de Hg, la bajada de la tensión arterial en este grupo ha sido de 10 mm de Hg para la tensión arterial sistólica y de 8 mm de Hg para la tensión arterial diastólica.

Tabla 1:

Evolución de la tensión arterial en decúbito supino a la inclusión en el estudio y después de 2 meses de tratamiento con un IEC e ivabradina

	Inclusión	2 meses
PAS (mm de Hg)	149,5	141,8
PAD (mm de Hg)	81,7	74,4

PAS = Tensión arterial sistólica en decúbito supino
PAD = Tensión arterial diastólica en decúbito supino

Handwritten signature and initials.

Tabla 2:

Evolución de la tensión arterial en decúbito supino a la inclusión en el estudio y después de 2 meses de tratamiento en los pacientes que presentaban una tensión arterial no controlada a la entrada en el ensayo

	Inclusión	2 meses
PAS (mm de Hg)	159	149
PAD (mm de Hg)	85	77

PAS = Tensión arterial sistólica en decúbito supino
PAD = Tensión arterial diastólica en decúbito supino

10

15

Se ha observado pues una bajada sustancial de la tensión arterial cuando se ha añadido ivabradina a un inhibidor de la enzima de conversión. Esta bajada de la tensión arterial no se esperaba pues con la ivabradina la bajada media que se ha visto en los ensayos clínicos es en general del orden de 1 a 2 mm de Hg para la tensión arterial diastólica y más bien un ligero aumento de la tensión arterial sistólica del orden de 1 mm de Hg. Esta bajada es importante porque se sabe que una bajada de 4 a 5 mm de Hg en los pacientes hipertensos disminuye de forma muy importante (30 %) la presentación de accidentes cardíacos y neurológicos.

Estudio clínico nº 2:

20

25

Se ha realizado un estudio clínico complementario en pacientes que presentan una hipertensión arterial así como una insuficiencia cardíaca grave de clase 3 según la clasificación NYHA que corresponde a una cardiopatía que arrastra una limitación marcada de la actividad física sin molestias en reposo. Los pacientes han sido tratados durante un periodo de 6 semanas, duración reconocida como suficiente para observar claramente el efecto de los tratamientos. Estos pacientes han recibido por administración oral el siguiente tratamiento:

30

35

- ivabradina a la dosis de 2,5 mg 2 veces al día durante 2 semanas; después
- durante las 2 semanas siguientes, ivabradina a la dosis de 5 mg 2 veces al día con la excepción de los pacientes que presentan una intolerancia al producto, tal como una bradicardia excesiva o una sintomatología clínica asociada a una bradicardia marcada; después
- durante las 2 últimas semanas, ivabradina a la dosis de 7,5 mg 2 veces al día salvo para los pacientes que presentan una intolerancia al producto, tal como una bradicardia excesiva o una sintomatología clínica asociada a una bradicardia marcada.

40 pacientes ya tratados con un inhibidor de la enzima de conversión tal como perindopril, ramipril, enalapril, lisinopril o fosinopril han recibido el tratamiento acabado de describir. Las tensiones arteriales sistólicas y diastólicas medias en decúbito han bajado respectivamente 2,5 mm de Hg y 3,8 mm de Hg.

5 **Tabla 3:**
Evolución de la tensión arterial en decúbito supino a la inclusión en el estudio y después de 6 semanas de tratamiento con un IEC e ivabradina

	Inclusión	6 semanas
PAS (mm de Hg)	126,3	123,8
PAD (mm de Hg)	78,4	74,6

10 PAS = Tensión arterial sistólica en decúbito supino
PAD = Tensión arterial diastólica en decúbito supino

Además, 11 pacientes que a la inclusión en este estudio tenían una tensión arterial que no estaba bien controlada con el inhibidor de la enzima de conversión, es decir aquellos que todavía tenían una tensión arterial sistólica ≥ 140 mm de Hg y/o una
15 tensión arterial diastólica ≥ 90 mm de Hg, han recibido el tratamiento acabado de describir. La bajada de la tensión arterial observada en este grupo ha sido de 10,7 mm de Hg para la tensión arterial sistólica y de 8,6 mm de Hg para la tensión arterial diastólica.

20 **Tabla 4:**
Evolución de la tensión arterial en decúbito supino a la inclusión en el estudio y después de 6 semanas de tratamiento con un IEC e ivabradina, en los pacientes que presentan una tensión arterial no controlada a la inclusión en el estudio

	Inclusión	6 semanas
PAS (mm de Hg)	142,1	131,4
PAD (mm de Hg)	87,4	78,8

25 PAS = Tensión arterial sistólica en decúbito supino
PAD = Tensión arterial diastólica en decúbito supino

Un grupo de 6 pacientes ya tratados con perindopril como inhibidor específico de la enzima de conversión, han recibido el tratamiento acabado de describir. Se ha observado una bajada significativa de la tensión arterial después de 6 semanas de
30 tratamiento, es decir una bajada de 17,5 mm de Hg para la tensión arterial sistólica y de 7,7 mm de Hg para la tensión arterial diastólica. Conforme a las conclusiones del estudio clínico precedente, esta bajada de la tensión arterial sistólica y diastólica se

41 48

considera muy importante porque se sabe que una bajada de 4 a 5 mm de Hg en los pacientes hipertensos disminuye de forma muy importante (30 %) la presentación de accidentes cardiacos y neurológicos.

Tabla 5:

5 ***Evolución de la tensión arterial en decúbito supino a la inclusión en el estudio y después de 6 semanas de tratamiento con perindopril e ivabradina***

	Inclusión	6 semanas
PAS (mm de Hg)	127	109,5
PAD (mm de Hg)	77,5	69,8

PAS = Tensión arterial sistólica en decúbito supino
PAD = Tensión arterial diastólica en decúbito supino

REIVINDICACIONES

1. Asociación de un inhibidor selectivo y específico de la corriente sinusal I_r y de un agente inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina.

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-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, 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 uno de sus hidratos o formas cristalinas.

15 4. La asociación según la reivindicación 1, en la que el agente inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina es el perindopril, o uno de sus hidratos, formas cristalinas o sales de adición de una base farmacéuticamente aceptable.

5. La asociación según la reivindicación 1, en la que el agente inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina es el perindopril, en forma de sal de terc-butilamina o de arginina, o uno de sus hidratos o formas cristalinas.

20 6. 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 uno de sus hidratos o formas cristalinas, y el agente inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina, es el perindopril, en forma de sal de terc-butilamina o de arginina, o uno de sus hidratos o formas cristalinas.

25 7. Composiciones farmacéuticas que contienen como principio activo un inhibidor selectivo y específico de la corriente sinusal I_r en asociación con un agente inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina según una de las reivindicaciones 1 a 6, solos o en combinación con uno o varios excipientes farmacéuticamente aceptables.

30 8. Las composiciones farmacéuticas según la reivindicación 7, que contienen como principio activo el hidrocloreto de ivabradina, o uno de sus hidratos o formas cristalinas y el perindopril, en forma de sal de terc-butilamina o de arginina, o uno de sus hidratos o formas cristalinas.

35 9. Las composiciones farmacéuticas según una de las reivindicaciones 7 u 8, útiles para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la hipertensión arterial.

10. La utilización de una asociación según una de las reivindicaciones 1 a 6, para la obtención de composiciones farmacéuticas destinadas al tratamiento de la hipertensión arterial.

5

RESUMEN

10

**NUEVA ASOCIACIÓN DE UN INHIBIDOR DE LA CORRIENTE SINUSAL I_r Y DE UN
INHIBIDOR DE LA ENZIMA DE CONVERSIÓN
Y LAS COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LA CONTIENEN**

15

20

Asociación que contiene un inhibidor selectivo y específico de la corriente
sinusal I_r y más particularmente la ivabradina y un agente inhibidor de la enzima de
25 conversión de la angiotensina.

Medicamentos

45 88

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

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

46 ST

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

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

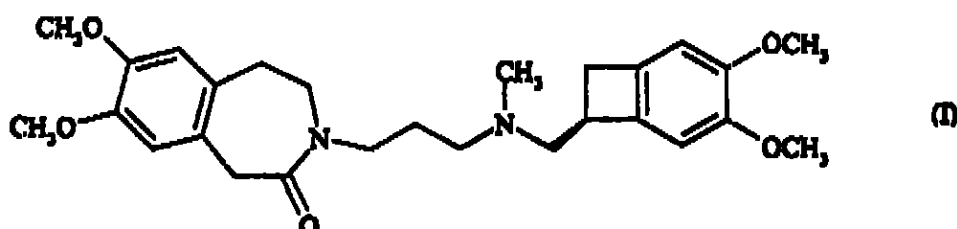
INVENTORES :

**Vidal BENATAR
Guy LERBOURS-PIGEONNIERE**

47 82

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

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-
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-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 agente inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina.

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 hidrocloreuro, tienen propiedades farmacológicas y terapéuticas muy interesantes, especialmente propiedades cronotrópicas negativas (reducción de la frecuencia cardíaca), que hacen a estos compuestos útiles en el tratamiento, prevención y mejora del pronóstico de diferentes enfermedades cardiovasculares unidas a la 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 crónica.

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 inhibidores selectivos y específicos de la corriente sinusal I₁ 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 agente inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina, tenían propiedades interesantes que permiten su utilización en el tratamiento de la hipertensión arterial.

40 53

La hipertensión arterial es una enfermedad silenciosa, pero insidiosa: aunque la mayor parte del tiempo no va acompañada de ningún trastorno inmediato, esta enfermedad se manifiesta – cuando no se trata – al cabo de 10 a 20 años, por la aparición de un grave accidente vascular, cardíaco o cerebral. Más allá de un
5 parámetro biológico definido por sobrepasar una norma fijada por los expertos, la hipertensión arterial constituye un factor de riesgo importante de las enfermedades vasculares – que representan la primera causa de mortalidad del último tercio de la vida humana, en los países industrializados.

Esta "bomba retardada" sanitaria, representa pues un problema muy amplio de
10 salud pública, teniendo en cuenta su elevada frecuencia entre la población general. Además del plan terapéutico, las medidas higiénico-dietéticas son siempre necesarias. Ellas permiten evitar a veces, pero lo más a menudo simplemente retrasar el comienzo de un tratamiento médico. El arsenal medicamentoso es grande pero a menudo resulta insuficiente para obtener un control satisfactorio de la tensión arterial.

15 Se sabe que el nivel de tensión arterial (sistólica o diastólica) es un determinante muy importante del riesgo de aparición de un accidente vascular cerebral o de un infarto de miocardio. Numerosos ensayos clínicos han demostrado que la reducción de la tensión arterial disminuye de forma muy significativa el riesgo de accidentes cerebrales y cardíacos en los hipertensos.

20 Se sabe que la respuesta individual a un tratamiento antihipertensor es variable y difícilmente previsible. La obtención de un control óptimo de la tensión arterial necesita el recurso de una pluriterapia (con medicamentos de mecanismo de acción diferente) en la mayor parte de los pacientes hipertensos.

25 Se buscan siempre moléculas activas para las formas de hipertensión que resisten a los tratamientos actuales. Además, se buscan igualmente medicamentos con más larga duración de acción, o que tengan aún menos efectos secundarios clínicos o biológicos.

Así, la elaboración de nuevos tratamientos alternativos está siempre de actualidad y sigue siendo una necesidad.

30 Una clase terapéutica ampliamente utilizada en el tratamiento de la hipertensión arterial está constituida por los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IEC).

35 Los inhibidores de la enzima de conversión son una de las clases terapéuticas principales en el tratamiento de la hipertensión arterial. Ellos actúan principalmente mediante la inhibición de la síntesis de la angiotensina II y mediante un bloqueo de la degradación de la bradiquinina.

49 24

Sus efectos hemodinámicos consisten esencialmente en la disminución de las resistencias periféricas totales por vasodilatación arteriolar, lo que lleva consigo una bajada de la tensión arterial sin estimulación simpática ni retención hidrosodada. Son eficaces en todos los tipos de hipertensión arterial. Ellos han demostrado que más allá
5 de la bajada de la tensión arterial, mejoran la morbilidad (infarto de miocardio, accidentes vasculares cerebrales) y la mortalidad cardiovascular de los hipertensos, de los diabéticos, de los enfermos con una enfermedad coronaria preexistente.

En general son bien tolerados aparte de la aparición en algunos pacientes de una tos seca, reversible tras la suspensión del tratamiento.

10 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 eran capaces de potenciar los efectos de los agentes inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina. Este efecto, no previsible del hecho mismo de la clase terapéutica de los inhibidores selectivos y específicos de la corriente
15 sinusal I₁, permite considerar la utilización de la asociación según la invención en el tratamiento de la hipertensión arterial, y más particularmente, esta potencialización de los efectos permitirá utilizar la asociación según la invención en el tratamiento de los pacientes no controlados por las asociaciones terapéuticas clásicas.

Los IEC utilizables en la asociación según la invención son, a título no
20 limitativo: perindopril, captopril, enalapril, lisinopril, delapril, fosinopril, quinapril, ramipril, espiapril, imidapril,trandolapril, benazepril, cilazapril y temocapril, así como sus hidratos, formas cristalinas y sales de adición de un ácido o de una base farmacéuticamente aceptable.

Los IEC preferidos son perindopril, captopril, enalapril, ramipril, lisinopril,
25 benazepril, quinapril y delapril, así como sus hidratos, formas cristalinas y sales de adición de un ácido o de una base farmacéuticamente aceptable, y más especialmente el perindopril o uno de sus hidratos, formas cristalinas y sales de adición de un ácido o de una base farmacéuticamente aceptable, y más particularmente sus sales de ferrobutilamina o de arginina.

30 Los inhibidores selectivos y específicos de la corriente sinusal I₁ son la ivabradina e YM756 de Astellas así como sus hidratos, formas cristalinas y sales de adición de un ácido o de una base farmacéuticamente aceptable.

Más particularmente, la invención se refiere a la asociación de la ivabradina o uno de sus hidratos, formas cristalinas y sales de adición de un ácido
35 farmacéuticamente aceptable, y más particularmente su hidrocloruro, y de un agente

inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina o uno de sus hidratos, formas cristalinas y sales de adición de un ácido farmacéuticamente aceptable.

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 hidrocloreuro, y el perindopril o uno de sus hidratos, formas cristalinas y sales de adición de una base farmacéuticamente aceptable, y más particularmente sus sales de arginina o de *ter*-butilamina.

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 agente inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina, en combinación con uno o varios excipientes farmacéuticamente aceptables.

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 hidrocloreuro, y de un agente inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina o uno de sus hidratos, formas cristalinas y sales de adición de un ácido farmacéuticamente aceptable, en combinación con uno o varios excipientes farmacéuticamente aceptables.

Preferiblemente, 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 hidrocloreuro, y de un agente inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina que es el perindopril o uno de sus hidratos, formas cristalinas y sales de adición de una base farmacéuticamente aceptable y más particularmente sus sales de arginina o de *ter*-butilamina, en combinación con uno o varios excipientes farmacéuticamente aceptables.

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

61

88

Además del inhibidor selectivo y específico de la corriente sinusal I₁ y del compuesto inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina, 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.

- A título de ejemplo y de manera no limitativa, se pueden citar:
- para los diluyentes: lactosa, dextrosa, sacarosa, manitol, sorbitol, celulosa, glicerina,
 - para los lubricantes: sílice, talco, ácido esteárico y sus sales de magnesio y de calcio, polietilenglicol,
 - para los aglutinantes: silicato de aluminio y de magnesio, almidón, gelatina, goma tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio y polivinilpirrolidona,
 - para los desintegrantes: agar, ácido alginico 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 escala de 1 a 500 mg de Ivabradina cada 24 horas y más preferiblemente de 10 a 15 mg al día y de manera aún más preferida de 5 a 15 mg al día. La dosis del agente inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina podrá ser menor que la utilizada cuando se administra solo.

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 7,5 mg de Ivabradina y 2 mg de perindopril:

Ivabradina, hidrocloreuro	7,5 g
Perindopril, tere-butilemina	2 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

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

52 57

Ejemplo 1

Constituyentes	Cantidad (mg)
Ivabradina	10
perindopril, sal de <i>terc</i> -butilamina	4

Ejemplo 2

Constituyentes	Cantidad (mg)
Ivabradina	10
perindopril, sal de <i>terc</i> -butilamina	8

Ejemplo 3

Constituyentes	Cantidad (mg)
Ivabradina	15
perindopril, sal de <i>terc</i> -butilamina	4

Ejemplo 4

Constituyentes	Cantidad (mg)
Ivabradina	15
perindopril, sal de <i>terc</i> -butilamina	8

5 Ejemplo 5

Constituyentes	Cantidad (mg)
Ivabradina	10
perindopril, sal de arginina	5

Ejemplo 6

Constituyentes	Cantidad (mg)
Ivabradina	10
perindopril, sal de arginina	10

Ejemplo 7

Constituyentes	Cantidad (mg)
Ivabradina	15
perindopril, sal de arginina	5

Ejemplo 8

Constituyentes	Cantidad (mg)
Ivabradina	15
perindopril, sal de arginina	10

10

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

33

En les poblaciones de riesgo que corresponden a los pacientes ancianos de más de 75 años, la dosis crítica inicial administrada por vía oral es de 5 mg de Ivabradina y 2 mg de perindopril como sal de tere-butilamina o de 5 mg de Ivabradina y 2,5 mg de perindopril como sal de arginina cada 24 horas bajo la forma de un comprimido.

Estudio clínico nº 1:

Se ha realizado un estudio clínico en 8 pacientes que presentan una hipertensión arterial que estaban siendo tratados con un inhibidor de la enzima de conversión (perindopril n =3, ramipril n = 1, enalapril n= 1, lisinopril n= 1, fosinopril n =1) y una insuficiencia cardíaca de ligera a moderada de clase 1 o 2 según la clasificación NYHA. Estos pacientes han recibido Ivabradina a la dosis de 7,5 mg 2 veces al día para 7 de ellos y 5 mg 2 veces al día para 1 de ellos. Después de 2 meses de tratamiento, duración reconocida como suficiente para esperar el efecto máximo de los dos tratamientos, las tensiones arteriales sistólicas y diastólicas medias en decúbito han bajado 7,5 mm de Hg y 7,3 mm de Hg respectivamente.

Además si se consideran los pacientes que a la inclusión en este estudio tenían una tensión arterial que no estaba bien controlada con el inhibidor de la enzima de conversión, es decir aquellos que todavía tenían una tensión arterial sistólica $\geq$ 140 mm de Hg y/o una tensión arterial diastólica $\geq$ 90 mm de Hg. la bajada de la tensión arterial en este grupo ha sido de 10 mm de Hg para la tensión arterial sistólica y de 8 mm de Hg para la tensión arterial diastólica.

Tabla 1:

Evolución de la tensión arterial en decúbito supino a la inclusión en el estudio y después de 2 meses de tratamiento con un IEC e Ivabradina

	Inclusión	2 meses
PAS (mm de Hg)	149,5	141,6
PAD (mm de Hg)	81,7	74,4

PAS = Tensión arterial sistólica en decúbito supino
PAD = Tensión arterial diastólica en decúbito supino

5X
59**Tabla 2:**

Evolución de la tensión arterial en decúbito supino a la inclusión en el estudio y después de 2 meses de tratamiento en los pacientes que presentaban una tensión arterial no controlada a la entrada en el ensayo

	Inclusión	2 meses
PAS (mm de Hg)	159	149
PAD (mm de Hg)	86	77

PAS = Tensión arterial sistólica en decúbito supino

PAD = Tensión arterial diastólica en decúbito supino

10

Se ha observado pues una bajada sustancial de la tensión arterial cuando se ha añadido ivabradina a un inhibidor de la enzima de conversión. Esta bajada de la tensión arterial no se esperaba pues con la ivabradina la bajada media que se ha visto en los ensayos clínicos es en general del orden de 1 a 2 mm de Hg para la tensión arterial diastólica y más bien un ligero aumento de la tensión arterial sistólica del orden de 1 mm de Hg. Esta bajada es importante porque se sabe que una bajada de 4 a 5 mm de Hg en los pacientes hipertensos disminuye de forma muy importante (30 %) la presentación de accidentes cardíacos y neurológicos.

15

Estudio clínico n° 2:

20

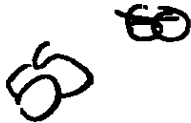
Se ha realizado un estudio clínico complementario en pacientes que presentan una hipertensión arterial así como una insuficiencia cardíaca grave de clase 3 según la clasificación NYHA que corresponde a una cardiopatía que arrastra una limitación marcada de la actividad física sin molestias en reposo. Los pacientes han sido tratados durante un período de 6 semanas, duración reconocida como suficiente para observar claramente el efecto de los tratamientos. Estos pacientes han recibido por administración oral el siguiente tratamiento:

25

- Ivabradina a la dosis de 2,5 mg 2 veces al día durante 2 semanas; después
- durante las 2 semanas siguientes, ivabradina a la dosis de 5 mg 2 veces al día con la excepción de los pacientes que presentan una intolerancia al producto, tal como una bradicardia excesiva o una sintomatología clínica asociada a una bradicardia marcada; después
- durante las 2 últimas semanas, ivabradina a la dosis de 7,5 mg 2 veces al día salvo para los pacientes que presentan una intolerancia al producto, tal como una bradicardia excesiva o una sintomatología clínica asociada a una bradicardia marcada.

30

35



40 pacientes ya tratados con un inhibidor de la enzima de conversión tal como perindopril, ramipril, enalapril, lisinopril o fosinopril han recibido el tratamiento acabado de describir. Las tensiones arteriales sistólicas y diastólicas medias en decúbito han bajado respectivamente 2,5 mm de Hg y 3,8 mm de Hg.

5

Tabla 3:

Evolución de la tensión arterial en decúbito supino a la inclusión en el estudio y después de 6 semanas de tratamiento con un IEC o Ivabradina

	Inclusión	6 semanas
PAS (mm de Hg)	128,3	123,8
PAD (mm de Hg)	78,4	74,6

PAS = Tensión arterial sistólica en decúbito supino

PAD = Tensión arterial diastólica en decúbito supino

10

Además, 11 pacientes que a la inclusión en este estudio tenían una tensión arterial que no estaba bien controlada con el inhibidor de la enzima de conversión, es decir aquellos que todavía tenían una tensión arterial sistólica ≥ 140 mm de Hg y/o una tensión arterial diastólica ≥ 90 mm de Hg, han recibido el tratamiento acabado de describir. La bajada de la tensión arterial observada en este grupo ha sido de 10,7 mm de Hg para la tensión arterial sistólica y de 8,6 mm de Hg para la tensión arterial diastólica.

15

Tabla 4:

Evolución de la tensión arterial en decúbito supino a la inclusión en el estudio y después de 6 semanas de tratamiento con un IEC o Ivabradina, en los pacientes que presentan una tensión arterial no controlada a la inclusión en el estudio

	Inclusión	6 semanas
PAS (mm de Hg)	142,1	131,4
PAD (mm de Hg)	87,4	78,8

PAS = Tensión arterial sistólica en decúbito supino

PAD = Tensión arterial diastólica en decúbito supino

25

Un grupo de 6 pacientes ya tratados con perindopril como inhibidor específico de la enzima de conversión, han recibido el tratamiento acabado de describir. Se ha observado una bajada significativa de la tensión arterial después de 6 semanas de tratamiento, es decir una bajada de 17,5 mm de Hg para la tensión arterial sistólica y de 7,7 mm de Hg para la tensión arterial diastólica. Conforme a las conclusiones del estudio clínico precedente, esta bajada de la tensión arterial sistólica y diastólica se

30

56

considera muy importante porque se sabe que una bajada de 4 a 5 mm de Hg en los pacientes hipertensos disminuye de forma muy importante (30 %) la presentación de accidentes cardiacos y neurológicos.

Tabla 5:

5 *Evolución de la tensión arterial en decúbito supino a la inclusión en el estudio y después de 6 semanas de tratamiento con perindopril e ivabradina*

	Inclusión	6 semanas
PAS (mm de Hg)	127	109,5
PAD (mm de Hg)	77,6	69,6

PAS = Tensión arterial sistólica en decúbito supino
PAD = Tensión arterial diastólica en decúbito supino

65
67

**NUEVA ASOCIACIÓN DE UN INHIBIDOR DE LA CORRIENTE SINUSAL Y DE
UN INHIBIDOR DE LA ENZIMA DE CONVERSIÓN Y LAS COMPOSICIONES
FARMACÉUTICAS QUE LA CONTIENEN**

REIVINDICACIONES

REVINDICATIONES

1. Asociación de un inhibidor selectivo y específico de la corriente sinusal I₁ y de un agente inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina.
- 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-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 I₁ es el hidrocloreuro de ivabradina, o uno de sus hidratos o formas cristalinas.
4. La asociación según la reivindicación 1, en la que el agente inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina es el perindopril, o uno de sus hidratos, formas cristalinas o sales de adición de una base farmacéuticamente aceptable.
- 15 5. La asociación según la reivindicación 1, en la que el agente inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina es el perindopril, en forma de sal de tero-butilamina o de arginina, o uno de sus hidratos o formas cristalinas.
6. 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 uno de sus hidratos o formas cristalinas, y el agente inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina, es el perindopril, en forma de sal de tero-butilamina o de arginina, o uno de sus hidratos o formas cristalinas.
- 20 7. Composiciones farmacéuticas que contienen como principio activo un inhibidor selectivo y específico de la corriente sinusal I₁ en asociación con un agente inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina según una de las reivindicaciones 1 a 6, solos o en combinación con uno o varios excipientes farmacéuticamente aceptables.
- 25 8. Las composiciones farmacéuticas según la reivindicación 7, que contienen como principio activo el hidrocloreuro de ivabradina, o uno de sus hidratos o formas cristalinas y el perindopril, en forma de sal de tero-butilamina o de arginina, o uno de sus hidratos o formas cristalinas.
- 30 9. Las composiciones farmacéuticas según una de las reivindicaciones 7 u 8, útiles para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la hipertensión arterial.
- 35

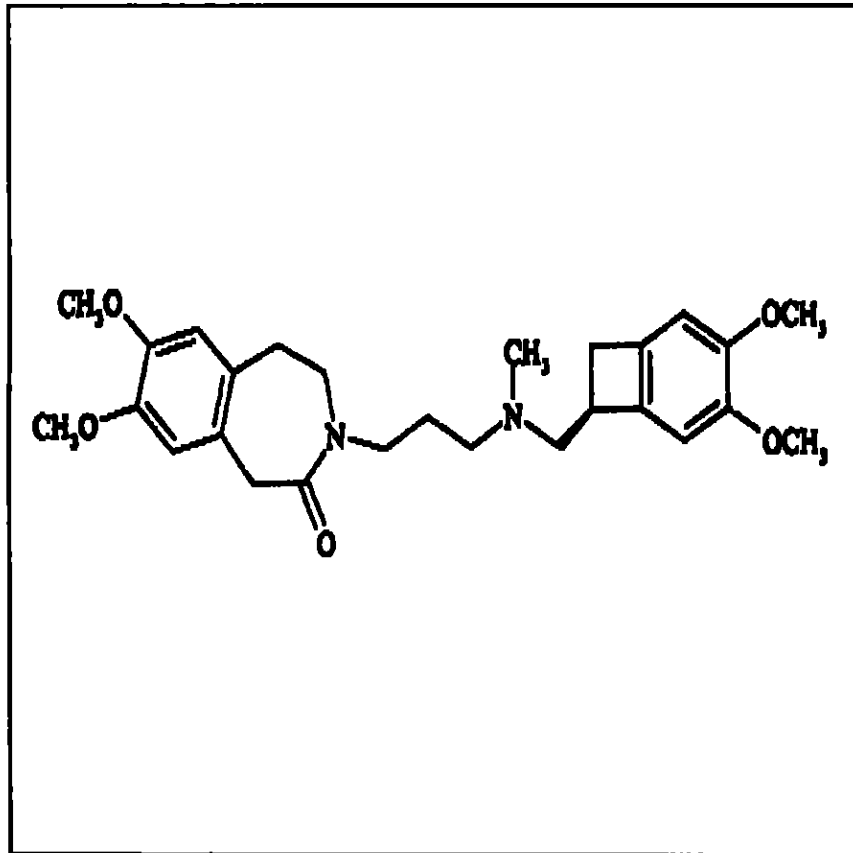
10. La utilización de una asociación según una de las reivindicaciones 1 a 6, para la obtención de composiciones farmacéuticas destinadas al tratamiento de la hipertensión arterial.

57
18

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

ARTE FINAL 12X12

ARTES FINALES
12X12

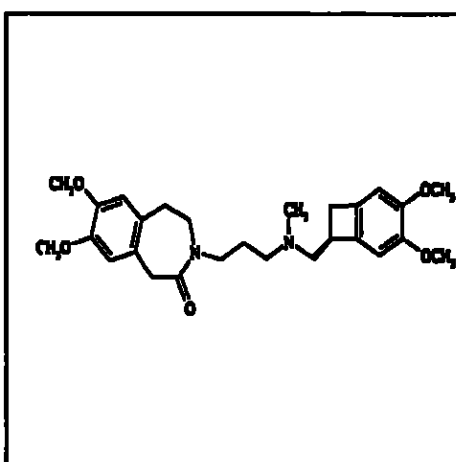


62

**NUEVA ASOCIACIÓN DE UN INHIBIDOR DE LA CORRIENTE SINUSAL Y DE
UN INHIBIDOR DE LA ENZIMA DE CONVERSIÓN Y LAS COMPOSICIONES
FARMACÉUTICAS QUE LA CONTIENEN**

ARTE FINAL 6X6

ARTES FINALES
6 X 6



53
64

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

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

45
65

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

COMPROBANTE DE PAGO POR REMINDICACIÓN DE PRIORIDAD

76
66

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

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

INVENTORES :

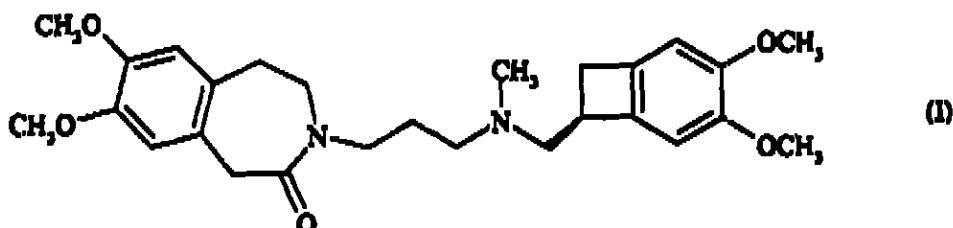
Vidal BENATAR

Guy LEREBOURS-PIGEONNIERE

97
62

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

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-
5 [((7S)-3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-Il)metil](metil)amino)propil]-7,8-dime-
toxyl-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
10 farmacéuticamente aceptable, y de un agente inhibidor de la enzima de conversión de
la angiotensina.

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
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, prevención y mejora
del pronóstico de diferentes enfermedades cardiovasculares unidas a la isquemia
miocárdica tales como la angina de pecho, el infarto de miocardio y los trastornos del
20 ritmo asociados, así como en las diferentes patologías que implican trastornos del
ritmo, especialmente supra-ventriculares, y en la insuficiencia cardíaca crónica.

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.

25 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-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-Il)metil](metil)ami-
no]propil]-7,8-dimetoxyl-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-ona, utilizados en
asociación con un agente inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina,
30 tenían propiedades interesantes que permiten su utilización en el tratamiento de la
hipertensión arterial.

JB
C

La hipertensión arterial es una enfermedad silenciosa, pero insidiosa: aunque la mayor parte del tiempo no va acompañada de ningún trastorno inmediato, esta enfermedad se manifiesta – cuando no se trata – al cabo de 10 a 20 años, por la aparición de un grave accidente vascular, cardíaco o cerebral. Más allá de un

5 parámetro biológico definido por sobrepasar una norma fijada por los expertos, la hipertensión arterial constituye un factor de riesgo importante de las enfermedades vasculares – que representan la primera causa de mortalidad del último tercio de la vida humana, en los países industrializados.

Esta "bomba retardada" sanitaria, representa pues un problema muy amplio de

10 salud pública, teniendo en cuenta su elevada frecuencia entre la población general. Además del plan terapéutico, las medidas higiénico-dietéticas son siempre necesarias. Ellas permiten evitar a veces, pero lo más a menudo simplemente retrasar el comienzo de un tratamiento médico. El arsenal medicamentoso es grande pero a menudo resulta insuficiente para obtener un control satisfactorio de la tensión arterial.

15 Se sabe que el nivel de tensión arterial (sistólica o diastólica) es un determinante muy importante del riesgo de aparición de un accidente vascular cerebral o de un infarto de miocardio. Numerosos ensayos clínicos han demostrado que la reducción de la tensión arterial disminuye de forma muy significativa el riesgo de accidentes cerebrales y cardíacos en los hipertensos.

20 Se sabe que la respuesta individual a un tratamiento antihipertensor es variable y difícilmente previsible. La obtención de un control óptimo de la tensión arterial necesita el recurso de una pluriterapia (con medicamentos de mecanismo de acción diferente) en la mayor parte de los pacientes hipertensos.

Se buscan siempre moléculas activas para las formas de hipertensión que

25 resisten a los tratamientos actuales. Además, se buscan igualmente medicamentos con más larga duración de acción, o que tengan aún menos efectos secundarios clínicos o biológicos.

Así, la elaboración de nuevos tratamientos alternativos está siempre de actualidad y sigue siendo una necesidad.

30 Una clase terapéutica ampliamente utilizada en el tratamiento de la hipertensión arterial está constituida por los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IEC).

Los inhibidores de la enzima de conversión son una de las clases terapéuticas principales en el tratamiento de la hipertensión arterial. Ellos actúan principalmente

35 mediante la inhibición de la síntesis de la angiotensina II y mediante un bloqueo de la degradación de la bradiquinina.

79
69

Sus efectos hemodinámicos consisten esencialmente en la disminución de las resistencias periféricas totales por vasodilatación arteriolar, lo que lleva consigo una bajada de la tensión arterial sin estimulación simpática ni retención hidrosodada. Son eficaces en todos los tipos de hipertensión arterial. Ellos han demostrado que más allá
5 de la bajada de la tensión arterial, mejoran la morbilidad (infarto de miocardio, accidentes vasculares cerebrales) y la mortalidad cardiovascular de los hipertensos, de los diabéticos, de los enfermos con una enfermedad coronaria preexistente.

En general son bien tolerados aparte de la aparición en algunos pacientes de una tos seca, reversible tras la suspensión del tratamiento.

10 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 eran capaces de potenciar los efectos de los agentes inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina. Este efecto, no previsible del hecho mismo de la clase terapéutica de los inhibidores selectivos y específicos de la corriente
15 sinusal I_f , permite considerar la utilización de la asociación según la invención en el tratamiento de la hipertensión arterial, y más particularmente, esta potencialización de los efectos permitirá utilizar la asociación según la invención en el tratamiento de los pacientes no controlados por las asociaciones terapéuticas clásicas.

Los IEC utilizables en la asociación según la invención son, a título no
20 limitativo: perindopril, captopril, enalapril, lisinopril, delapril, fosinopril, quinapril, ramipril, espiapril, imidapril, trandolapril, benazepril, cilazapril y temocapril, así como sus hidratos, formas cristalinas y sales de adición de un ácido o de una base farmacéuticamente aceptable.

Los IEC preferidos son perindopril, captopril, enalapril, ramipril, lisinopril,
25 benazepril, quinapril y delapril, así como sus hidratos, formas cristalinas y sales de adición de un ácido o de una base farmacéuticamente aceptable, y más especialmente el perindopril o uno de sus hidratos, formas cristalinas y sales de adición de un ácido o de una base farmacéuticamente aceptable, y más particularmente sus sales de tero-butilamina o de arginina.

30 Los inhibidores selectivos y específicos de la corriente sinusal I_f son la Ivabradina e YM758 de Astellas así como sus hidratos, formas cristalinas y sales de adición de un ácido o de una base farmacéuticamente aceptable.

Más particularmente, la invención se refiere a la asociación de la Ivabradina o uno de sus hidratos, formas cristalinas y sales de adición de un ácido
35 farmacéuticamente aceptable, y más particularmente su hidrócloruro, y de un agente

inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina o uno de sus hidratos, formas cristalinas y sales de adición de un ácido farmacéuticamente aceptable.

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 el perindopril o uno de sus hidratos, formas cristalinas y sales de adición de una base farmacéuticamente aceptable, y más particularmente sus sales de arginina o de *ter*-butilamina.

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 agente inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina, en combinación con uno o varios excipientes farmacéuticamente aceptables.

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 hidrocioruro, y de un agente inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina o uno de sus hidratos, formas cristalinas y sales de adición de un ácido farmacéuticamente aceptable, en combinación con uno o varios excipientes farmacéuticamente aceptables.

Preferiblemente, 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 hidrocioruro, y de un agente inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina que es el perindopril o uno de sus hidratos, formas cristalinas y sales de adición de una base farmacéuticamente aceptable y más particularmente sus sales de arginina o de *ter*-butilamina, en combinación con uno o varios excipientes farmacéuticamente aceptables.

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

81
71

Además del inhibidor selectivo y específico de la corriente sinusal I, y del compuesto inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina, 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.

- A título de ejemplo y de manera no limitativa, se pueden citar:
- para los diluyentes: lactosa, dextrosa, sacarosa, manitol, sorbitol, celulosa, glicerina,
 - para los lubricantes: sílice, talco, ácido esteárico y sus sales de magnesio y de calcio, polietilenglicol,
 - para los aglutinantes: silicato de aluminio y de magnesio, almidón, gelatina, goma tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio y polivinilpirrolidona,
 - para los desintegrantes: agar, ácido algínico y su sal de sodio, las mezclas efervescentes.

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 10 a 15 mg al día y de manera aún más preferida de 5 a 15 mg al día. La dosis del agente inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina podrá ser menor que la utilizada cuando se administra solo.

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 7,5 mg de Ivabradina y 2 mg de perindopril:

Ivabradina, hidrocloreuro	7,5 g
Perindopril, tero-butilemina	2 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

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

6

82
72

Ejemplo 1

Constituyentes	Cantidad (mg)
ivabradina	10
perindopril, sal de tero-butilamina	4

Ejemplo 2

Constituyentes	Cantidad (mg)
ivabradina	10
perindopril, sal de tero-butilamina	8

Ejemplo 3

Constituyentes	Cantidad (mg)
ivabradina	15
perindopril, sal de tero-butilamina	4

Ejemplo 4

Constituyentes	Cantidad (mg)
ivabradina	15
perindopril, sal de tero-butilamina	8

5 Ejemplo 5

Constituyentes	Cantidad (mg)
ivabradina	10
perindopril, sal de arginina	8

Ejemplo 6

Constituyentes	Cantidad (mg)
ivabradina	10
perindopril, sal de arginina	10

Ejemplo 7

Constituyentes	Cantidad (mg)
ivabradina	15
perindopril, sal de arginina	5

Ejemplo 8

Constituyentes	Cantidad (mg)
ivabradina	15
perindopril, sal de arginina	10

10

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

23
73

En las poblaciones de riesgo que corresponden a los pacientes ancianos de más de 75 años, la dosis crítica inicial administrada por vía oral es de 5 mg de Ivabradina y 2 mg de perindopril como sal de tere-butilemina o de 5 mg de Ivabradina y 2,5 mg de perindopril como sal de arginina cada 24 horas bajo la forma de un comprimido.

Estudio clínico nº 1:

Se ha realizado un estudio clínico en 8 pacientes que presentan una hipertensión arterial que estaban siendo tratados con un inhibidor de la enzima de conversión (perindopril n =3, ramipril n = 1, enalapril n= 1, lisinopril n= 1, fosinopril n =1) y una insuficiencia cardíaca de ligera a moderada de clase 1 o 2 según la clasificación NYHA. Estos pacientes han recibido Ivabradina a la dosis de 7,5 mg 2 veces al día para 7 de ellos y 5 mg 2 veces al día para 1 de ellos. Después de 2 meses de tratamiento, duración reconocida como suficiente para esperar el efecto máximo de los dos tratamientos, las tensiones arteriales sistólicas y diastólicas medias en decúbito han bajado 7,5 mm de Hg y 7,3 mm de Hg respectivamente.

Además si se consideran los pacientes que a la inclusión en este estudio tenían una tensión arterial que no estaba bien controlada con el inhibidor de la enzima de conversión, es decir aquellos que todavía tenían una tensión arterial sistólica ≥ 140 mm de Hg y/o una tensión arterial diastólica ≥ 90 mm de Hg. la bajada de la tensión arterial en este grupo ha sido de 10 mm de Hg para la tensión arterial sistólica y de 8 mm de Hg para la tensión arterial diastólica.

Tabla 1:

Evolución de la tensión arterial en decúbito supino a la inclusión en el estudio y después de 2 meses de tratamiento con un IEC e Ivabradina

	Inclusión	2 meses
PAS (mm de Hg)	149,5	141,6
PAD (mm de Hg)	81,7	74,4

PAS = Tensión arterial sistólica en decúbito supino
PAD = Tensión arterial diastólica en decúbito supino

84
74

Tabla 2:

Evolución de la tensión arterial en decúbito supino a la inclusión en el estudio y después de 2 meses de tratamiento en los pacientes que presentaban una tensión arterial no controlada a la entrada en el ensayo

	Inclusión	2 meses
PAS (mm de Hg)	159	149
PAD (mm de Hg)	85	77

PAS = Tensión arterial sistólica en decúbito supino
PAD = Tensión arterial diastólica en decúbito supino

Se ha observado pues una bajada sustancial de la tensión arterial cuando se ha añadido ivabradina a un inhibidor de la enzima de conversión. Esta bajada de la tensión arterial no se esperaba pues con la ivabradina la bajada media que se ha visto en los ensayos clínicos es en general del orden de 1 a 2 mm de Hg para la tensión arterial diastólica y más bien un ligero aumento de la tensión arterial sistólica del orden de 1 mm de Hg. Esta bajada es importante porque se sabe que una bajada de 4 a 5 mm de Hg en los pacientes hipertensos disminuye de forma muy importante (30 %) la presentación de accidentes cardíacos y neurológicos.

Estudio clínico nº 2:

Se ha realizado un estudio clínico complementario en pacientes que presentan una hipertensión arterial así como una insuficiencia cardíaca grave de clase 3 según la clasificación NYHA que corresponde a una cardiopatía que arrastra una limitación marcada de la actividad física sin molestias en reposo. Los pacientes han sido tratados durante un período de 6 semanas, duración reconocida como suficiente para observar claramente el efecto de los tratamientos. Estos pacientes han recibido por administración oral el siguiente tratamiento:

- ivabradina a la dosis de 2,5 mg 2 veces al día durante 2 semanas; después
- durante las 2 semanas siguientes, ivabradina a la dosis de 5 mg 2 veces al día con la excepción de los pacientes que presentan una intolerancia al producto, tal como una bradicardia excesiva o una sintomatología clínica asociada a una bradicardia marcada; después
- durante las 2 últimas semanas, ivabradina a la dosis de 7,5 mg 2 veces al día salvo para los pacientes que presentan una intolerancia al producto, tal como una bradicardia excesiva o una sintomatología clínica asociada a una bradicardia marcada.

85
25

40 pacientes ya tratados con un inhibidor de la enzima de conversi3n tal como perindopril, ramipril, enalapril, lisinopril o fosinopril han recibido el tratamiento acabado de describir. Las tensiones arteriales sist3licas y diast3licas medias en dec3bito han bajado respectivamente 2,5 mm de Hg y 3,8 mm de Hg.

5

Tabla 3:

Evoluci3n de la tensi3n arterial en dec3bito supino a la inclusi3n en el estudio y despu3s de 6 semanas de tratamiento con un IEC e ivabradina

	Inclusi3n	6 semanas
PAS (mm de Hg)	126,3	123,8
PAD (mm de Hg)	78,4	74,6

PAS = Tensi3n arterial sist3lica en dec3bito supino
PAD = Tensi3n arterial diast3lica en dec3bito supino

10

Adem3s, 11 pacientes que a la inclusi3n en este estudio ten3an una tensi3n arterial que no estaba bien controlada con el inhibidor de la enzima de conversi3n, es decir aquellos que todav3a ten3an una tensi3n arterial sist3lica $\geq$ 140 mm de Hg y/o una tensi3n arterial diast3lica $\geq$ 90 mm de Hg, han recibido el tratamiento acabado de describir. La bajada de la tensi3n arterial observada en este grupo ha sido de 10,7 mm de Hg para la tensi3n arterial sist3lica y de 8,6 mm de Hg para la tensi3n arterial diast3lica.

15

Tabla 4:

Evoluci3n de la tensi3n arterial en dec3bito supino a la inclusi3n en el estudio y despu3s de 6 semanas de tratamiento con un IEC e ivabradina, en los pacientes que presentan una tensi3n arterial no controlada a la inclusi3n en el estudio

	Inclusi3n	6 semanas
PAS (mm de Hg)	142,1	131,4
PAD (mm de Hg)	87,4	78,8

PAS = Tensi3n arterial sist3lica en dec3bito supino
PAD = Tensi3n arterial diast3lica en dec3bito supino

25

Un grupo de 8 pacientes ya tratados con perindopril como inhibidor espec3fico de la enzima de conversi3n, han recibido el tratamiento acabado de describir. Se ha observado una bajada significativa de la tensi3n arterial despu3s de 6 semanas de tratamiento, es decir una bajada de 17,5 mm de Hg para la tensi3n arterial sist3lica y de 7,7 mm de Hg para la tensi3n arterial diast3lica. Conforme a las conclusiones del estudio cl3nico precedente, esta bajada de la tensi3n arterial sist3lica y diast3lica se

30

80
76

considera muy importante porque se sabe que una bajada de 4 a 5 mm de Hg en los pacientes hipertensos disminuye de forma muy importante (30 %) la presentación de accidentes cardiacos y neurológicos.

Tabla 8:

5 *Evolución de la tensión arterial en decúbito supino a la inclusión en el estudio y después de 6 semanas de tratamiento con perindopril e ivabradina*

	Inclusión	6 semanas
PAS (mm de Hg)	127	109,5
PAD (mm de Hg)	77,5	69,8

PAS = Tensión arterial sistólica en decúbito supino
PAD = Tensión arterial diastólica en decúbito supino

87
X**REVINDICACIONES**

1. Asociación de un inhibidor selectivo y específico de la corriente sinusal I₁ y de un agente inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina.
- 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-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 I₁ es el hidrocloreuro de ivabradina, o uno de sus hidratos o formas cristalinas.
4. La asociación según la reivindicación 1, en la que el agente inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina es el perindopril, o uno de sus hidratos, formas cristalinas o sales de adición de una base farmacéuticamente aceptable.
- 15 5. La asociación según la reivindicación 1, en la que el agente inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina es el perindopril, en forma de sal de terc-butilamina o de arginina, o uno de sus hidratos o formas cristalinas.
6. 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 uno de sus hidratos o formas cristalinas, y el agente inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina, es el perindopril, en forma de sal de terc-butilamina o de arginina, o uno de sus hidratos o formas cristalinas.
- 20 7. Composiciones farmacéuticas que contienen como principio activo un inhibidor selectivo y específico de la corriente sinusal I₁ en asociación con un agente inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina según una de las reivindicaciones 1 a 6, solos o en combinación con uno o varios excipientes farmacéuticamente aceptables.
- 25 8. Las composiciones farmacéuticas según la reivindicación 7, que contienen como principio activo el hidrocloreuro de ivabradina, o uno de sus hidratos o formas cristalinas y el perindopril, en forma de sal de terc-butilamina o de arginina, o uno de sus hidratos o formas cristalinas.
- 30 9. Las composiciones farmacéuticas según una de las reivindicaciones 7 u 8, útiles para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la hipertensión arterial.
- 35

12

10. La utilización de una asociación según una de las reivindicaciones 1 a 6, para la obtención de composiciones farmacéuticas destinadas al tratamiento de la hipertensión arterial.

13

SA
79

5

RESUMEN

10

**NUEVA ASOCIACIÓN DE UN INHIBIDOR DE LA CORRIENTE SINUSAL I, Y DE UN
INHIBIDOR DE LA ENZIMA DE CONVERSIÓN
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 agente inhibidor de la enzima de
conversión de la angiotensina.

25

Medicamentos



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO TEMATICO

PATENTE DE INVENCION ☒ PCT ☐ MODELO DE UTILIDAD ☐ DISEÑO INDUSTRIAL

(21) N° de solicitud: (22) Fecha de solicitud:

(51) Clasificación Internacional:

(71) Solicitante(s)

LES LABORATOIRES SERVIER.

(72) Inventor(es) VIDAL BENATAR

644 JERBOURS- PIGEONNIERE

(74) Agente:

(30) Prioridad

Si

(31) No. Prioridad

05-13006

(32) Fecha

21-12-2005

(33) Pais

FRANCIA

(85) Fecha inicio fase nacional:

(86) Datos relativos a la presentación de la solc. PCT

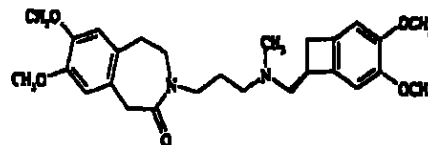
Fecha de presentación de la solicitud:

No. de solicitud PCT/

(87) Publicación Internacional:

Fecha:

No. Publicación : WO



(54) Título: NUEVA ASOCIACIÓN DE UN INHIBIDOR DE LA CORRIENTE SINUSAL IF
Y DE UN INHIBIDOR DE LA ENZIMA DE CONVERSIÓN Y LAS COMPOSICIONES
FARMACÉUTICAS QUE LA CONTIENEN.

(57) Resumen:

CONTINUA AL RESPALDO ...

PATENTE

☒

MODELO DE UTILIDAD

☐

DISEÑO INDUSTRIAL

☐

SOLICITANTE. RAZÓN SOCIAL O APELLIDOS Y NOMBRES LES LABORATOIRES GERNIER.

DOMICILIO 12 PLACE DE LA DEFENSE. 92415 COULENDIE CEDEX, FRANCE

APODERADO JUAN MANUEL BEZANO CASTILLO

TÍTULO MECANISMO DE UN INHIBIDOR DE LA CORRIENTE SWITAL DE UN INHIBIDOR DE LA ENZIMA...

CLASIFICACIÓN

EXPEDIENTE N.º

FECHA DE SOLICITUD

20-DIC-2006

ROLLO MICROFILM

CERTIFICADO N.º

FECHA DE CONCESIÓN

VIGENCIA DESDE

HASTA

PROBEGA

CAMINO DE NOMBRE

TRASPASO A

INVENTOR (ES)

1. VIDAL BENATAR 2. GUY LEZEDOUIS - PIGEONNIERE

OTROS

62 92

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-127403-00000-0000
Fec: 2006-12-20 14:04:57 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra. 2 PATENTES
Ere: 1 REGDEPOSITO
Act 411 PRESENTACION Folios: 95

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 97,462
FECHA : DICIEMBRE 20 DE 2006

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
ALEXANDER BARRETO	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	34351846	19/12/2006	1,779,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. HISTORICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	7 TRAMITE DE SOL. DE DISEÑOS INDUS	463,000.00
	TOTAL :	463,000.00

SON: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

3

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-127403- -00000-0000
Fecha: 2006-12-20 14:04:57 Dep. 3020 NUECREACIONES
Ita. 2 PATENTES
Nro: 1 REDEPOSITO
Nro 411 PRESENTACION Folios: 93

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 806176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 97,463
FECHA : DICIEMBRE 20 DE 2006

PRIORIDAD.

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
ALEXANDER BARRETO	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	030-00110-6	34336846	19/12/2006	1,779,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	
	82 INVOCACION DE UNA PRIORIDAD EN NU	139,000.00
	TOTAL :	139,000.

SON: 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 []

FLB
Firma Responsable

Fecha 20 Dic. 08

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