



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 356 660**

51 Int. Cl.:  
**A61K 31/55** (2006.01)  
**A61K 31/422** (2006.01)  
**A61P 9/10** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06291991 .5**  
96 Fecha de presentación : **20.12.2006**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1800683**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **27.06.2007**

54 Título: **Nueva asociación de un inhibidor de corriente sinusal I<sub>f</sub> y de un inhibidor cálcico así como composiciones farmacéuticas que la contienen.**

30 Prioridad: **21.12.2005 FR 05 13008**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**12.04.2011**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**12.04.2011**

73 Titular/es: **LES LABORATOIRES SERVIER**  
**12, place de la Défense**  
**92415 Courbevoie Cédex, FR**

72 Inventor/es: **Benatar, Vidal y**  
**Lerebours-Pigeonniere, Guy**

74 Agente: **Aznárez Urbieto, Pablo**

ES 2 356 660 T3

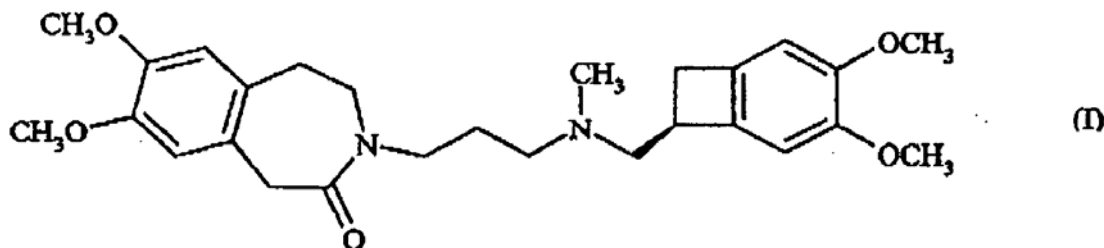
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

**Nueva asociación de un inhibidor de corriente sinusal I<sub>f</sub> y de un inhibidor cálcico así como composiciones farmacéuticas que la contienen**

La presente invención se refiere a una nueva composición farmacéutica que comprende un  
5 inhibidor selectivo y específico de la corriente sinusal I<sub>f</sub> y de un inhibidor cálcico.

En particular, la presente invención se refiere a una nueva composición que comprende un inhibidor selectivo y específico de la corriente sinusal I<sub>f</sub>, que es 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 fórmula (I):



10

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

Los inhibidores selectivos y específicos de la corriente sinusal I<sub>f</sub> y en particular la ivabradina, así como sus hidratos, formas cristalinas y sus sales de adición de un ácido farmacéuticamente aceptable, especialmente su clorhidrato, poseen propiedades farmacológicas y terapéuticas muy interesantes, en especial propiedades cronotropas negativas (reducción de la frecuencia cardiaca), que hacen que estos compuestos sean útiles en el tratamiento o la prevención de distintos estados clínicos de isquemia miocárdica, tales como angina de pecho, infarto de miocardio y trastornos del ritmo asociados, así como en distintas patologías que incluyen trastornos del ritmo, en particular supraventricular, y en la insuficiencia cardíaca.

15

20

La preparación y utilización en terapéutica de la ivabradina y de sus sales de adición de un ácido farmacéuticamente aceptable, y en particular de su clorhidrato, han sido descritas en la patente europea EP 0 534 859.

La solicitante ha descubierto ahora que, sorprendentemente, los inhibidores selectivos y específicos de la corriente sinusal I<sub>f</sub> y en particular la ivabradina, o 3-{3-[[[(7S)-3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il]metil]-(metil)amino]propil}-7,8-dimetoxi-1,3,4,5-tetrahidro-2H-3-benzazepin-2-ona, utilizados en asociación con un inhibidor cálcico, y en particular un inhibidor cálcico de la clase de las dihidropiridinas, tienen propiedades realmente interesantes que permiten su utilización en asociación en el tratamiento del angor.

25

Los inhibidores cálcicos son moléculas cuya principal propiedad es bloquear la permeabilidad al calcio de ciertos canales de la membrana celular. Impiden la abertura de los poros de los canales voltaje-dependientes. Se oponen así a la penetración del calcio en las fibras musculares lisas de los vasos. Disminuyen el nivel de calcio libre intracelular, lo que resulta en la reducción del tono de los músculos lisos de los vasos periféricos y coronarios. Así, estos compuestos, y en particular aquellos que pertenecen a la clase de las dihidropiridinas, están especialmente indicados en el tratamiento del angor, ya que disminuyen el retorno venoso, aliviando así el trabajo del ventrículo izquierdo, y, por una parte, reduciendo el consumo miocárdico de oxígeno, y mejorando el flujo sanguíneo coronario gracias a su acción vasodilatadora en las grandes arterias epicárdicas por otra. Una de las consecuencias del efecto vasodilatador periférico de las dihidropiridinas es el hecho de ocasionar una taquicardia refleja que puede persistir en pacientes tratados por angina de pecho. Se conoce la fuerte relación existente entre el aumento de la frecuencia cardíaca y la mortalidad cardiovascular en el coronario. A ello se une el posible riesgo de incremento de la mortalidad cardiovascular y de infarto de miocardio observados con las dihidropiridinas.

35

40

Los efectos no deseados más frecuentes encontrados con las dihidropiridinas son taquicardias, palpitaciones, cefaleas, edemas de los miembros inferiores dosis-dependientes. Por tanto, existe una necesidad real de nuevos tratamientos que permitan beneficiarse de los efectos positivos de estos compuestos aumentando al mismo tiempo su margen de seguridad, particularmente cardiovascular. La publicación de Lopez-Bescos y col. (Eur. Heart J., vol. 25, 2004) describe un estudio "on top of"

45

consistente en administrar ivabradina a pacientes ya tratados y estabilizados por patología de angina de pecho, lo que sólo permite evaluar la seguridad y la eficacia de la ivabradina sola.

5 La solicitante ha descubierto ahora que, sorprendentemente, los inhibidores selectivos y específicos de la corriente sinusal I<sub>f</sub> y en particular la ivabradina no sólo eran capaces de potenciar los efectos de los inhibidores cálcicos, especialmente los que pertenecen a la clase de las dihidropiridinas, sino que han demostrado además una excelente capacidad para mejorar el perfil de seguridad de estos antagonistas cálcicos, en particular los efectos cardíacos, edemas de los miembros inferiores y cefaleas no deseados. Este doble efecto permite plantearse la utilización de la composición según la invención en el tratamiento del angor con una mayor seguridad.

10 Los inhibidores selectivos y específicos de la corriente sinusal I<sub>f</sub> en la composición según la invención son especialmente ivabradina, zatebradina y cilobradina, así como sus hidratos, formas cristalinas y sales de adición de un ácido o una base farmacéuticamente aceptables.

15 En especial, los inhibidores cálcicos de la composición según la invención son aquellos que pertenecen a la clase de las dihidropiridinas. A título no limitativo, los inhibidores cálcicos de la composición según la invención son: amlodipina, nifedipina, felodipina y sus hidratos, formas cristalinas y sales de adición de un ácido o una base farmacéuticamente aceptables, y especialmente su besilato o maleato.

20 En particular, la invención se refiere a una composición que comprende ivabradina o uno de sus hidratos, formas cristalinas y sales de adición de un ácido farmacéuticamente aceptable, especialmente su clorhidrato, así como un inhibidor cálcico o uno de sus hidratos, formas cristalinas y sales de adición de un ácido farmacéuticamente aceptable.

25 De forma especialmente preferente, la invención se refiere a una composición que comprende ivabradina o uno de sus hidratos, formas cristalinas y sales de adición de un ácido farmacéuticamente aceptable, especialmente su clorhidrato, y amlodipina o uno de sus hidratos, formas cristalinas y sales de adición de un ácido farmacéuticamente aceptable, especialmente su besilato o maleato.

Entre las composiciones farmacéuticas según la invención, se pueden mencionar en particular aquellas que convienen para la administración oral, parenteral, nasal, comprimidos simples o en grageas, comprimidos sublinguales, cápsulas, tabletas, supositorios, cremas, pomadas, geles dérmicos, etc., así como aquellas composiciones farmacéuticas de liberación programada, retardada, prolongada o diferida.

30 Además del inhibidor selectivo y específico de la corriente sinusal I<sub>f</sub> y del inhibidor cálcico, las composiciones farmacéuticas según la invención contienen uno o más excipientes o vehículos seleccionados de entre diluyentes, lubricantes, ligantes, desintegrantes, absorbentes, colorantes, edulcorantes, etc.

A modo de ejemplo y de forma no limitativa, se pueden mencionar:

- 35
- *como diluyentes*: lactosa, dextrosa, sacarosa, manitol, sorbitol, celulosa, glicerina,
  - *como lubricantes*: sílice, talco, ácido esteárico y sus sales de magnesio y de calcio, polietilenglicol,
  - *como ligantes*: silicato de aluminio y de magnesio, almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica y polivinilpirrolidona,
- 40
- *como desintegrantes*: agar, ácido algínico y su sal de sodio, 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 de los tratamientos eventualmente asociados y oscila entre 1 y 500 mg de ivabradina cada 24 horas, en particular entre 15 y 20 mg al día y en especial entre 5 y 15 mg al día. La dosis de inhibidor cálcico podrá ser menor que la que se utiliza cuando se administra solo.

45 Los siguientes ejemplos ilustran la invención y no la limitan en modo alguno.

**Composiciones farmacéuticas:**

**Fórmula de preparación para 1.000 comprimidos dosificados con 10 mg de ivabradina y 5 mg de amlodipina**

50	Ivabradina, clorhidrato	10 g
	Amlodipina, besilato	5 g
	Lactosa, monohidrato	62 g

	Estearato de magnesio	1,3 g
	Povidona	9 g
	Sílice coloidal anhidra	0,3 g
	Celulosa sodio glicolato	30 g
5	Ácido esteárico	2,6 g

Se dan a continuación, a título no limitativo, otros ejemplos de composiciones farmacéuticas según la invención:

**Ejemplo 1**

Constituyentes	Cantidad (mg)
ivabradina	10
amlodipina	5

10 **Ejemplo 2**

Constituyentes	Cantidad (mg)
ivabradina	15
amlodipina	5

**Ejemplo 3**

Constituyentes	Cantidad (mg)
ivabradina	10
amlodipina	10

**Ejemplo 4**

Constituyentes	Cantidad (mg)
ivabradina	15
amlodipina	10

15 La posología para las composiciones farmacéuticas descritas más arriba consiste en una administración vía oral de un comprimido cada 24 horas.

En las poblaciones de riesgo, que corresponden a pacientes hipertensos con más de 75 años de edad, la dosis crítica inicial administrada vía oral es de 5 mg de ivabradina y 5 mg de amlodipina cada 24 horas en forma de un comprimido.

20 **Estudio clínico**

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

**Tabla 1**

**Evolución del número de crisis anginosas en pacientes que reciben dihidropiridinas a inclusión y que han recibido ivabradina durante 1 año**

**Número de crisis de angor de pecho (por semana)**

	<b>A inclusión</b>	<b>Después del tratamiento</b>	<b>%</b>
<b>Estudio 019:</b> n = 27	1,9 ± 2,8	0,7 ± 1,3	-61,4
<b>Estudio 021:</b> n = 114	2,2 ± 3,4	0,9 ± 2,9	-58,9
n = número de pacientes			

5

Por otro lado, sorprendentemente la asociación de ivabradina a la amlodipina ha generado una mejora del perfil de seguridad y de aceptabilidad de la amlodipina. En efecto, en el marco del desarrollo clínico de la ivabradina en el tratamiento de la angina de pecho, se realizaron estudios sobre la aceptabilidad de la ivabradina en comparación con la amlodipina en monoterapia o en asociación con ivabradina. Los resultados muestran que, cuando se asocia la ivabradina a la amlodipina, la seguridad de empleo, en particular cardíaca, de ésta aumenta:

10

**Tabla 2**

**Eventos no deseados en pacientes coronarios tratados con amlodipina sola o con la asociación de amlodipina + ivabradina por cada 100 pacientes por año de exposición**

	<b>Ivabradina + antagonistas cálcicos, n = 686 pacientes/año: 262,6</b>	<b>Amlodipina sola, n = 441 pacientes/año: 94,8</b>
<b>Eventos indeseables cardíacos</b>	<b>40,0</b>	<b>58,0</b>
- Arritmias cardíacas	28,6	35,9
- Angor inestable	2,3	5,3
Infarto de miocardio	1,9	3,2
- Agravación de la enfermedad coronaria	0,4	2,1
- Palpitaciones	1,1	3,1
<b>Edemas de los miembros inferiores</b>	<b>22,9</b>	<b>33,5</b>
<b>Cefaleas</b>	<b>3,8</b>	<b>9,5</b>
n = número de pacientes		

15

Aparece claramente un coeficiente más débil de eventos no deseados cuando se añade ivabradina a la amlodipina, particularmente para los eventos cardíacos de tipo arritmias cardíacas y eventos isquémicos coronarios (angor inestable, infarto de miocardio y agravación de la enfermedad coronaria). Es importante observar que la incidencia de los edemas de los miembros inferiores, que representan para la amlodipina el efecto no deseado más frecuente y la causa de interrupción del tratamiento en aproximadamente un 10% de los casos, disminuye de forma muy notable cuando se añade ivabradina, igualmente ocurre en el caso de las cefaleas.

20

## REIVINDICACIONES

1. Composición farmacéutica que comprende un inhibidor selectivo y específico de la corriente sinusal y un inhibidor cálcico.
- 5 2. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, caracterizada porque el inhibidor selectivo y específico de la corriente sinusal I<sub>f</sub> es ivabradina, o 3-{3-[[{(7S)-3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il]-metil}(metil)amino]propil}-7,8-dimetoxi-1,3,4,5-tetrahidro-2H-3-benzazepin-2-ona, o uno de sus hidratos, formas cristalinas o sales de adición de un ácido farmacéuticamente aceptable.
- 10 3. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, caracterizada porque el inhibidor selectivo y específico de la corriente sinusal I<sub>f</sub> es 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, clorhidrato, o uno de sus hidratos o formas cristalinas.
4. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, caracterizada porque el inhibidor cálcico pertenece a la clase de las dihidropiridinas.
- 15 5. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, caracterizada porque el inhibidor cálcico es amlodipina o uno de sus hidratos, formas cristalinas o sales de adición de un ácido farmacéuticamente aceptable.
6. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, caracterizada porque el inhibidor cálcico es besilato de amlodipina o uno de sus hidratos o formas cristalinas.
- 20 7. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, que contiene ivabradina o uno de sus hidratos, formas cristalinas o sales de adición de un ácido farmacéuticamente aceptable y amlodipina o uno de sus hidratos, formas cristalinas o sales de adición de un ácido farmacéuticamente aceptable.
- 25 8. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, que contiene clorhidrato de ivabradina o uno de sus hidratos o formas cristalinas y besilato de amlodipina o uno de sus hidratos o formas cristalinas.
9. Composiciones farmacéuticas según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, que comprenden uno o varios excipientes farmacéuticos aceptables.
- 30 10. Utilización de una composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para la obtención de composiciones farmacéuticas destinadas al tratamiento del angor.
11. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para su utilización en el tratamiento del angor.