



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 366 570**

51 Int. Cl.:
A61K 31/4045 (2006.01)
A61K 31/55 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61P 9/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06291993 .1**
96 Fecha de presentación : **20.12.2006**
97 Número de publicación de la solicitud: **1800678**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **27.06.2007**

54 Título: **Asociación de un inhibidor de la corriente I_f sinusal y de un inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina.**

30 Prioridad: **21.12.2005 FR 05 13006**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
21.10.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
21.10.2011

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 Urbietta, Pablo**

ES 2 366 570 T3

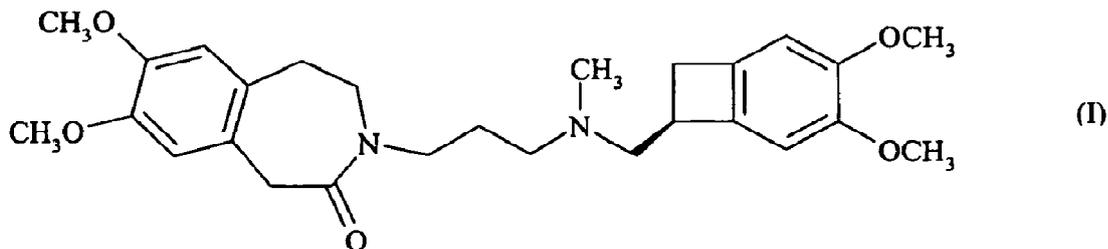
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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

Asociación de un inhibidor de la corriente I_f sinusal y de un inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina

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

5 Más en particular, la presente invención se refiere a una nueva asociación de un inhibidor selectivo y específico de la corriente I_f sinusal, 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 fórmula (I):



10 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.

15 Los inhibidores selectivos y específicos de la corriente I_f sinusal y más particularmente la ivabradina, así como sus hidratos, formas cristalinas y sus sales de adición de un ácido farmacéuticamente aceptable, y más particularmente su clorhidrato, poseen propiedades farmacológicas y terapéuticas muy interesantes, principalmente propiedades cronotropas negativas (reducción de la frecuencia cardíaca), que hacen de estos compuestos útiles en el tratamiento, la prevención y la mejora del pronóstico de diferentes enfermedades cardiovasculares ligadas a la isquemia miocárdica, tales como angina de pecho, infarto de miocardio y trastornos del ritmo asociados, así como en diferentes patologías que provocan trastornos del ritmo, principalmente supraventricular, y en la insuficiencia cardíaca crónica.

20 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 clorhidrato, han sido descritas en la patente europea EP 0 534 859.

El artículo de Albaladejo P. y col. (Journal of Hipertension, septiembre 2004, Volumen 22, número 9, pág. 1739-1745) describe el efecto antihipertensivo de la ivabradina sola administrada vía intravenosa en 4 dosis consecutivas cada 10 minutos en ratones SHR (Spontaneously Hypertensive Rats).

25 La solicitante ha descubierto recientemente que, de forma sorprendente, el inhibidor selectivo y específico de la corriente I_f sinusal 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, utilizado en asociación con un agente inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina, poseía propiedades interesantes que permitían la utilización de esta asociación en el tratamiento de la hipertensión arterial.

30 La hipertensión arterial es una enfermedad silenciosa pero insidiosa; aunque en la mayoría de los casos no presenta ningún trastorno inmediato, se manifiesta —cuando no es tratada— al cabo de 10 a 20 años, con un grave accidente vascular, cardíaco o cerebral. Más allá de un parámetro biológico definido por el no cumplimiento de una norma fijada por expertos, la hipertensión arterial constituye un factor de riesgo principal en las enfermedades cardiovasculares, que representan la primera causa de mortalidad en el último tercio de vida en los países industrializados.

35 Esta “bomba retardada” sanitaria plantea por ello un gran problema de salud pública, teniendo en cuenta su alta frecuencia entre la población general. En el plano terapéutico, las medidas higieno-dietéticas son siempre necesarias. Permiten evitar algunas veces, pero con mayor frecuencia simplemente postergar, la aplicación de un tratamiento medicamentoso. El arsenal medicamentoso es amplio, pero a menudo sigue siendo insuficiente para lograr un control satisfactorio de la tensión arterial.

40 Es sabido que el nivel de tensión arterial (sistólica o diastólica) es un determinante muy importante del riesgo de accidente vascular cerebral o de infarto de miocardio. Numerosos ensayos clínicos han demostrado que la reducción de la tensión arterial disminuía significativamente el riesgo de accidentes cerebrales y cardíacos en hipertensos.

45 Se sabe que la respuesta individual a un tratamiento antihipertensivo es variable y difícilmente previsible. La obtención de un control óptimo de la tensión arterial necesita recurrir a una multiterapia (con medicamentos de mecanismos de acción diferentes) en la mayoría de los pacientes hipertensos.

Se siguen buscando moléculas activas en las formas de hipertensión que resisten a los tratamientos actuales. Por otra parte, igualmente se siguen buscando medicamentos con mayor duración de acción o que tengan menos efectos secundarios clínicos o biológicos.

5 De este modo, la elaboración de nuevos tratamientos alternativos sigue siendo de actualidad y sigue siendo una necesidad.

Un tipo terapéutico ampliamente utilizado en el tratamiento de la hipertensión arterial es el constituido por los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IEC).

10 Los inhibidores de la enzima de conversión constituyen una de las terapias principales del tratamiento de la hipertensión arterial. Actúan principalmente mediante la inhibición de la síntesis de angiotensina II y mediante un bloqueo de la degradación de la bradiquinina.

15 Sus efectos hemodinámicos consisten esencialmente en la disminución de la resistencia periférica total por vasodilatación arterial, lo que provoca una bajada de la tensión arterial sin estimulación simpática ni retención hidrosódica. Son eficaces en todos los tipos de hipertensión arterial. Demostraron que más allá de la baja de la tensión arterial, mejoraban la morbilidad (infarto de miocardio, accidentes vasculares cerebrales) y la mortalidad cardiovascular de hipertensos, diabéticos, enfermos con enfermedades coronarias preexistentes.

En general son bien tolerados, salvo que, en algunos pacientes, se observa la aparición de una tos seca reversible cuando se interrumpe el tratamiento.

20 La solicitante ha descubierto recientemente que, de forma sorprendente, el inhibidor selectivo y específico de la corriente I_f sinusal ivabradina era capaz de potenciar los efectos de los agentes inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina. Este efecto, no previsible por el hecho mismo del tipo terapéutico de los inhibidores selectivos y específicos de la corriente I_f sinusal, permite pensar en la utilización de la asociación según la invención para el tratamiento de la hipertensión arterial y, más en particular, esta potencialización de los efectos permitirá utilizar la asociación según la invención en el tratamiento de pacientes no controlados con las asociaciones terapéuticas clásicas.

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

30 Los IEC preferentes son perindopril, captopril, enalapril, ramipril, lisinopril, benazapril, quinapril y delapril, así como sus hidratos, formas cristalinas y sales de adición de un ácido o una base farmacéuticamente aceptables, y más especialmente perindopril o uno de sus hidratos, formas cristalinas y sales de adición de un ácido o una base farmacéuticamente aceptables, en particular sus sales de *tert*-butilamina o de arginina.

El inhibidor selectivo y específico de la corriente I_f sinusal es ivabradina, así como sus hidratos, formas cristalinas y sales de adición de un ácido farmacéuticamente aceptable.

35 Más en particular, la invención se refiere a la asociación de ivabradina, o uno de sus hidratos, formas cristalinas y sales de adición de un ácido farmacéuticamente aceptable, y en particular su clorhidrato, 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.

40 En concreto, la invención se refiere a la asociación entre ivabradina, o uno de sus hidratos, formas cristalinas y sales de adición de un ácido farmacéuticamente aceptable, y en particular su clorhidrato, y perindopril, o uno de sus hidratos, formas cristalinas y sales de adición de una base farmacéuticamente aceptable, en particular sus sales de arginina o de *tert*-butilamina.

45 Más particularmente, la invención se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen la asociación de un inhibidor selectivo y específico de la corriente I_f sinusal, que es ivabradina, así como sus hidratos, formas cristalinas y sales de adición de un ácido farmacéuticamente aceptable, y en particular su clorhidrato, 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.

50 Preferentemente, la invención se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen la asociación de un inhibidor selectivo y específico de la corriente I_f sinusal que es ivabradina, así como sus hidratos, formas cristalinas y sales de adición de un ácido farmacéuticamente aceptable, y en particular su clorhidrato, y de un agente inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina que es perindopril, o uno de sus hidratos, formas cristalinas y sales de adición de una base farmacéuticamente aceptable, y en particular sus sales de arginina o de *tert*-butilamina, en combinación con uno o varios excipientes farmacéuticamente aceptables.

Entre las composiciones farmacéuticas según la invención, se podrán citar en particular aquellas adecuadas para la administración oral, parenteral, nasal, comprimidos simples o en grageas, comprimidos sublinguales, perlas,

tabletas, supositorios, cremas, pomadas, geles dérmicos, etc., así como compuestos farmacéuticos de liberación programada, retardada, prolongada o diferida.

Además del inhibidor selectivo y específico de la corriente I_f sinusal y el compuesto inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina, las composiciones farmacéuticas según la invención contienen uno o más excipientes o vehículos seleccionados de entre diluyentes, lubricantes, aglutinantes, desintegrantes, absorbentes, colorantes, edulcorantes, etc.

A título de ejemplo y de modo no limitativo, se pueden citar:

- Como diluyentes: lactosa, dextrosa, sacarosa, manitol, sorbitol, celulosa, glicerina,
- Como lubricantes: sílice, talco, ácido esteárico y sus sales de magnesio y de calcio, polietilenglicol,
- 10 • Como aglutinantes: silicato de aluminio y magnesio, almidón, gelatina, goma tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio y polivinilpirrolidona,
- 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 dolencia y de los tratamientos eventualmente asociados y oscila entre 1 y 500 mg de ivabradina cada 24 horas, preferentemente entre 10 y 15 mg por día y en especial entre 5 y 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 ejemplos siguientes ilustran la invención sin por ello limitarla de ningún modo.

Composiciones farmacéuticas:

20 Fórmula de preparación para 1.000 comprimidos dosificados con 7,5 mg de ivabradina y 2 mg de perindopril:

Ivabradina, clorhidrato.....	7,5 g
Perindopril, <i>tert</i> -butilamina.....	2 g
Lactosa monohidrato.....	62 g
Estearato de magnesio.....	1,3 g
25 Povidona.....	9 g
Sílice coloidal anhidra.....	0,3 g
Celulosa sódica glicolato.....	30 g
Acido esteárico.....	2,6 g

30 A continuación se dan otros ejemplos de composiciones farmacéuticas según la invención a título no limitativo:

Ejemplo 1

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

Ejemplo 2

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

Ejemplo 3

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

Ejemplo 4

Constituyentes	Cantidad (mg)
Ivabradina	15
Perindopril, sal de <i>tert</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

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

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

En las poblaciones de riesgo correspondientes a pacientes de más de 75 años de edad, la dosis crítica inicial administrada vía oral es de 5 mg de ivabradina y 2 mg de perindopril, sal de *tert*-butilamina, o de 5 mg de ivabradina y 2,5 mg de perindopril, sal de arginina, cada 24 horas bajo la forma de un comprimido.

Ensayo clínico n°1:

Se realizó un estudio clínico en 8 pacientes que presentaban hipertensión arterial y que habían sido ya tratados con un inhibidor de la enzima de conversión (perindopril n=3, ramipril n=2, enalapril n=1, lisinopril n=1, fosinopril n=1) y con una insuficiencia cardíaca ligera a moderada de tipo 1 o 2 según la clasificación NYHA. Estos pacientes recibieron ivabradina en la dosis de 7,5 mg 2 veces al día para 7 de ellos y de 5 mg 2 veces al día para 1 de ellos. Después de dos meses de tratamiento, duración reconocida como suficiente para alcanzar el efecto máximo de los dos tratamientos, las presiones arteriales sistólicas y diastólicas medias acostadas bajaron a 7,5 mm de Hg y 7,3 mm de Hg respectivamente.

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

Tabla 1 Evolución de la tensión arterial acostada en el ensayo y después de 2 meses de tratamiento con un IEC e ivabradina

	al Inicio	2 meses
PAS (mmHg)	149,5	141,8
PAD (mmHg)	81,7	74,4
PAS: Tensión arterial sistólica acostada; PAD: Tensión arterial diastólica acostada		

Tabla 2 Evolución de la tensión arterial acostada en el ensayo y después de 2 meses de tratamiento en pacientes que presentaban una tensión arterial no controlada al iniciar el ensayo

	al Inicio	2 meses
PAS (mmHg)	159	149
PAD (mmHg)	85	77
PAS: Tensión arterial sistólica acostada; PAD: Tensión arterial diastólica acostada		

Aquí se observa una disminución sustancial de la tensión arterial cuando se ha añadido ivabradina a un inhibidor de la enzima de conversión. Esta bajada de la tensión arterial es inesperada, ya que con la ivabradina la bajada media según los ensayos clínicos es, en general, del orden de 1 a 2 mm de Hg para la tensión arterial diastólica y apenas un ligero aumento de la tensión arterial sistólica del orden de 1 mm de Hg. Esta disminución es importante, ya que se sabe que una bajada de 4 a 5 mmHg en los pacientes hipertensos disminuye considerablemente (30%) los accidentes cardíacos y neurológicos.

Ensayo clínico n°2

Se realizó un estudio clínico complementario en pacientes que presentan hipertensión arterial así como insuficiencia cardíaca severa de clase 3 según la clasificación NYHA, correspondiente a una cardiopatía que provoca una marcada limitación de la actividad física sin molestias en reposo. Los pacientes se trataron durante 6 semanas, periodo de tiempo considerado como suficiente para observar claramente el efecto de los tratamientos. Estos pacientes recibieron vía oral el tratamiento siguiente:

- ivabradina en una dosis de 2,5 mg 2 veces al día durante 2 semanas y
- durante las 2 semanas siguientes, ivabradina en una dosis de 5 mg 2 veces al día, salvo los pacientes que presentan intolerancia al producto, por ejemplo una bradicardia excesiva o una sintomatología clínica asociada a una bradicardia importante; y
- durante las 2 últimas semanas, ivabradina en una dosis de 7,5 mg 2 veces al día, salvo los pacientes que presentan intolerancia al producto, por ejemplo una bradicardia excesiva o una sintomatología clínica asociada a una bradicardia importante.

40 pacientes ya tratados con un inhibidor de la enzima de conversión tal como perindopril, ramipril, enalapril, lisinopril o fosinopril recibieron el tratamiento descrito anteriormente. Las tensiones arteriales sistólicas y diastólicas medias acostadas bajaron respectivamente 2,5 mm de Hg y 3,8 mm de Hg.

5

Tabla 3 Evolución de la tensión arterial acostada en el ensayo y después de 6 semanas de tratamiento con un IEC e ivabradina

	al Inicio	6 semanas
PAS (mmHg)	126,3	123,8
PAD (mmHg)	78,4	74,6
PAS: Tensión arterial sistólica acostada; PAD: Tensión arterial diastólica acostada		

10

Además, 11 pacientes que a la inclusión en este estudio tenían una tensión arterial que no estaba bien controlada con un inhibidor de la enzima de conversión, es decir aquellos que tenían todavía una tensión arterial sistólica ≥ 140 mm de Hg y/o una tensión arterial diastólica ≥ 90 mm de Hg, recibieron el tratamiento descrito anteriormente. La disminución de la tensión arterial observada en este grupo fue 10,7 mmHg para la tensión arterial sistólica y 8,6 mmHg para la tensión arterial diastólica.

Tabla 4 Evolución de la tensión arterial acostada en ensayo y después de 6 semanas de tratamiento con un IEC e ivabradina en pacientes que presentan tensión arterial no controlada en el momento del ensayo

	al Inicio	6 semanas
PAS (mmHg)	142,1	131,4
PAD (mmHg)	87,4	78,8
PAS: Tensión arterial sistólica acostada; PAD: Tensión arterial diastólica acostada		

15

Un grupo de 6 pacientes ya tratados con perindopril como inhibidor específico de la enzima de conversión recibió el tratamiento descrito anteriormente. Se observó una disminución significativa de la tensión arterial después de 6 semanas de tratamiento, es decir una bajada a 17,5 mm de Hg de la tensión arterial sistólica y 7,7 mm de Hg de la tensión arterial diastólica. Conforme a las conclusiones del estudio clínico anterior, esta disminución de la tensión arterial sistólica y diastólica es considerada como muy importante, ya que es sabido que una bajada de 4 a 5 mm de Hg en los pacientes hipertensos disminuye de modo muy significativo (30%) los accidentes cardíacos y neurológicos.

20

Tabla 5 Evolución de la tensión arterial acostada en el ensayo y después de 6 semanas de tratamiento con perindopril e ivabradina

	al Inicio	6 semanas
PAS (mmHg)	127	109,5
PAD (mmHg)	77,5	69,8
PAS: Tensión arterial sistólica acostada; PAD: Tensión arterial diastólica acostada		

REIVINDICACIONES

1. Asociación del inhibidor de la corriente I_f sinusal 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 de uno de sus hidratos, formas cristalinas o sales de adición de un ácido farmacéuticamente aceptable, y de un agente inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina.
5
2. Asociación según la reivindicación 1, caracterizada porque el inhibidor de la corriente I_f sinusal es clorhidrato de ivabradina, ivabradina bajo la forma de uno de sus hidratos o ivabradina bajo la forma de una de sus formas cristalinas.
3. Asociación según la reivindicación 1, caracterizada porque el agente inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina es perindopril o uno de sus hidratos, formas cristalinas o sales de adición de una base farmacéuticamente aceptable.
10
4. Asociación según la reivindicación 1, caracterizada porque el agente inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina es perindopril bajo la forma de sal de *tert*-butilamina, bajo la forma de sal de arginina, bajo la forma de uno de sus hidratos o bajo la forma de una de sus formas cristalinas.
5. Asociación según la reivindicación 1, caracterizada porque el inhibidor de la corriente I_f sinusal es clorhidrato de ivabradina, ivabradina bajo la forma de uno de sus hidratos o ivabradina bajo la forma de una de sus formas cristalinas y el agente inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina es perindopril, bajo la forma de sal de *tert*-butilamina, bajo la forma de sal de arginina o bajo la forma de uno de sus hidratos o bajo la forma de una de sus formas cristalinas.
15
6. Composiciones farmacéuticas que contienen como principio activo el inhibidor de la corriente I_f sinusal 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, en asociación con un agente inhibidor de la enzima de conversión según una de las reivindicaciones 1 a 5, solos o en combinación con uno o varios excipientes farmacéuticamente aceptables.
20
25
7. Composiciones farmacéuticas según la reivindicación 6, caracterizadas porque contienen como principio activo clorhidrato de ivabradina, ivabradina bajo la forma de uno de sus hidratos o ivabradina bajo la forma de una de sus formas cristalinas y perindopril bajo la forma de sal de *tert*-butilamina, bajo la forma de sal de arginina, bajo la forma de uno de sus hidratos o bajo la forma de una de sus formas cristalinas.
8. Composiciones farmacéuticas según una de las reivindicaciones 6 o 7, útiles para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la hipertensión arterial.
30
9. Utilización de una asociación según una de las reivindicaciones 1 a 5 para la obtención de composiciones farmacéuticas destinadas al tratamiento de la hipertensión arterial.