

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 370 145**

51 Int. Cl.:
A61K 31/55 (2006.01)
A61K 49/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **09290841 .7**
96 Fecha de presentación: **06.11.2009**
97 Número de publicación de la solicitud: **2184065**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **12.05.2010**

54 Título: **IVABRADINA Y SU UTILIZACIÓN EN UN MÉTODO DE DIAGNÓSTICO QUE EMPLEA EL MÉTODO DE ANGIOGRAFÍA CORONARIA POR TOMODENSITOMETRÍA DE MÚLTIPLES CORTES.**

30 Prioridad:
07.11.2008 FR 0806225

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
13.12.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
13.12.2011

73 Titular/es:
**LES LABORATOIRES SERVIER
35, RUE DE VERDUN
92284 SURESNES CEDEX, FR**

72 Inventor/es:
**Lerebours-Pigeonniere, Guy;
Dubost-Brama, Ariane y
Fleurinck, Carmen**

74 Agente: **Aznárez Urbietta, Pablo**

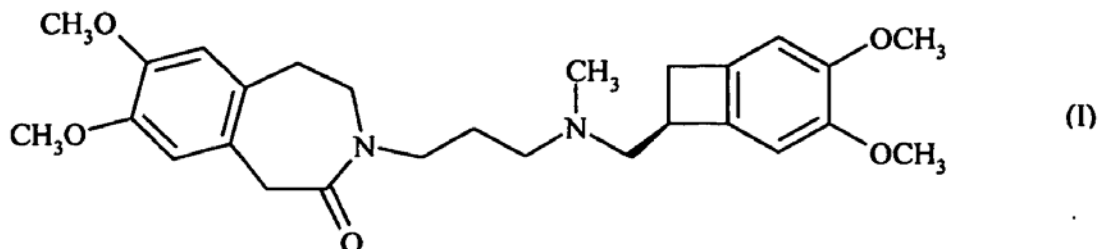
ES 2 370 145 T3

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

Ivabradina y su utilización en un método de diagnóstico que emplea el método de angiografía coronaria por tomografía de múltiples cortes

5 La presente invención se refiere a la utilización de ivabradina, o 3-{3-[[[(7S)-3,4-dimetoxibicyclo[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):



así como de sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable y de los hidratos de dichas sales de adición en un método de diagnóstico que utiliza el método de angiografía coronaria por tomografía de múltiples cortes.

10 La ivabradina, así como sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable, en particular su clorhidrato, así como los hidratos de dichas sales de adición poseen propiedades farmacológicas y terapéuticas muy interesantes. Reducen de forma directa y selectiva la actividad marcapasos cardíaca, lo que les confiere propiedades cronotrópicas negativas (reducción de la frecuencia cardíaca), sin afectar a la presión arterial, lo que permite su enfoque hacia el tratamiento, la prevención y la mejora del pronóstico de distintas enfermedades cardiovasculares asociadas a la isquemia miocárdica, tales como angina de pecho, infarto de miocardio e insuficiencia cardíaca crónica.

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

La solicitante ha descubierto ahora que la ivabradina y sus sales de adición, en particular su clorhidrato, tienen propiedades interesantes que permiten su utilización en un método de diagnóstico que emplea el método de la angiografía coronaria por tomografía de múltiples cortes.

20 La angiografía coronaria por tomografía de múltiples cortes o MSCT-CA (MultiSlice Computed Tomography Coronary Angiography), también llamada MDCT-CA (MultiDetector Computed Tomography Coronary Angiography), es una técnica rápida y no invasiva que permite examinar las arterias coronarias y detectar mediante imágenes una enfermedad coronaria, en particular estrechamientos (estenosis) u obstrucciones en las arterias coronarias, así como evaluar la anatomía y permeabilidad de los vasos y caracterizar las placas ateromatosas a nivel tisular. Este método
25 evita la necesidad de técnicas clásicas de angiografía por cateterismo cardíaco que, por su carácter invasivo, implican ciertos riesgos.

30 En el método de angiografía coronaria por tomografía de múltiples cortes se inyecta un producto de contraste yodado al paciente para opacificar la luz de las arterias coronarias. La adquisición de las imágenes se lleva a cabo después, mediante radiación con rayos X, por medio de un escáner de múltiples detectores (es decir múltiples sensores).

Las arterias coronarias son vasos de pequeño calibre, tortuosos y de rápido movimiento, siendo por ello difícil formar imágenes de las mismas. Por consiguiente, se requiere una alta resolución tanto espacial como temporal para su correcto análisis. Cuántos más detectores, mejor será el resultado.

35 En general, los escáneres de múltiples detectores tienen de 4 a 64 sensores. Los escáneres más modernos están provistos de 64 sensores y, a veces, de una doble fuente de rayos X, lo que aumenta la capacidad de resolución temporal de la técnica.

Por otra parte, debido a los dispositivos de movimiento, la calidad de las imágenes se ve afectada por una alta frecuencia cardíaca.

40 Pannu H. K. y col. (American Journal of Roentgenology, vol. 186, no. 6 Suppl. A, páginas S341-S345) y Shapiro y col. (European Journal of Radiology, vol. 66, páginas 37-41) describen un protocolo de estudio clínico para la administración de metoprolol, un betabloqueante, en pacientes sometidos a angiografía coronaria por tomografía de múltiples cortes para mejorar la calidad de las imágenes obtenidas gracias a una reducción de la frecuencia cardíaca.

5 La solicitante ha descubierto actualmente que la ivabradina es capaz de reducir la frecuencia cardiaca de forma precoz. Esta propiedad permite plantear la utilización de ivabradina en pacientes que se someten a una angiografía coronaria por tomografía de múltiples cortes y que presentan una alta frecuencia cardiaca para mejorar la calidad de las imágenes obtenidas. Además, se podría plantear una reducción de la irradiación debido a esta reducción de la frecuencia cardiaca.

Por tanto, la presente invención se refiere a la utilización de ivabradina, de sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable y de los hidratos de dichas sales, para la obtención de composiciones a utilizar en un procedimiento diagnóstico que emplea el método de la angiografía coronaria por tomografía de múltiples cortes.

10 Las composiciones se encuentran en una forma que es adecuada para la administración vía oral o intravenosa, preferentemente la vía intravenosa.

La posología útil varía según la frecuencia cardiaca en reposo de la persona a examinar y oscila entre 2 y 20 mg por administración.

La administración vía intravenosa se lleva a cabo en forma de bolo o mediante perfusión.

Por bolo se entiende una administración rápida, preferentemente de una duración inferior a 30 segundos.

15 Las composiciones apropiadas para la administración vía intravenosa pueden encontrarse en forma de solución inyectable o de liofilizado a disolver en un disolvente antes de la administración. La solución inyectable es preferentemente una solución salina. La concentración de ivabradina base incluida en la solución inyectable es preferentemente de entre 1 y 5 mg/ml. El porcentaje de principio activo de fórmula (I) en la solución inyectable oscila preferentemente entre el 0,1% y el 0,5% en peso.

20 El porcentaje de principio activo de fórmula (I) en el liofilizado oscila preferentemente entre el 10% y el 50% en peso.

Las composiciones adecuadas para la administración vía oral contienen, además de ivabradina, de una de sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable o de uno de los hidratos de dichas sales de adición, uno o más excipientes o vehículos, tales como diluyentes, lubricantes, ligantes, agentes de desintegración, absorbentes, colorantes y edulcorantes.

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

- *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 magnesio, almidón, gelatina, goma tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio y polivinilpirrolidona (PVP);

30 • *como desintegrantes*: agar, ácido algínico y su sal sódica, mezclas efervescentes.

El porcentaje de principio activo de fórmula (I) en la composición para su administración vía oral oscila preferentemente entre el 3% y el 50% en peso.

Ejemplo 1: Estudio clínico. Efecto de la administración iv de clorhidrato de ivabradina sobre la frecuencia cardiaca en un voluntario sano

35 La frecuencia cardiaca en reposo (en posición tumbada) se mide en T₀. Los sujetos reciben luego un bolo iv de una solución de clorhidrato de ivabradina dosificada en 16 mg de ivabradina base (grupo tratado, n=8) o de placebo (grupo de control, n=2).

La frecuencia cardiaca en reposo (en posición tumbada) se vuelve a medir en T₀ + 30 minutos.

Resultados

40 En los sujetos tratados con ivabradina, la frecuencia cardiaca es inferior al 16% con respecto a la frecuencia cardiaca del grupo de control.

Ejemplo 2: Estudio clínico. Efecto de la administración iv de clorhidrato de ivabradina sobre la frecuencia cardiaca en pacientes sometidos a angiografía coronaria por tomografía de múltiples cortes

45 Los pacientes seleccionados para este estudio tienen una frecuencia cardiaca en reposo igual o superior a 70 bpm. La frecuencia cardiaca en reposo del paciente se mide en T₀.

Los pacientes que tienen una frecuencia cardiaca comprendida entre 70 bpm y 79 bpm reciben un bolo iv de una solución de clorhidrato de ivabradina dosificada en 10 mg de ivabradina base (grupo tratado) o de placebo (grupo de control).

Los pacientes con frecuencia cardiaca igual o superior a 80 bpm reciben un bolo iv de una solución de clorhidrato de ivabradina dosificada en 15 mg de ivabradina base (grupo tratado) o de placebo (grupo de control).

La frecuencia cardiaca en reposo se mide de forma continua después de la inyección del bolo.

Cuando la frecuencia cardiaca es inferior a 65 bpm, el paciente es sometido a la angiografía coronaria.

- 5 Se inyecta al paciente un producto de contraste. A continuación, se lleva a cabo la adquisición de imágenes mediante radiación con rayos X por medio de un escáner de múltiples detectores que tiene al menos 64 sensores.

Ejemplo 3: Solución inyectable dosificada en 10 mg/5 ml

Fórmula de preparación para 1.000 ampollas dosificadas con 10 mg de ivabradina base:

	Clorhidrato de ivabradina	10,78 g
10	Cloruro de sodio	45 g
	Agua inyectable	51

Se mezclan los componentes y la solución resultante se reparte en 1.000 ampollas de 10 ml de capacidad cada una.

Ejemplo 4: Solución inyectable dosificada en 15 mg/7,5 ml

Fórmula de preparación para 1.000 ampollas dosificadas con 15 mg de ivabradina base:

15	Clorhidrato de ivabradina	16,17 g
	Cloruro de sodio	67,5 g
	Agua inyectable	7,51

Se mezclan los componentes y la solución resultante se reparte en 1.000 ampollas de 10 ml de capacidad cada una.

Ejemplo 5: Liofilizado para su administración vía intravenosa

- 20 Se mezclan los componentes del Ejemplo 2, se reparte la solución resultante en 1.000 ampollas de 10 ml de capacidad cada una, son posteriormente liofilizadas.

Ejemplo 6: Composición para la administración vía oral

Fórmula de preparación para 1.000 comprimidos dosificados con 5 mg de ivabradina base:

	Clorhidrato de ivabradina	5,39 g
25	Almidón de maíz	20 g
	Sílice coloidal anhidra	0,2 g
	Manitol	63,91 g
	Povidona (PVP)	10 g
	Estearato de magnesio	0,5 g

30

REIVINDICACIONES

- 5 1. Ivabradina, o 3-{3-[[[(7S)-3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il]-metil](metil)amino]propil}-7,8-dimetoxi-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-ona, sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable o los hidratos de dichas sales, para su utilización en un método de diagnóstico que utiliza el método de angiografía coronaria por tomografía de múltiples cortes.
- 10 2. Composición que contiene ivabradina o 3-{3-[[[(7S)-3,4-dimetoxibiciclo [4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il]metil](metil)amino]propil}-7,8-dimetoxi-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-ona, sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable o los hidratos de dichas sales, en combinación con uno o varios excipientes farmacéuticamente aceptables, para su utilización en un método de diagnóstico que emplea el método de angiografía coronaria por tomografía de múltiples cortes.
3. Composición según la reivindicación 2 para su utilización según la reivindicación 2, caracterizada porque es adecuada para la administración vía intravenosa.
4. Composición según la reivindicación 3 para su utilización según la reivindicación 2, en forma de solución inyectable.
- 15 5. Composición según la reivindicación 2 para su utilización según la reivindicación 2, caracterizada porque es adecuada para la administración vía oral.