

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 421 893**

51 Int. Cl.:

A61K 31/165 (2006.01)

A61K 31/55 (2006.01)

A61P 9/10 (2006.01)

A61P 9/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.02.2009 E 09290099 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.05.2013 EP 2090303**

54 Título: **Asociación de un inhibidor de la corriente if sinusal y de un betabloqueante**

30 Prioridad:

14.02.2008 FR 0800800

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

06.09.2013

73 Titular/es:

**LES LABORATOIRES SERVIER (100.0%)
35, RUE DE VERDUN
92284 SURESNES CEDEX, FR**

72 Inventor/es:

**LEREBOURS, GUY y
CALVET, JEAN-HENRI**

74 Agente/Representante:

AZNÁREZ URBIETA, Pablo

ES 2 421 893 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).

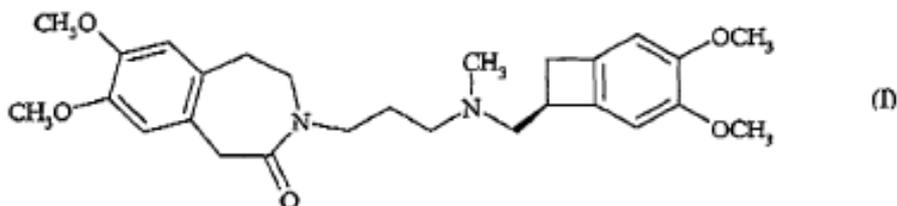
DESCRIPCIÓN

ASOCIACIÓN DE UN INHIBIDOR DE LA CORRIENTE I_f SINUSAL Y DE UN BETABLOQUEANTE

5

La presente invención se refiere a la asociación de ivabradina, como inhibidor de la corriente I_f sinusal, y atenolol o bisoprolol, como betabloqueante o β-bloqueante, así como a las composiciones farmacéuticas que los contienen.

10 Más particularmente, la presente invención se refiere a una asociación fija de un inhibidor de la corriente I_f sinusal, que consiste en 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):



15

y a sus hidratos, formas cristalinas y sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable, y atenolol o bisoprolol, como β-bloqueante.

20 Preferentemente, la presente invención tiene por objeto una asociación entre atenolol o uno de sus hidratos, formas cristalinas o sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable, y clorhidrato de ivabradina o uno de sus hidratos o formas cristalinas como inhibidor de la corriente I_f sinusal.

25 Los inhibidores de la corriente I_f sinusal, y más particularmente la ivabradina así como sus hidratos, formas cristalinas y sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable, y en particular su clorhidrato, tienen propiedades farmacológicas y terapéuticas muy interesantes, en concreto propiedades

cronotrópicas negativas (reducción de la frecuencia cardíaca), que hacen que estos compuestos sean útiles para el tratamiento o la prevención de las diferentes situaciones clínicas de isquemia miocárdica tales como la angina de pecho, el infarto de miocardio o los problemas del ritmo cardíaco a ellos asociados, así como en las diferentes patologías que incluyen los problemas del ritmo cardíaco, en particular supraventriculares, y en la insuficiencia cardíaca.

En la patente europea EP 0534 859 se han descrito la preparación y la utilización en terapéutica de la ivabradina y de sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable, y más particularmente de su clorhidrato.

Los β -bloqueantes o β -bloqueadores son moléculas que inhiben los receptores adrenérgicos β . El efecto de los β -bloqueantes consiste en una disminución de la velocidad del corazón, disminuyendo la pendiente de despolarización, una disminución del trabajo del corazón y una reducción de su necesidad de oxígeno. Por consiguiente, los β -bloqueantes se utilizan en el tratamiento del angor, en particular para prevenir crisis. En apariencia de forma paradójica, los β -bloqueantes se utilizan en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca.

Preferiblemente, los β -bloqueantes según la invención son β -bloqueantes cardioselectivos, es decir, que bloquean preferentemente los receptores β_1 -cardíacos. El carácter cardioselectivo permite disminuir los efectos secundarios, en particular la vasoconstricción periférica y la broncoconstricción.

Los β -bloqueantes cardioselectivos son el atenolol o el bisoprolol.

25

La literatura y los principales investigadores en el dominio de las enfermedades cardiovasculares están generalmente de acuerdo en la dificultad de demostrar la superioridad de las asociaciones β -bloqueantes más otra clase de compuestos antiangor en comparación con respecto a un β -bloqueante, en monoterapia durante el tratamiento del angor estable.

30

La presente invención evidencia sorprendentemente que la ivabradina es capaz de potenciar los efectos del atenolol y el bisoprolol en el aumento de la capacidad de ejercicio. Por lo tanto, este aumento de la capacidad de ejercicio está asociado a una sinergia entre los principios activos, es decir, la ivabradina
5 como inhibidor de la corriente I_f sinusal y el atenolol y el bisoprolol como β-bloqueantes.

En las composiciones farmacéuticas según la invención, las cantidades de inhibidor de la corriente I_f sinusal y de β-bloqueante se adaptan a la naturaleza
10 de estos principios activos y, en consecuencia, sus proporciones relativas son variables en función de dichos principios activos.

Las composiciones farmacéuticas según la invención presentan proporciones comprendidas entre el 1,6% y el 80% de la masa total de los principios activos
15 en el caso del inhibidor de la corriente I_f sinusal y entre el 20% y el 98% de la masa total de los principios activos en el caso del β-bloqueante.

Cuando el inhibidor de la corriente I_f sinusal consiste en ivabradina en forma de sal de clorhidrato y el β-bloqueante es atenolol, los porcentajes preferentes para
20 esta asociación son de alrededor del 25% de ivabradina en forma de sal de clorhidrato frente a 75% de atenolol.

La presente invención se refiere igualmente a las composiciones farmacéuticas que comprenden como principio activo una asociación de ivabradina, como
25 inhibidor de la corriente I_f sinusal, y atenolol y bisoprolol, como β-bloqueante, según el caso en forma de sales farmacéuticamente aceptables, solos o con uno o más vehículos o excipientes inertes, no tóxicos y apropiados.

En las composiciones farmacéuticas según la invención, la fracción másica de principios activos (masa de los principios activos con respecto a la masa total de
30 la composición) oscila preferentemente entre el 5 % y el 50%.

En lo que respecta a los excipientes farmacéuticamente aceptables se pueden mencionar, de forma no limitativa, los aglutinantes, diluyentes, agentes de delitescencia, estabilizadores, conservantes, lubricantes, fragancias, aromatizantes o edulcorantes.

5

Como ejemplos no limitativos se pueden mencionar:

- para los diluyentes: lactosa, dextrosa, sacarosa, manitol, sorbitol, celulosa, glicerina;
- 10 - para los lubricantes; sílice, talco, ácido esteárico y sus sales de magnesio y calcio, polietilenglicol;
- para los aglutinantes: silicato de aluminio y de magnesio, almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio y polivinilpirrolidona.

15

Entre las composiciones farmacéuticas según la invención se seleccionarán en particular las que sean adecuadas para la administración por vía oral, parenteral y principalmente intravenosa, percutánea o transcutánea, nasal, rectal, perlingual, ocular, respiratoria y más específicamente los comprimidos simples o
20 en grageas, los comprimidos sublinguales, las cápsulas duras, los comprimidos bucales, las cápsulas, las tabletas, las preparaciones inyectables, los aerosoles, las gotas oculares o nasales, los supositorios, las cremas, las pomadas o los geles dérmicos.

25 La vía de administración preferente es la vía oral y las composiciones farmacéuticas correspondientes pueden permitir la liberación instantánea o retrasada de los principios activos.

Las composiciones farmacéuticas preferentes son los comprimidos.

30

La posología es adaptable en función de la naturaleza y la gravedad de la enfermedad, de la vía de administración y de la edad y peso del paciente. En las

composiciones según la invención, dicha posología oscila entre 25 y 150 mg en el caso del β -bloqueante y entre 2,5 y 30 mg del inhibidor de la corriente If sinusal en una o varias tomas cada 24 horas. Preferentemente, cuando el inhibidor de la corriente If sinusal consiste en ivabradina, la dosis a administrar oscila entre 5 y 7,5 mg dos veces al día (b.i.d.). Cuando el β -bloqueante consiste en atenolol, la dosis diaria es preferiblemente de 50 mg en una toma.

Por último, las composiciones farmacéuticas según la invención son útiles para la fabricación de medicamentos destinados al tratamiento de la angina de pecho, la isquemia y la insuficiencia cardíaca.

Los siguientes ejemplos de composiciones se dan de forma no limitativa.

Comprimidos de ivabradina / atenolol:

15

Ejemplo 1:

Constituyentes	Cantidad (mg)
Ivabradina, clorhidrato	5
Atenolol	50
Sílice coloidal hidrófoba	0,4
Almidón	6
Estearato de magnesio	2
Celulosa microcristalina	50
Lactosa	86,6
Para un comprimido terminado de	200

Ejemplo 2:

Constituyentes	Cantidad (mg)
Ivabradina, clorhidrato	7,5
Atenolol	50
Sílice coloidal hidrófoba	0,4

Constituyentes	Cantidad (mg)
Almidón	6
Estearato de magnesio	2
Celulosa microcristalina	50
Lactosa	84,1
Para un comprimido terminado de	200

Estudio clínico:

Los pacientes seleccionados en este estudio clínico son hombres y mujeres de 18 a 75 años que padecen angina de pecho desde hace al menos 3 meses y tratados mediante β -bloqueantes tales como atenolol (50 mg o.d.) o cualquier otro β -bloqueante en una dosis equivalente desde hace al menos 3 meses. A pesar de su tratamiento, estos pacientes presentan una prueba positiva de tolerancia al ejercicio (ETT) y síntomas cotidianos de angina de pecho.

10

Este estudio clínico internacional, en doble ciego y en grupo paralelo, ha sido realizado en 889 pacientes. Los pacientes, que reciben todos atenolol, se dividen de forma aleatoria en dos grupos:

- 15 - el primer grupo recibe, además del β -bloqueante, ivabradina (clorhidrato) en una dosis de 5 mg dos veces al día durante dos meses y después en una dosis de 7,5 mg dos veces al día durante otros dos meses;
- el segundo grupo recibe, además del β -bloqueante, un placebo durante 4 meses.

20

Los pacientes son sometidos a una prueba de tolerancia al ejercicio en cinta rodante (ETT) de acuerdo con el protocolo de Bruce antes de la toma de ivabradina (bajo β -bloqueante solo) y después de 4 meses de tratamiento mediante la asociación de ivabradina y atenolol. Los principales parámetros medidos durante la prueba de esfuerzo son:

25

- La duración total del ejercicio (TED). La TED incluye el tiempo de parada de la cinta, es decir, una duración de aproximadamente 10 segundos a contar a partir de la solicitud de parada del ejercicio por parte del paciente.
- El tiempo en el que el dolor “angina de pecho” obliga al paciente a parar el ejercicio (TLA).
- El tiempo de aparición del dolor “angina de pecho” (TAO).
- El tiempo de aparición en el registro electrocardiográfico de una depresión del segmento ST de 1 mm (TST), que refleja isquemia y correspondiente al signo eléctrico de padecimiento del músculo cardíaco.

10

Estas mediciones se efectúan en los momentos de menor actividad de la asociación de principios activos, es decir 12 ± 1 horas y 24 ± 2 horas después de la toma de los principios activos.

La asociación de ivabradina / β -bloqueante según la invención posibilita una buena aceptabilidad y una buena seguridad de empleo de acuerdo con los datos de la adhesión al tratamiento.

La edad media de los pacientes es de 60 ± 8 años. Al comienzo del estudio, la presión arterial media sistólica / diastólica y la frecuencia cardíaca de los pacientes en reposo presentan respectivamente unos valores medios de $127 \pm 12 / 78 \pm 7$ mmHg y 67 ± 7 latidos por minuto. Después de 4 meses de tratamiento con la mencionada asociación, la frecuencia cardíaca ha disminuido en 9 ± 10 bpm (β -bloqueante + placebo 1 ± 10 bpm).

La siguiente tabla muestra las mejorías medias de los diferentes parámetros medidos durante la prueba de ejercicio sobre cinta rodante entre el valor medido antes del comienzo del tratamiento con ivabradina y al finalizar el período de tratamiento:

	β -bloqueante + ivabradina (n = 441)	β -bloqueante + placebo (n = 434)	Valor de p
TED	24 ± 65	8 ± 64	$p > 0,001$

	β -bloqueante + ivabradina (n = 441)	β -bloqueante + placebo (n = 434)	Valor de p
TAO	49 \pm 83	23 \pm 79	p > 0,001
TLA	26 \pm 66	9 \pm 64	p > 0,001
TST	46 \pm 93	15 \pm 87	p > 0,001

Mejoría de los parámetros (en segundos, media \pm SD)

Este estudio demuestra que la ivabradina es capaz de mejorar la tolerancia al ejercicio de los pacientes que ya reciben una dosis estándar de β -bloqueantes.

- 5 El nivel elevado de adhesión al tratamiento (99% entre los pacientes que reciben la ivabradina) y el bajo porcentaje de percances serios no deseables muestran la aceptabilidad y la seguridad de la asociación de ivabradina más β -bloqueante en comparación con el β -bloqueante en monoterapia.

REIVINDICACIONES

1. Asociación de un inhibidor de la corriente I_f sinusal y de un β -bloqueante, **caracterizada porque** el inhibidor de la corriente I_f sinusal consiste en
5 ivabradina y el β -bloqueante consiste en atenolol o bisoprolol.
2. Asociación según la reivindicación 1, **caracterizada porque** el inhibidor de la corriente I_f sinusal consiste en ivabradina o 3-{3-[[[(7S)-3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il]metil](metil)amino]propil}-7,8-
10 dimetoxi-1,3,4,5-tetrahidro-2H-3-benzazepin-2-ona o uno de sus hidratos, formas cristalinas o sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable.
3. Asociación según una de las reivindicaciones 1 o 2, **caracterizada porque** el inhibidor de la corriente I_f sinusal consiste en clorhidrato de
15 ivabradina o de 3-{3-[[[(7S)-3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il]metil](metil)amino]propil}-7,8-dimetoxi-1,3,4,5-tetrahidro-2H-3-benzazepin-2-ona, o uno de sus hidratos o formas cristalinas.
- 20 4. Asociación según la reivindicación 1, **caracterizada porque** el β -bloqueante consiste en atenolol o uno de sus hidratos, formas cristalinas o sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable.
5. Asociación según la reivindicación 1, **caracterizada porque** contiene
25 ivabradina o uno de sus hidratos, formas cristalinas o sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable, y atenolol o uno de sus hidratos, formas cristalinas o sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable.
- 30 6. Composición farmacéutica que comprende como principio activo una asociación según una de las reivindicaciones 1 a 5, sola o en combinación con uno o varios excipientes farmacéuticamente aceptables.

7. Composición farmacéutica según la reivindicación 6 útil para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la angina de pecho, la isquemia y la insuficiencia cardíaca.
- 5 8. Utilización de una asociación según una de las reivindicaciones 1 a 5 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la angina de pecho, la isquemia y la insuficiencia cardíaca.
- 10 9. Utilización de una composición farmacéutica según una de las reivindicaciones 6 a 7 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la angina de pecho, la isquemia y la insuficiencia cardíaca.