

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 545 343**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/4045** (2006.01)

**A61K 31/55** (2006.01)

**A61K 45/06** (2006.01)

**A61P 9/04** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.06.2011 E 11290269 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.05.2015 EP 2404600**

54 Título: **Utilización de la asociación de un inhibidor de la corriente If sinusal y un inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca con la función sistólica conservada**

30 Prioridad:

**15.06.2010 FR 1002525**

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

**10.09.2015**

73 Titular/es:

**LES LABORATOIRES SERVIER (100.0%)  
35, rue de Verdun  
92284 Suresnes Cedex, FR**

72 Inventor/es:

**THUILLEZ, CHRISTIAN;  
MULDER, PAULUS;  
VILAINE, JEAN-PAUL;  
FRATACCI, MARIE-DOMINIQUE;  
LEREBOURS-PIEGEONNIERE, GUY;  
FELDMANN, LUC y  
ROUSSEL, JÉRÔME**

74 Agente/Representante:

**AZNÁREZ URBIETA, Pablo**

**ES 2 545 343 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).

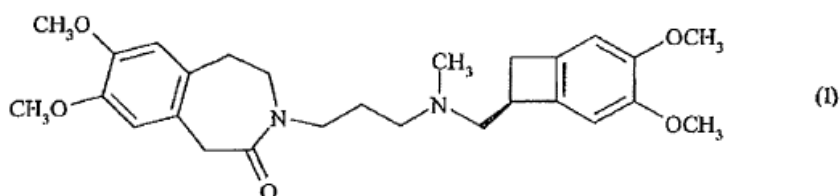
## Descripción

### Utilización de la asociación de un inhibidor de la corriente IZsinusal y un inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca con la función sistólica conservada

5

La presente invención se refiere a la utilización de la asociación de:

- 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)

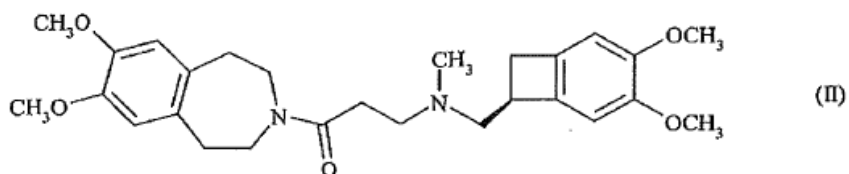


10

y sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable, sus hidratos y formas cristalinas, o

- N-[[[(7S)-3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il]metil]-3-(7,8-dimetoxi-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepin-3-il)-N-metil-3-oxo-1-propanoamina, de fórmula (II)

15



y sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable, sus hidratos y formas cristalinas,

con perindopril o una de sus sales de adición a una base farmacéuticamente aceptable, sus hidratos y formas cristalinas,

20

para la obtención de medicamentos destinados al tratamiento de la insuficiencia cardíaca con función sistólica conservada.

La ivabradina y sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable, más particularmente su clorhidrato, sus hidratos y formas cristalinas, así como la

25

N-[[[(7S)-3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il]metil]-3-(7,8-dimetoxi-

1,2,4,5-tetrahidro-3*H*-3-benzazepin-3-il)-*N*-metil-3-oxo-1-propanoamina y sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable, más particularmente su clorhidrato y fumarato, sus hidratos y formas cristalinas, son inhibidores selectivos y específicos de la corriente I<sub>f</sub> sinusal, con propiedades farmacológicas y terapéuticas muy interesantes, en particular propiedades cronotrópicas negativas (reducción de la frecuencia cardíaca), que hacen que estos compuestos sean útiles en el tratamiento, la prevención y la mejoría del pronóstico de diferentes enfermedades cardiovasculares asociadas a la isquemia miocárdica, como angina de pecho, infarto de miocardio y sus problemas del ritmo cardíaco asociados, así como en diferentes patologías que incluyen problemas del ritmo, en particular supraventricular, e insuficiencia cardíaca crónica.

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

En la patente europea EP 2 036 892 se describe la preparación y la utilización en terapéutica de la *N*-{[(7*S*)-3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il]metil}-3-(7,8-dimetoxi-1,2,4,5-tetrahidro-3*H*-3-benzazepin-3-il)-*N*-metil-3-oxo-1-propanoamina y sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable, en particular su clorhidrato y fumarato.

El perindopril es un inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina.

Los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina son una de las principales clases terapéuticas en el tratamiento de la hipertensión arterial. Actúan principalmente inhibiendo la síntesis de la angiotensina II y bloqueando la degradación de la bradiquinina.

Han mostrado que, más allá de bajar la presión arterial, mejoran la morbilidad (infarto de miocardio, accidentes vasculares cerebrales) y la mortalidad cardiovascular de hipertensos, diabéticos, enfermos con una enfermedad coronaria preexistente. Entre los ácidos farmacéuticamente aceptables se pueden mencionar, de forma no limitativa, los ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfórico, acético, trifluoroacético, láctico, pirúvico, malónico, succínico, glutárico, fumárico, tartárico, maleico, cítrico, ascórbico, oxálico, metanosulfónico, bencenosulfónico, canfórico, pamoico, 1,5-naftalenodisulfónico.

La solicitante ha descubierto que la asociación de

- 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-2*H*-3-benzazepin-2-ona, o
- *N*-{[(7S)-3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il]metil}-3-(7,8-dimetoxi-1,2,4,5-tetrahidro-3*H*-3-benzazepin-3-il)-*N*-metil-3-oxo-1-propanoamina,

5

y perindopril posee propiedades interesantes que permiten su utilización en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca con función sistólica conservada.

La insuficiencia cardíaca por disfunción sistólica del ventrículo izquierdo ya no es la única forma de insuficiencia cardíaca. Cada vez con mayor frecuencia, los

10 pacientes que padecen insuficiencia cardíaca tienen una fracción de eyección superior al 40%. La proporción de insuficiencia cardíaca llamada "diastólica" (o especialmente "con función sistólica conservada") aumenta con la edad. Actualmente es la causa del 30 al 40% de las hospitalizaciones por insuficiencia

15 cardíaca y, después de los 80 años, supera en frecuencia a las de las insuficiencias cardíacas por disfunción sistólica. Las insuficiencias cardíacas diastólicas asocian generalmente una prolongación de la relajación ventricular y una reducción de la distensibilidad de la cámara ventricular izquierda. Las causas

esenciales son cardiopatías isquémicas, hipertensión y la edad avanzada de los pacientes. Los factores de predisposición son la edad, el sexo (mujer), la

20 diabetes, la obesidad y la hipertensión arterial. La remodelación concéntrica del ventrículo izquierdo, con o sin hipertrofia, supone un trastorno constante de la función diastólica. En la mayoría de los casos se encuentra un factor desencadenante en el origen de una presión congestiva. La insuficiencia cardíaca

llamada diastólica aumenta su frecuencia con la edad. Su fisiopatología sigue

25 siendo compleja y merece ser mejor entendida por los médicos.

Actualmente ningún tratamiento ha demostrado ser eficaz para esta patología, cuya mortalidad, del 50% a 4 años, es equivalente a la de la insuficiencia cardíaca sistólica.

La solicitante ha descubierto que la utilización de ivabradina o de *N*-{[(7S)-3,4-

30 dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il]metil}-3-(7,8-dimetoxi-1,2,4,5-tetrahidro-3*H*-3-benzazepin-3-il)-*N*-metil-3-oxo-1-propanoamina y perindopril permite obtener efectos farmacológicos superiores a los observados al utilizar bien ivabradina o *N*-

{[(7S)-3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il]metil}-3-(7,8-dimetoxi-1,2,4,5-

tetrahidro-3*H*-3-benzazepin-3-il)-*N*-metil-3-oxo-1-propanoamina solas, bien

35 perindopril solo. Además, la utilización de ivabradina o de *N*-{[(7S)-3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il]metil}-3-(7,8-dimetoxi-1,2,4,5-tetrahidro-

3*H*-3-benzazepin-3-il)-*N*-metil-3-oxo-1-propanoamina y perindopril permite volver los parámetros fisiológicos observados a valores muy próximos a los normales. Estas observaciones permiten considerar la utilización de ivabradina o de *N*-  
5 {{{(7*S*)-3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il]metil}-3-(7,8-dimetoxi-1,2,4,5-  
tetrahidro-3*H*-3-benzazepin-3-il)-*N*-metil-3-oxo-1-propanoamina y perindopril para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca con función sistólica conservada.

El perindopril se utiliza tal cual o en forma de una de sus sales de adición a un ácido o a una base farmacéuticamente aceptable, y más particularmente sus sales de *terc*-butilamina o arginina, sus hidratos y formas cristalinas.

10 La presente invención se refiere igualmente a las composiciones farmacéuticas que contienen como principios activos:

- ivabradina o uno de sus hidratos, formas cristalinas y sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable, más particularmente su clorhidrato, o *N*-  
15 {{{(7*S*)-3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il]metil}-3-(7,8-dimetoxi-  
1,2,4,5-tetrahidro-3*H*-3-benzazepin-3-il)-*N*-metil-3-oxo-1-propanoamina o una de sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable, más particularmente su clorhidrato y su fumarato, sus hidratos y formas cristalinas, y
- perindopril o una de sus sales de adición a una base farmacéuticamente aceptable, y más particularmente sus sales de *terc*-butilamina o arginina, sus  
20 hidratos o formas cristalinas,

para su utilización en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca con función sistólica conservada.

25 Las composiciones farmacéuticas que pueden ser utilizadas son aquellas adecuadas para la administración vía oral, parenteral, nasal, los comprimidos simples o en grageas, comprimidos sublinguales, cápsulas, pastillas, supositorios, cremas, pomadas, geles dérmicos, etc., así como composiciones farmacéuticas con liberación controlada, retardada, prolongada o diferida.

Además de la ivabradina o la *N*-{{{(7*S*)-3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-  
30 il]metil}-3-(7,8-dimetoxi-1,2,4,5-tetrahidro-3*H*-3-benzazepin-3-il)-*N*-metil-3-oxo-1-  
propanoamina y el perindopril, dichas composiciones farmacéuticas contienen un o más excipientes o vehículos seleccionados de entre diluyentes, lubricantes, aglutinantes, disgregantes, absorbentes, colorantes, edulcorantes, etc.

Como ejemplos no limitativos se pueden mencionar:

- *para los diluyentes*: lactosa, dextrosa, sacarosa, manitol, sorbitol, celulosa, glicerina;
- *para los lubricantes*: sílice, talco, ácido esteárico y sus sales de magnesio y calcio, polietilenglicol;
- 5 • *para los aglutinantes*: silicato de aluminio y de magnesio, almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio y polivinilpirrolidona;
- *para los disgregantes*: agar, ácido algínico y su sal de sodio, mezclas efervescentes.

10 La posología útil varía en función del 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 2,5 a 30 mg de ivabradina cada 24 horas, preferiblemente de 5 a 15 mg al día y de forma especialmente preferente de 10 a 15 mg al día. La dosis de N-[[[(7S)-3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il]metil]-3-(7,8-dimetoxi-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepin-3-il)-N-metil-3-oxo-1-

15 propanoamina (denominada en adelante compuesto A) podrá variar de 5 a 100 mg al día. La dosis de perindopril podrá ser inferior a la utilizada cuando éste se administra solo.

La dosis diaria de perindopril oscilará preferentemente entre 1 y 10 mg, ambos

20 incluidos.

Los siguientes ejemplos ilustran la invención.

#### Lista de abreviaturas utilizadas

- dP/dt<sub>máx</sub>: aumento máximo de presión por segundo
- dP/dt<sub>mín</sub>: disminución máxima de presión por segundo
- 25 IC: insuficiencia cardíaca
- LVEDP: Left Ventricular End Diastolic Pressure (presión diastólica final del ventrículo izquierdo)
- LVEDPVR: Left Ventricular End Diastolic Pressure Volume Relation (relación presión:volumen final diastólico del ventrículo izquierdo)
- 30 LVESP: Left Ventricular End Systolic Pressure (presión sistólica final del ventrículo izquierdo)

LVESPVR: Left Ventricular End Systolic Pressure Volume Relation (relación presión-volumen sistólico final del ventrículo izquierdo)

VI: ventrículo izquierdo

## 5 Ensayos farmacológicos:

A unas ratas se les provoca una insuficiencia cardíaca practicando una ligadura de la arteria coronaria izquierda (los animales de control son sometidos a una operación pero no se les practica ninguna ligadura) que provoca una isquemia de una parte de la pared del ventrículo izquierdo. Los animales se recuperan durante 10 7 días y después, durante 12 semanas, reciben bien 3 mg/kg del compuesto A, bien 0,4 mg/kg de perindopril, o bien perindopril y el compuesto A al mismo tiempo.

Doce semanas después de la operación se constata que los animales que han sido sometidos a la ligadura coronaria desarrollan una insuficiencia cardíaca a la 15 vez sistólica (anomalía de la eyección) y diastólica (anomalía del llenado).

En estos animales, el compuesto A permite disminuir significativamente la frecuencia cardíaca, solo o asociado con perindopril (tabla 1 y figura 1).

**Tabla 1**

			IC(no tratada)	IC + A	IC + perindopril	IC + A + perindopril
<b>Frecuencia cardíaca (bpm)</b>	Duración del tratamiento	4 semanas	372,5	349,3	388,2	352,8
		12 semanas	387,2	342,7 <sup>†</sup>	387,7	353,1 <sup>†</sup>

<sup>†</sup> p < 0,05 vs IC

20

El co-tratamiento con perindopril y el compuesto A permite aumentar significativamente la fracción de acortamiento del ventrículo izquierdo, es decir, mejorar su contractilidad (tabla 2 y figura 2). En consecuencia, el débito cardíaco mejora con respecto a los animales con insuficiencia cardíaca no sometidos a 25 tratamiento.

Tabla 2

	IC (no tratada)	IC + A	IC + perindopril	IC + A + perindopril
<b>Fracción de acortamiento</b> (% de diámetro del VI)	14,4	18,0	17,1	22,3 <sup>†</sup>
<b>Débito cardíaco</b> (ml/min)	114	127	142 <sup>†</sup>	140 <sup>†</sup>

<sup>†</sup> p < 0,05 vs IC

Como muestra la tabla 3 (figura 3), la insuficiencia cardíaca modifica los diferentes parámetros sistólicos y diastólicos. El ventrículo izquierdo se contrae peor (dP/dt<sub>máx</sub> y LVESPVR son significativamente más bajos en los animales con IC que en los animales de control sanos), lo que denota el daño sistólico. La función sistólica está muy alterada: la presión en el interior del ventrículo al final de la diástole es elevada (LVEDP), el tiempo de relajación (tau) es prolongado y la adaptabilidad (capacidad del ventrículo para distenderse) es débil (LVEDPVR aumentada).

Tabla 3

	Control	IC(no tratada)	IC + A	IC + perindopril	IC + A + perindopril
<b>LVESP</b> (mm Hg)	140	120	118	99	105
<b>dP/dt<sub>máx</sub></b> (10 <sup>3</sup> mm Hg/s)	9,92	6,89*	6,78	5,97	7,69
<b>LVESPVR</b> (mmHg/RVU)	26,4	11,1*	16,1 <sup>†</sup>	16,4 <sup>†</sup>	15,6 <sup>†</sup>
<b>LVEDP</b> (mm Hg)	1,86	9,43*	4,89 <sup>†</sup>	5,17 <sup>†</sup>	3,32 <sup>†</sup>
<b>dP/dt<sub>min</sub></b> (-10 <sup>3</sup> mm Hg/s)	10,24	5,66*	5,87	5,11	6,19
<b>tau</b> (ms)	3,54	12,64*	8,37 <sup>†</sup>	7,31 <sup>†</sup>	6,05 <sup>†</sup>
<b>LVEDPVR</b> (mmHg/RVU)	0,84	6,93*	2,70 <sup>†</sup>	2,36 <sup>†</sup>	1,37 <sup>†‡</sup>

\* p < 0,05 vs control; <sup>†</sup> p < 0,05 vs IC; <sup>‡</sup> p < 0,05 vs IC + A y vs IC + perindopril

Se constata que el tratamiento de los animales con insuficiencia cardíaca, ya sea con perindopril solo o con el compuesto A solo, mejora la función sistólica, lo que se puede observar con LVESPVR, único parámetro independiente de las cargas.

La presión telediastólica y el tiempo de relajación son claramente mejores con perindopril solo o con el compuesto A solo y se observa una tendencia a reducir todavía más estos dos parámetros cuando los dos productos son administrados conjuntamente. La adaptabilidad del ventrículo izquierdo (medida mediante LVEDPVR), único parámetro independiente de la carga, se mejora muy claramente con perindopril y el compuesto A. Sorprendentemente, este efecto



aumenta de forma significativa cuando los animales reciben los dos tratamientos a la vez.

En efecto, la asociación del compuesto A y del perindopril permite mejorar significativamente la adaptabilidad, que vuelve a un umbral próximo al de los animales de control.

Por tanto, la asociación de perindopril y N-[[[(7S)-3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il]metil]-3-(7,8-dimetoxi-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepin-3-il)-N-metil-3-oxo-1-propanoamina permite mejorar la función diastólica alterada.

Este efecto en las funciones sistólica y diastólica se ha estudiado a continuación con la asociación de perindopril y otro inhibidor de la corriente I<sub>f</sub>, ivabradina.

Se constata que el tratamiento con perindopril solo o asociado con ivabradina mejora la función sistólica (tabla 4a y figura 4a).

El tratamiento con perindopril e ivabradina es claramente más eficaz que el perindopril solo en la función diastólica (el efecto de la ivabradina sola es comparable al del perindopril solo, véanse la tabla 4b y la figura 4b). La adaptabilidad del ventrículo izquierdo se restablece a un nivel similar al de los animales sanos.

**Tabla 4a**

	<b>Control</b>	<b>IC(no tratada)</b>	<b>IC + perindopril</b>	<b>IC + ivabradina + perindopril</b>
<b>LVESP</b> (mm Hg)	163	134*	102 <sup>†</sup>	100 <sup>†</sup>
<b>dP/dt<sub>máx</sub></b> (10 <sup>3</sup> mm Hg/s)	10,11	7,68*	6,08 <sup>†</sup>	6,10 <sup>†</sup>
<b>LVESPVR</b> (mm Hg/RVU)	20,2	6,6*	14,5 <sup>†</sup>	12,6 <sup>†‡</sup>
<b>LVEDP</b> (mm Hg)	3,29	13,93 <sup>†</sup>	6,88 <sup>†</sup>	5,01 <sup>†</sup>
<b>dP/dt<sub>min</sub></b> (-10 <sup>3</sup> mm Hg/s)	10,63	5,54*	4,99	4,97
<b>tau</b> (ms)	3,21	14,29*	10,92 <sup>†</sup>	8,52 <sup>†</sup>
<b>LVEDPVR</b> (mm Hg/RVU)	0,79	4,06*	2,25 <sup>†</sup>	1,15 <sup>†‡</sup>

\* p < 0,05 vs control; <sup>†</sup> p < 0,05 vs IC; <sup>‡</sup> p < 0,05 vs IC + A y vs IC + perindopril

20

Tabla 4b

	Control	IC(no tratada)	IC + ivabradina
<b>LVESPVR</b> (mm Hg/RVU)	35,53	9,66*	20,63*†
<b>LVEDPVR</b> (mm Hg/RVU)	0,85	5,33*	1,87*†

\* p < 0,05 vs control; † p < 0,05 vs IC

Estos experimentos demuestran que, en un modelo de insuficiencia cardíaca, la asociación de ivabradina o la *N*-{[(7*S*)-3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il]metil}-3-(7,8-dimetoxi-1,2,4,5-tetrahydro-3*H*-3-benzazepin-3-il)-*N*-metil-3-oxo-1-propanoamina y perindopril posibilita una mejoría de la función diastólica superior a la obtenida con uno de estos dos tratamientos utilizados de forma individual; esta mejoría permite recuperar una función diastólica normal.

#### 10 **Composiciones farmacéuticas:**

Fórmula de preparación de 1.000 comprimidos con una dosis de 7,5 mg de ivabradina y 2 mg de perindopril, *terc*-butilamina:

Ivabradina, clorhidrato	8,085 g
Perindopril, <i>terc</i> -butilamina	2 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
Ácido esteárico	2,6 g

15 Fórmula de preparación de 1.000 comprimidos con una dosis de 10 mg del compuesto A y 2 mg de perindopril, *terc*-butilamina:

Compuesto A, fumarato	12,48 g
Perindopril, <i>terc</i> -butilamina	2 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
Ácido esteárico	2,6 g

A continuación se muestran otros ejemplos de composiciones farmacéuticas según la invención, de forma no limitativa:

<b>Ej.</b>	<b>Ivabradina (mg)</b>	<b>Compuesto A (mg)</b>	<b>Perindopril, sal terc-butilamina (mg)</b>	<b>Perindopril, sal arginina (mg)</b>
1	10	-	2	-
2	15	-	4	-
3	10	-	-	2,5
4	15	-	-	5
5	-	60	2	-
6	-	80	4	-
7	-	60	-	2,5
8		80	-	5

## REIVINDICACIONES

1. Asociación de:
- 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 una de sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable, sus hidratos y formas cristalinas, o
  - N-[[[(7S)-3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il]metil]-3-(7,8-dimetoxi-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepin-3-il)-N-metil-3-oxo-1-propanoamina, o una de sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable, sus hidratos y formas cristalinas,
- con perindopril o una de sus sales de adición a una base farmacéuticamente aceptable, sus hidratos y formas cristalinas,
- para su uso en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca con función sistólica conservada.
2. Asociación según la reivindicación 1 para su uso en un método de tratamiento según la reivindicación 1, caracterizada porque la ivabradina se encuentra en forma de clorhidrato, o uno de sus hidratos o formas cristalinas.
3. Asociación según la reivindicación 1 para su uso en un método de tratamiento según la reivindicación 1, caracterizada porque la N-[[[(7S)-3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il]metil]-3-(7,8-dimetoxi-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepin-3-il)-N-metil-3-oxo-1-propanoamina está en forma de clorhidrato o fumarato, o de uno de sus hidratos o formas cristalinas.
4. Asociación según una de las reivindicaciones 1 a 3 para su uso en un método de tratamiento según la reivindicación 1, caracterizada porque el perindopril está en forma de sal de *terc*-butilamina o de arginina, o en forma de uno de sus hidratos o formas cristalinas.
5. Asociación según la reivindicación 1 para su uso en un método de tratamiento según la reivindicación 1, caracterizada porque la ivabradina está en forma de clorhidrato o de uno de sus hidratos o formas cristalinas, y el perindopril está en forma de sal de *terc*-butilamina o de arginina o de uno de sus hidratos o formas cristalinas.

6. Asociación según la reivindicación 1 para su uso en un método de tratamiento según la reivindicación 1, caracterizada porque la *N*-{[(7*S*)-3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il]metil}-3-(7,8-dimetoxi-1,2,4,5-tetrahydro-3*H*-3-benzazepin-3-il)-*N*-metil-3-oxo-1-propanoamina está en forma de clorhidrato o fumarato, o de uno de sus hidratos o formas cristalinas, y el perindopril está en forma de sal de *terc*-butilamina o arginina o de uno de sus hidratos o formas cristalinas.
7. Composiciones farmacéuticas que contienen como principios activos:
- ivabradina, en forma de clorhidrato o de uno de sus hidratos o formas cristalinas, y
  - perindopril, en forma de sal de *terc*-butilamina o arginina o de uno de sus hidratos o formas cristalinas,
- solos o en combinación con uno o varios excipientes farmacéuticamente aceptables,
- para su uso en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca con función sistólica conservada.
8. Composiciones farmacéuticas que contienen como principios activos:
- *N*-{[(7*S*)-3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il]metil}-3-(7,8-dimetoxi-1,2,4,5-tetrahydro-3*H*-3-benzazepin-3-il)-*N*-metil-3-oxo-1-propanoamina, en forma de clorhidrato o fumarato o de uno de sus hidratos y formas cristalinas, y
  - perindopril, en forma de sal de *terc*-butilamina o arginina o de uno de sus hidratos o formas cristalinas,
- solos o en combinación con uno o varios excipientes farmacéuticamente aceptables,
- para su uso en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca con función sistólica conservada.

Figura 1

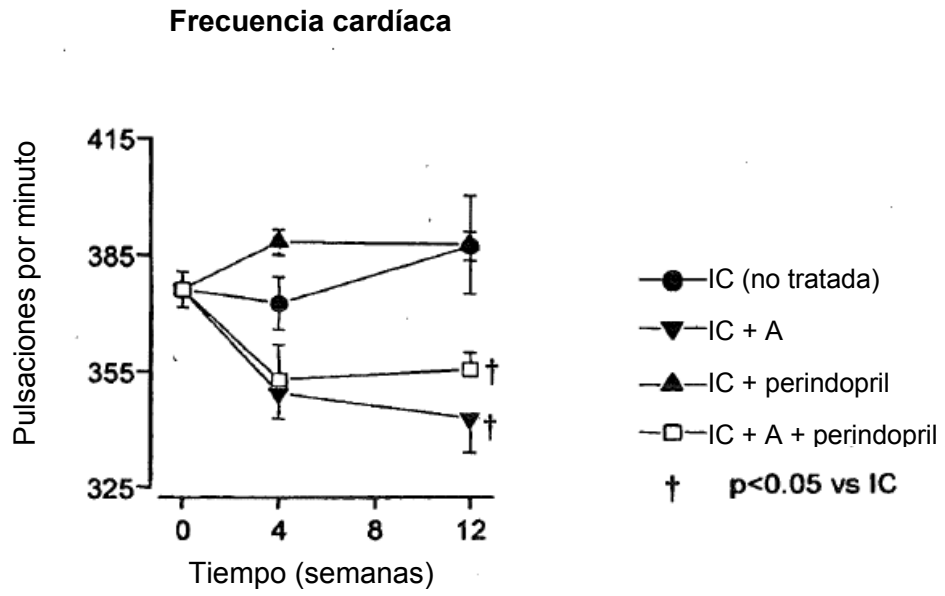


Figura 2

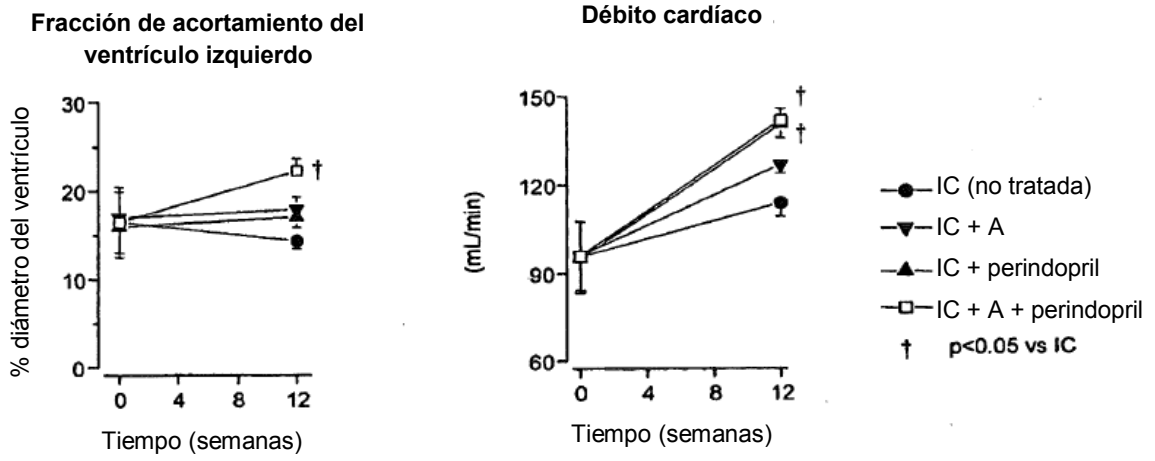


Figura 3

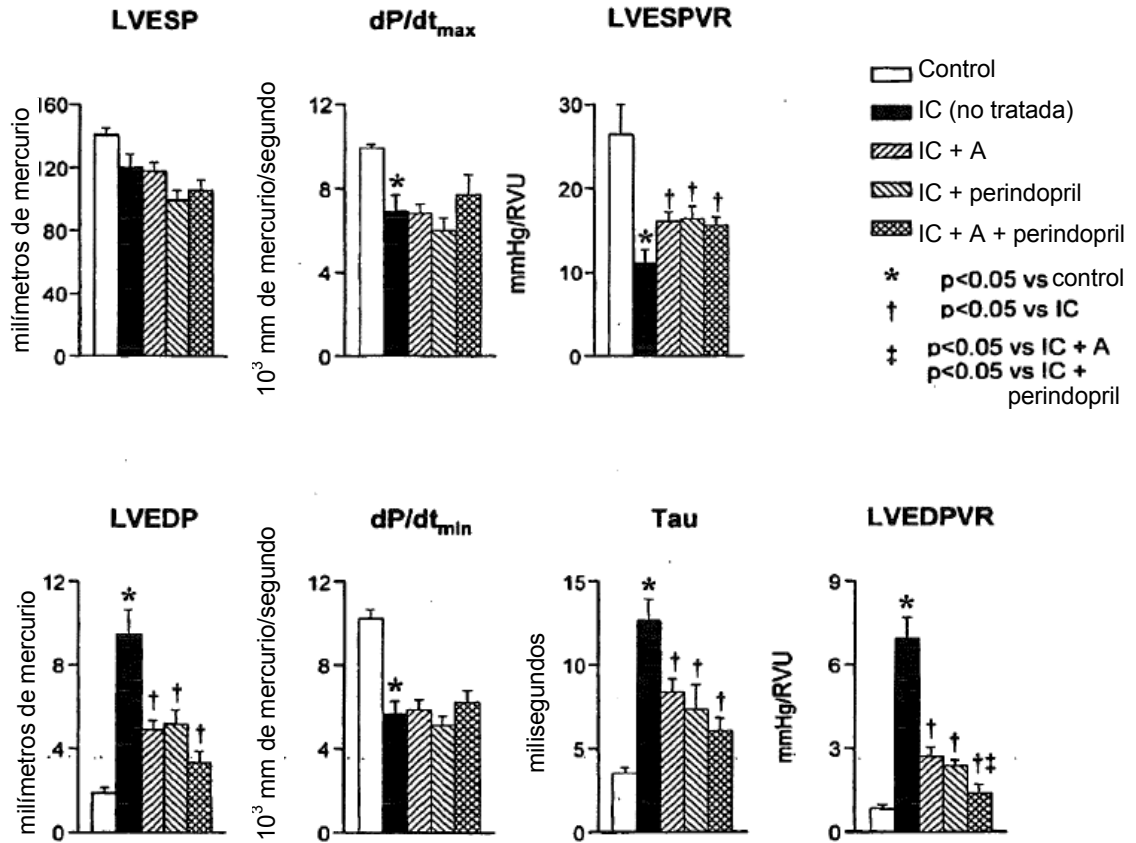




Figura 4a

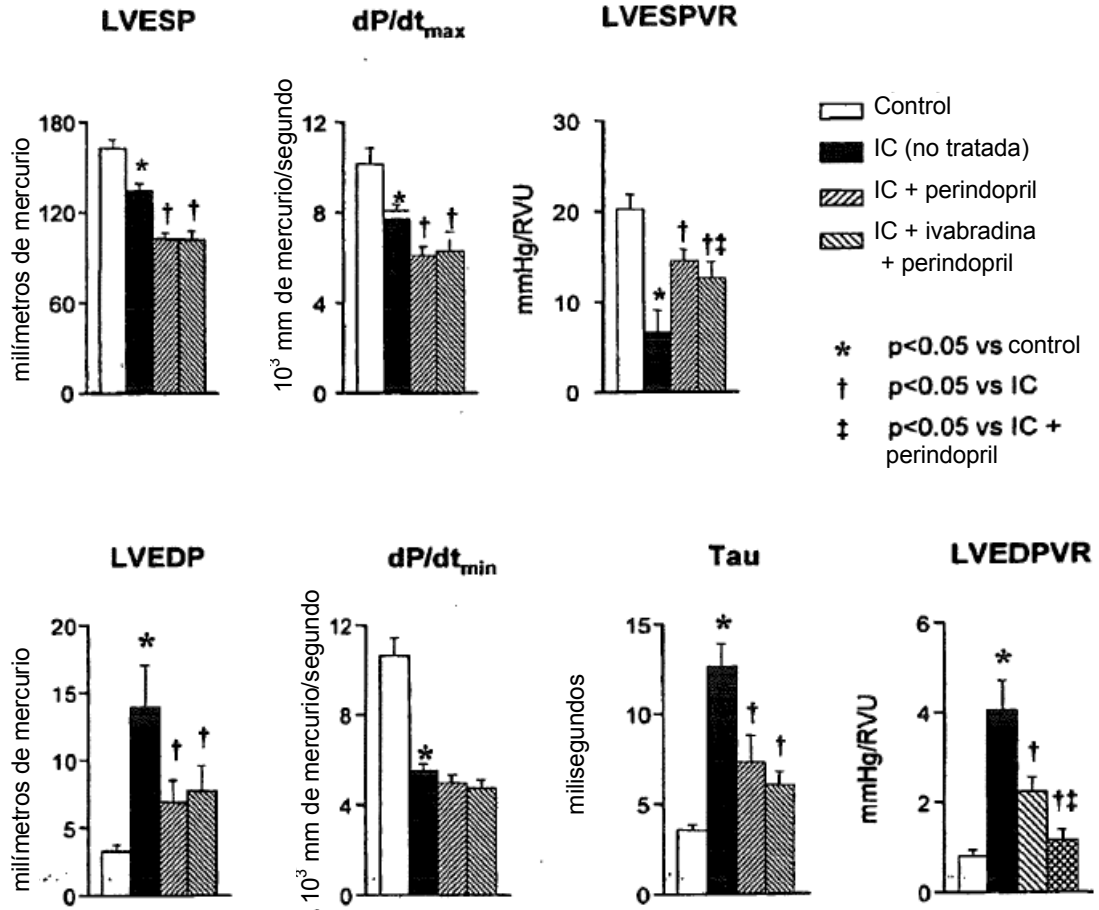


Figura 4b

