

19



ORGANISATION AFRICAINE DE LA PROPRIETE INTELLECTUELLE

51

Inter. Cl.<sup>8</sup>A61K 31/4045; A61K 31/55; A61K 45/06  
A61P 9/04

11

N° 16276

## FASCICULE DEBREVET D'INVENTION

21

Numéro de dépôt:1201200523  
(PCT/FR11/000345)

22

Date de dépôt :14/06/2011

30

Priorité(s) :  
FR n° 10/02525 du 15/06/2010

24

Délivré le :28/02/2014

45

Publié le : 23.04.2015

73

Titulaire(s) :

LES LABORATOIRES SERVIER,  
35, rue de Verdun,  
92284 SURESNES CEDEX (FR)

72

Inventeur(s) :

THUILLEZ Christian (FR)  
MULDER Paulus (FR)  
VILAINE Jean-Paul (FR)  
FRATACCI Marie-Dominique (FR)  
LEREBOURS-PIGEONNIERE Guy (FR)  
FELDMANN Luc (FR)  
ROUSSEL Jérôme (FR)

74

Mandataire : Cabinet EKANI-CONSEILS, B.P. 5852,  
YAOUNDE (CM).

54

Titre :Utilisation de l'association d'un inhibiteur du courant IF sinusal et d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine pour le traitement de l'insuffisance cardiaque.

57

Abrégé :

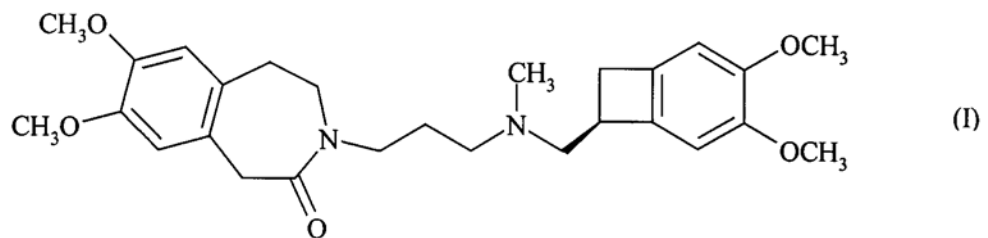
Utilisation de l'association d'un inhibiteur sélectif et spécifique du courant If sinusal, plus particulièrement l'ivabradine ou la N-[[{(7S)-3,4-diméthoxybicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-trién-7-yl)méthyl]-3-(7,8-diméthoxy-1,2,4,5-tétrahydro-3H-3-benzazépin-3-yl)-N-méthyl-3-oxo-1-propanamine et d'un agent inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine pour l'obtention de médicaments destinés au traitement de l'insuffisance cardiaque, plus particulièrement de l'insuffisance cardiaque à fonction systolique conservée.

Médicaments.

La présente invention concerne l'utilisation de l'association d'un inhibiteur sélectif et spécifique du courant  $I_f$  sinusal et d'un agent inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) pour l'obtention de médicaments destinés au traitement de l'insuffisance cardiaque, plus particulièrement de l'insuffisance cardiaque à fonction systolique conservée.

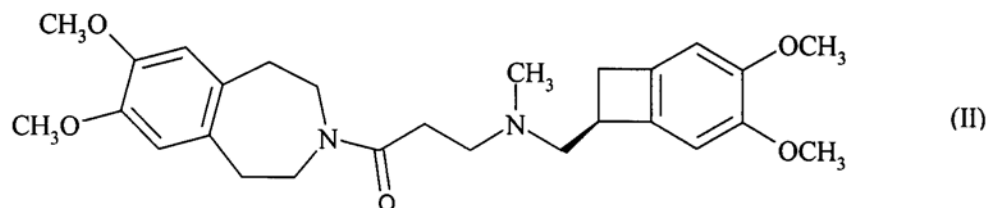
Plus particulièrement, la présente invention concerne l'utilisation de l'association d'un inhibiteur sélectif et spécifique du courant  $I_f$  sinusal et d'un agent inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine dans laquelle l'inhibiteur sélectif et spécifique du courant  $I_f$  sinusal est choisi parmi :

- 10 - l'ivabradine ou 3-{3-[[[(7S)-3,4-diméthoxybicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-trién-7-yl]méthyl](méthyl)amino]propyl}-7,8-diméthoxy-1,3,4,5-tétrahydro-2H-3-benzazépin-2-one de formule (I) :



15 ainsi que ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable, leurs hydrates et formes cristallines,

- la *N*-{[(7S)-3,4-diméthoxybicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-trién-7-yl]méthyl}-3-(7,8-diméthoxy-1,2,4,5-tétrahydro-3H-3-benzazépin-3-yl)-*N*-méthyl-3-oxo-1-propanamine de formule (II)



20 ainsi que ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable, leurs hydrates et formes cristallines.

Parmi les acides pharmaceutiquement acceptables, on peut citer à titre non limitatif les acides chlorhydrique, bromhydrique, sulfurique, phosphorique, acétique, trifluoroacétique, lactique, pyruvique, malonique, succinique, glutarique, fumarique, tartrique, maléique, citrique, ascorbique, oxalique, méthanesulfonique, benzènesulfonique, camphorique, pamoïque, 1,5-naphtalènedisulfonique.

Les inhibiteurs sélectifs et spécifiques du courant  $I_f$  sinusal et plus particulièrement :

- l'ivabradine ainsi que ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable, et plus particulièrement son chlorhydrate, leurs hydrates et formes cristallines,
  - la *N*-{[(7*S*)-3,4-diméthoxybicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-trién-7-yl]méthyl}-3-(7,8-diméthoxy-1,2,4,5-tétrahydro-3*H*-3-benzazépin-3-yl)-*N*-méthyl-3-oxo-1-propanamine, ainsi que ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable, et plus particulièrement son chlorhydrate et son fumarate, leurs hydrates et formes cristallines,
- possèdent des propriétés pharmacologiques et thérapeutiques très intéressantes, notamment des propriétés chronotropes négatives (réduction de la fréquence cardiaque), qui rendent ces composés utiles dans le traitement, la prévention et l'amélioration du pronostic de différentes maladies cardio-vasculaires liées à l'ischémie myocardique telles que l'angine de poitrine, l'infarctus du myocarde et les troubles du rythme associés, ainsi que dans les différentes pathologies comportant des troubles du rythme, notamment supra-ventriculaires, et dans l'insuffisance cardiaque chronique.

La préparation et l'utilisation en thérapeutique de l'ivabradine et de ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable, et plus particulièrement de son chlorhydrate, ont été décrits dans le brevet européen EP 0 534 859.

La préparation et l'utilisation en thérapeutique de la *N*-{[(7*S*)-3,4-diméthoxybicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-trién-7-yl]méthyl}-3-(7,8-diméthoxy-1,2,4,5-tétrahydro-3*H*-3-benzazépin-3-yl)-*N*-méthyl-3-oxo-1-propanamine et de ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable, et plus particulièrement de son chlorhydrate et de son fumarate, ont été décrits dans le brevet européen EP 2 036 892.

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine sont une des classes thérapeutiques majeures dans le traitement de l'hypertension artérielle. Ils agissent principalement par l'inhibition de la synthèse de l'angiotensine II et par un blocage de la dégradation de la bradykinine.

- 5 Ils ont montré qu'au delà de la baisse de la pression artérielle ils amélioreraient la morbidité (infarctus du myocarde, accidents vasculaires cérébraux) et la mortalité cardiovasculaire des hypertendus, des diabétiques, des malades avec une maladie coronaire préexistante.

La demanderesse a découvert que l'association d'un inhibiteur sélectif et spécifique du courant  $I_f$  sinusal et plus particulièrement :

- 10 - l'ivabradine ou 3-{3-[[[(7S)-3,4-diméthoxybicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-trién-7-yl]méthyl}(méthyl)amino]propyl}-7,8-diméthoxy-1,3,4,5-tétrahydro-2H-3-benzazépin-2-one, ou
- 15 - la *N*-{[(7S)-3,4-diméthoxybicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-trién-7-yl]méthyl}-3-(7,8-diméthoxy-1,2,4,5-tétrahydro-3H-3-benzazépin-3-yl)-*N*-méthyl-3-oxo-1-propanamine,

et d'un agent inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, possédait des propriétés intéressantes permettant son utilisation dans le traitement de l'insuffisance cardiaque, plus particulièrement de l'insuffisance cardiaque à fonction systolique conservée.

- 20 L'insuffisance cardiaque par dysfonction systolique du ventricule gauche n'est plus la seule forme d'insuffisance cardiaque. De plus en plus souvent, les patients qui ont une insuffisance cardiaque ont une fraction d'éjection supérieure à 40 %. La proportion d'insuffisance cardiaque dite « diastolique » (ou plutôt « à fonction systolique conservée ») augmente avec l'âge. Elle rend compte actuellement de 30 à 40 % des hospitalisations pour
- 25 insuffisance cardiaque et, après 80 ans, dépasse en fréquence celle des insuffisances cardiaques par dysfonction systolique. Les insuffisances cardiaques diastoliques associent généralement une prolongation de la relaxation ventriculaire et une réduction de la distensibilité de la chambre ventriculaire gauche. Les causes essentielles sont les cardiopathies ischémiques, hypertensives et du sujet âgé. Les facteurs prédisposant sont
- 30 l'âge, le sexe (femme), le diabète, l'obésité et l'hypertension artérielle. Le remodelage

concentrique du ventricule gauche, avec ou sans hypertrophie, entraîne constamment un trouble de la fonction diastolique. On trouve le plus souvent un facteur déclenchant à l'origine d'une poussée congestive. L'insuffisance cardiaque dite diastolique verra sa fréquence croître avec l'âge. Sa physiopathologie reste complexe et justifie d'être mieux comprise par les cliniciens.

Aucun traitement n'a aujourd'hui démontré d'efficacité dans cette pathologie, dont la mortalité, de 50% à 4 ans, est équivalente à celle de l'insuffisance cardiaque systolique.

La demanderesse a découvert que l'utilisation de l'association d'un inhibiteur sélectif et spécifique du courant  $I_f$  sinusal et d'un agent inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine permettait d'obtenir des effets pharmacologiques supérieurs à ceux observés en utilisant soit un inhibiteur sélectif et spécifique du courant  $I_f$  sinusal seul, soit un agent inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine seul. De plus, l'utilisation de l'association d'un inhibiteur sélectif et spécifique du courant  $I_f$  sinusal et d'un agent inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine permet de ramener les paramètres physiologiques observés à des valeurs très proches de la normale. Ces observations permettent d'envisager l'utilisation de l'association d'un inhibiteur sélectif et spécifique du courant  $I_f$  sinusal et d'un agent inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine dans le traitement de l'insuffisance cardiaque, plus particulièrement de l'insuffisance cardiaque à fonction systolique conservée.

L'inhibiteur sélectif et spécifique du courant  $I_f$  sinusal utilisé sera préférentiellement choisi parmi :

- l'ivabradine, sous forme de chlorhydrate ou de l'un de ses hydrates ou formes cristallines, ou
- la  $N$ -{[(7*S*)-3,4-diméthoxybicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-trién-7-yl]méthyl}-3-(7,8-diméthoxy-1,2,4,5-tétrahydro-3*H*-3-benzazépin-3-yl)-*N*-méthyl-3-oxo-1-propanamine, sous forme de chlorhydrate ou de fumarate ou de l'un de leurs hydrates ou formes cristallines.

L'agent inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine est choisi non limitativement parmi les composés suivants : le perindopril éventuellement sous forme de

son métabolite actif le perindoprilate, le ramipril éventuellement sous forme de son métabolite actif le ramiprilate, l'enalapril éventuellement sous forme de son métabolite actif le l'enalaprilate, le captopril, le lisinopril, le delapril, le fosinopril, le quinapril, le spirapril, l'imidapril, le trandolapril éventuellement sous forme de son métabolite actif le trandolaprilate, le benazepril, le cilazapril, le temocapril, l'alacepril, le ceronapril, le moveltipril ou le moexipril, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable, leurs hydrates et leurs formes cristallines.

Les agents inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine préférentiellement utilisés sont le perindopril, le captopril, l'enalapril, le ramipril, le lisinopril, le benazapril, le quinapril et le delapril ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable, leurs hydrates et formes cristallines.

L'agent inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine encore plus préférentiellement utilisé est le perindopril ou un de ses sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable, et plus particulièrement ses sels de *tert*-butylamine ou d'arginine, leurs hydrates et formes cristallines.

La présente invention s'étend également aux compositions pharmaceutiques contenant comme principes actifs :

- l'ivabradine ou l'un de ses hydrates, formes cristallines, et sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable et plus particulièrement son chlorhydrate, ou la *N*-{[(7*S*)-3,4-diméthoxybicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-trién-7-yl]méthyl}-3-(7,8-diméthoxy-1,2,4,5-tétrahydro-3*H*-3-benzazépin-3-yl)-*N*-méthyl-3-oxo-1-propanamine ou l'un de ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable, et plus particulièrement son chlorhydrate et son fumarate, leurs hydrates ou formes cristallines, et
- le perindopril ou un de ses sels d'addition à une base pharmaceutiquement acceptable, et plus particulièrement ses sels de *tert*-butylamine ou d'arginine, leurs hydrates ou formes cristallines,

pour leur utilisation dans le traitement de l'insuffisance cardiaque, plus particulièrement de l'insuffisance cardiaque à fonction systolique conservée.



Les compositions pharmaceutiques pouvant être utilisés sont celles qui conviennent pour l'administration orale, parentérale, nasale, les comprimés simples ou dragéifiés, les comprimés sublinguaux, les gélules, les tablettes, les suppositoires, les crèmes, pommades, gels dermiques, etc... ainsi que les compositions pharmaceutiques avec libération programmée, retardée, prolongée ou différée.

Outre l'inhibiteur sélectif et spécifique du courant  $I_f$  sinusal et le composé inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, lesdites compositions pharmaceutiques contiennent un ou plusieurs excipients ou véhicules choisis parmi des diluants, des lubrifiants, des liants, des agents de désintégration, des absorbants, des colorants, des édulcorants, etc...

A titre d'exemple et de manière non limitative, on peut citer :

- ♦ *pour les diluants* : le lactose, le dextrose, le sucrose, le mannitol, le sorbitol, la cellulose, la glycérine,
- ♦ *pour les lubrifiants* : la silice, le talc, l'acide stéarique et ses sels de magnésium et de calcium, le polyéthylène glycol,
- ♦ *pour les liants* : le silicate d'aluminium et de magnésium, l'amidon, la gélatine, la tragacathe, la méthylcellulose, la carboxyméthylcellulose de sodium et la polyvinylpyrrolidone,
- ♦ *pour les désintégrants* : l'agar, l'acide alginique et son sel de sodium, les mélanges effervescents.

La posologie utile varie selon le sexe, l'âge et le poids du patient, la voie d'administration, la nature de l'affection et des traitements éventuellement associés et s'échelonne de 2,5 à 30 mg d'ivabradine par 24 heures et plus préférentiellement de 5 à 15 mg par jour et de manière encore préférée de 10 à 15 mg par jour. La dose de N- $\{[(7S)-3,4$ -diméthoxybicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-trién-7-yl]méthyl}-3-(7,8-diméthoxy-1,2,4,5-tétrahydro-3H-3-benzazépin-3-yl)-N-méthyl-3-oxo-1-propanamine (ci après dénommé composé A) pourra varier de 5 à 100 mg par jour. La dose de l'agent inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine pourra être moindre que celle utilisée lorsqu'il est administré seul.

Lorsque l'agent inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine est le perindopril, sa dose journalière sera préférentiellement comprise entre 1 et 10 mg inclus.

La présente invention s'étend également à l'association de la *N*-{[(7*S*)-3,4-diméthoxybicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-trién-7-yl]méthyl}-3-(7,8-diméthoxy-1,2,4,5-tétrahydro-3*H*-3-benzazépin-3-yl)-*N*-méthyl-3-oxo-1-propanamine ou l'un de ses sels d'addition à un  
 5 acide pharmaceutiquement acceptable, leurs hydrates ou formes cristallines, et du perindopril ou un de ses sels d'addition à une base pharmaceutiquement acceptable, et plus particulièrement ses sels de *tert*-butylamine ou d'arginine, leurs hydrates ou formes cristallines.

10 Les exemples suivants illustrent l'invention.

Liste des abréviations utilisées

	dP/dt <sub>max</sub>	:	augmentation maximale de pression par seconde
	dP/dt <sub>min</sub>	:	diminution maximale de pression par seconde
	IC	:	insuffisance cardiaque
15	LVEDP	:	Left Ventricular End Diastolic Pressure (pression télé-diastolique du ventricule gauche)
	LVEDPVR	:	Left Ventricular End Diastolic Pressure Volume Relation (relation pression-volume télé-diastolique du ventricule gauche)
	LVESP	:	Left Ventricular End Systolic Pressure (pression télé-systolique du ventricule gauche)
20	LVESPVR	:	Left Ventricular End Systolic Pressure Volume Relation (relation pression-volume télé-systolique du ventricule gauche)
	VG	:	ventricule gauche

**Tests pharmacologiques :**

25 Une insuffisance cardiaque est provoquée chez des rats en pratiquant une ligature de l'artère coronaire gauche (les animaux témoins subissent une opération mais ne sont pas ligaturés) qui provoque une ischémie d'une partie de la paroi du ventricule gauche. Les



animaux récupèrent pendant 7 jours puis, pendant 12 semaines, reçoivent soit 3 mg/kg du composé A, soit 0.4 mg/kg de perindopril, soit concomitamment perindopril et le composé A.

5 Douze semaines après l'opération, on constate que les animaux ayant subi la ligature coronaire développent une insuffisance cardiaque à la fois systolique (anomalie de l'éjection) et diastolique (anomalie du remplissage).

Chez ces animaux, le composé A permet de diminuer significativement la fréquence cardiaque, seul ou associé à perindopril (tableau 1 et figure 1).

**Tableau 1**

Fréquence cardiaque (bpm)	durée de traitement	IC			
		(non traitée)	IC + A	IC + perindopril	IC + A + perindopril
	4 semaines	372,5	349,3	388,2	352,8
	12 semaines	387,2	342,7 <sup>†</sup>	387,7	353,1 <sup>†</sup>

<sup>†</sup> p<0,05 vs IC

10

Le co-traitement par perindopril et le composé A permet de significativement augmenter la fraction de raccourcissement du ventricule gauche, c'est à dire d'améliorer sa contractilité (tableau 2 et figure 2). En conséquence, le débit cardiaque est amélioré par rapport aux animaux insuffisants cardiaques ne recevant pas de traitement.

15

**Tableau 2**

	IC			
	(non traitée)	IC + A	IC + perindopril	IC + A + perindopril
<b>fraction de raccourcissement</b> (% diamètre du VG)	14,4	18,0	17,1	22,3 <sup>†</sup>
<b>débit cardiaque</b> (mL/min)	114	127	142 <sup>†</sup>	140 <sup>†</sup>

<sup>†</sup> p<0,05 vs IC

20

Comme le montre le tableau 3 (figure 3), les différents paramètres systoliques et diastoliques sont modifiés par l'insuffisance cardiaque. Le ventricule gauche se contracte moins bien (dP/dt<sub>max</sub> et LVESPVR significativement plus faibles chez les animaux IC que chez les témoins sains), ce qui dénote l'atteinte systolique. La fonction diastolique est très

altérée: la pression à l'intérieur du ventricule en fin de diastole est élevée (LVEDP), le temps de relaxation ( $\tau$ ) est allongé et la compliance (capacité du ventricule à se distendre) est faible (LVEDPVR augmentée).

**Tableau 3**

	témoin	IC (non traitée)	IC + A	IC + perindopril	IC + A + perindopril
LVESP (mm Hg)	140	120	118	99	105
dP/dt <sub>max</sub> (10 <sup>3</sup> mm Hg/s)	9,92	6,89*	6,78	5,97	7,69
LVESPVR (mm Hg/RVU)	26,4	11,1*	16,1 <sup>†</sup>	16,4 <sup>†</sup>	15,6 <sup>†</sup>
LVEDP (mm Hg)	1,86	9,43*	4,89 <sup>†</sup>	5,17 <sup>†</sup>	3,32 <sup>†</sup>
dP/dt <sub>min</sub> (-10 <sup>3</sup> mm Hg/s)	10,24	5,66*	5,87	5,11	6,19
$\tau$ (ms)	3,54	12,64*	8,37 <sup>†</sup>	7,31 <sup>†</sup>	6,05 <sup>†</sup>
LVEDPVR (mm Hg/RVU)	0,84	6,93*	2,70 <sup>†</sup>	2,36 <sup>†</sup>	1,37 <sup>††</sup>

5 \* p<0,05 vs témoin; <sup>†</sup> p<0,05 vs IC; <sup>††</sup> p<0,05 vs IC+A and vs IC+perindopril

On constate que le traitement des animaux insuffisants cardiaques, que ce soit par perindopril seul ou par le composé A seul, améliore la fonction systolique, ce que l'on peut observer avec la LVESPVR, seul paramètre indépendant des charges.

10 La pression télé-diastolique et le temps de relaxation sont nettement améliorés par perindopril seul ou par le composé A seul et on note une tendance à réduire encore ces deux paramètres lorsque les deux produits sont administrés ensemble. La compliance du ventricule gauche (mesurée par la LVEDPVR), seul paramètre indépendant de la charge, est très nettement améliorée par perindopril et par le composé A. Etonnamment, cet effet est significativement augmenté lorsque les animaux reçoivent concomitamment les deux  
15 traitements.

En effet, l'association du composé A et de perindopril permet d'améliorer significativement la compliance qui revient à un seuil proche de celui des animaux témoins.

20 L'association de perindopril et de la N-[[[(7S)-3,4-diméthoxybicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-trién-7-yl]méthyl]-3-(7,8-diméthoxy-1,2,4,5-tétrahydro-3H-3-benzazépin-3-yl)-N-méthyl-3-oxo-1-propanamine permet donc d'améliorer la fonction diastolique altérée.

Cet effet sur les fonctions systolique et diastolique a ensuite été étudié avec l'association de perindopril et d'un autre inhibiteur du courant I<sub>f</sub>, l'ivabradine.

✍

On constate que le traitement par perindopril seul ou associé à ivabradine améliore la fonction systolique (tableau 4a et figure 4a).

Le traitement par perindopril et ivabradine est nettement plus efficace que perindopril seul sur la dysfonction diastolique (l'effet de l'ivabradine seule est comparable à celui de perindopril seul, cf tableau 4b et figure 4b). La compliance du ventricule gauche est rétablie à un niveau similaire à celui des animaux sains.

**Tableau 4a**

	témoin	IC (non traitée)	IC + perindopril	IC + ivabradine + perindopril
<b>LVESP</b> (mm Hg)	163	134*	102 <sup>†</sup>	100 <sup>†</sup>
<b>dP/dt<sub>max</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*	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 témoin; <sup>†</sup> p<0,05 vs IC; <sup>‡</sup> p<0,05 vs IC+A et vs IC+perindopril

**Tableau 4b**

	témoin	IC (non traitée)	IC + ivabradine
<b>LVESPVR</b> (mm Hg/RVU)	35,53	9,66*	20,63* <sup>†</sup>
<b>LVEDPVR</b> (mm Hg/RVU)	0,85	5,33*	1,87* <sup>†</sup>

\* p<0,05 vs témoin; <sup>†</sup> p<0,05 vs IC

Ces expériences montrent que, dans un modèle d'insuffisance cardiaque, l'association d'un inhibiteur sélectif et spécifique du courant I<sub>f</sub> sinusal et d'un agent inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine permet une amélioration de la fonction diastolique supérieure à celle obtenue avec l'un de ces deux traitements utilisé seul; cette amélioration permet de retrouver une fonction diastolique normale.

Σ

**Compositions pharmaceutiques :**

Formule de préparation pour 1000 comprimés dosés à 7,5 mg d'ivabradine et 2 mg de perindopril, tert-butylamine:

	Ivabradine, chlorhydrate.....	8,085 g
5	Perindopril, tert-butylamine .....	2 g
	Lactose monohydrate .....	62 g
	Stéarate de Magnésium .....	1,3 g
	Povidone.....	9 g
	Silice colloïdale anhydre .....	0,3 g
10	Cellulose sodium glycolate .....	30 g
	Acide stéarique .....	2,6 g

Formule de préparation pour 1000 comprimés dosés à 10 mg de composé A et 2 mg de perindopril, tert-butylamine:

	Composé A, fumarate.....	12,48 g
15	Perindopril, tert-butylamine .....	2 g
	Lactose monohydrate .....	62 g
	Stéarate de Magnésium .....	1,3 g
	Povidone.....	9 g
	Silice colloïdale anhydre .....	0,3 g
20	Cellulose sodium glycolate .....	30 g
	Acide stéarique .....	2,6 g

D'autres exemples de compositions pharmaceutiques selon l'invention sont donnés ci-dessous, à titre non limitatif :



<b>Exemple</b>	<b>Ivabradine (mg)</b>	<b>Composé A (mg)</b>	<b>Perindopril, sel de <i>tert</i>- butylamine (mg)</b>	<b>Perindopril, sel d'arginine (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

✍

**REVENDEICATIONS**

1. Association d'un inhibiteur sélectif et spécifique du courant  $I_f$  sinusal et d'un agent inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine pour son utilisation dans le traitement de l'insuffisance cardiaque.
- 5 2. Association selon la revendication 1 caractérisée en ce que l'insuffisance cardiaque traitée est une insuffisance cardiaque à fonction systolique conservée.
3. Association selon l'une des revendications 1 ou 2 caractérisée en ce que l'inhibiteur sélectif et spécifique du courant  $I_f$  sinusal est :
- 10 - l'ivabradine ou 3-{3-[[{(7S)-3,4-diméthoxybicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-trién-7-yl]méthyl}(méthyl)amino]propyl}-7,8-di-méthoxy-1,3,4,5-tétrahydro-2H-3-benzazépin-2-one, ou l'un de ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable, leurs hydrates et formes cristallines, ou
- 15 - la *N*-{[(7S)-3,4-diméthoxybicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-trién-7-yl]méthyl}-3-(7,8-diméthoxy-1,2,4,5-tétrahydro-3H-3-benzazépin-3-yl)-*N*-méthyl-3-oxo-1-propanamine, ou l'un de ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable, leurs hydrates et formes cristallines.
4. Association selon l'une des revendications 1 à 3 caractérisée en ce que l'inhibiteur sélectif et spécifique du courant  $I_f$  sinusal est l'ivabradine, sous forme de chlorhydrate, ou de l'un de ses hydrates ou formes cristallines.
- 20 5. Association selon l'une des revendications 1 à 3 caractérisée en ce que l'inhibiteur sélectif et spécifique du courant  $I_f$  sinusal est la *N*-{[(7S)-3,4-diméthoxybicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-trién-7-yl]méthyl}-3-(7,8-diméthoxy-1,2,4,5-tétrahydro-3H-3-benzazépin-3-yl)-*N*-methyl-3-oxo-1-propanamine, sous forme de chlorhydrate ou de fumarate, ou de l'un de leurs hydrates ou formes cristallines.



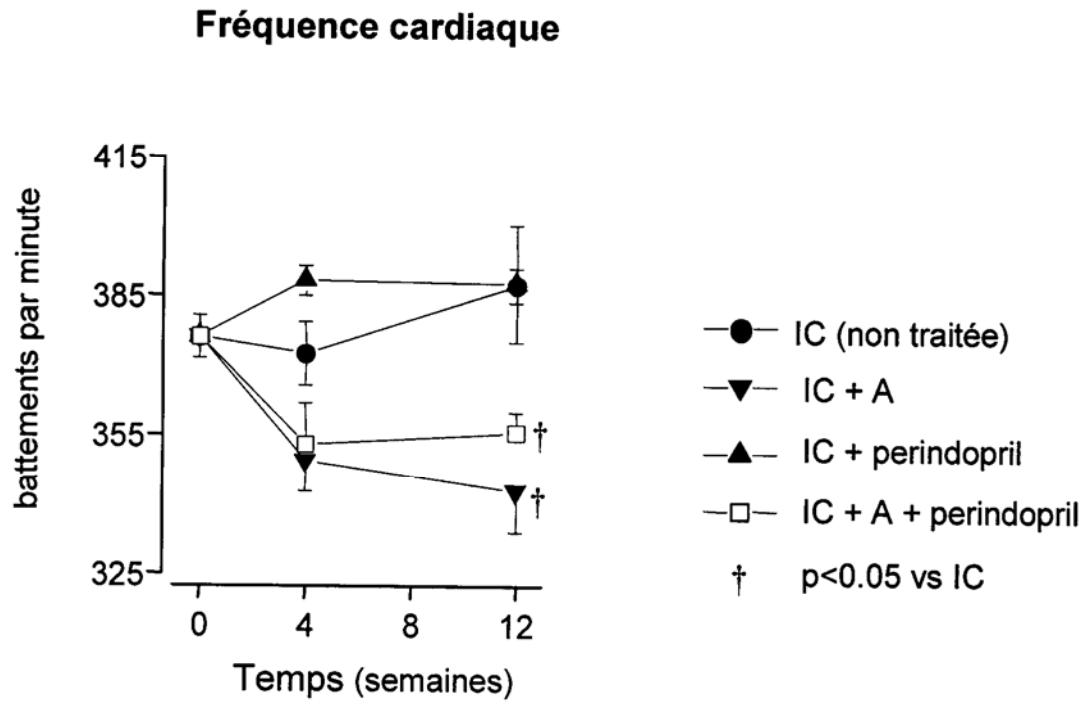
6. Association selon l'une des revendications 1 à 5 caractérisée en ce que l'agent inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine est le perindopril, ou l'un de ses sels d'addition à une base pharmaceutiquement acceptable, leurs hydrates ou formes cristallines.
- 5 7. Association selon la revendication 6 caractérisée en ce que le perindopril est sous la forme d'un sel de *tert*-butylamine ou d'arginine ou de l'un de leurs hydrates ou formes cristallines.
8. Association selon l'une des revendications 1 ou 2 caractérisée en ce que l'inhibiteur sélectif et spécifique du courant  $I_f$  sinusal est l'ivabradine, sous forme de chlorhydrate ou de l'un de ses hydrates ou formes cristallines, et l'agent inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine est le perindopril, sous forme de sel de *tert*-butylamine ou d'arginine ou de l'un de leurs hydrates ou formes cristallines.
- 10
9. Association selon l'une des revendications 1 ou 2 caractérisée en ce que l'inhibiteur sélectif et spécifique du courant  $I_f$  sinusal est la *N*-{[(7*S*)-3,4-diméthoxybicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-trién-7-yl]méthyl}-3-(7,8-diméthoxy-1,2,4,5-tétrahydro-3*H*-3-benzazépin-3-yl)-*N*-méthyl-3-oxo-1-propanamine, sous forme de chlorhydrate ou de fumarate ou de l'un de leurs hydrates ou formes cristallines, et l'agent inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine est le perindopril, sous forme de sel de *tert*-butylamine ou d'arginine ou de l'un de leurs hydrates ou formes cristallines.
- 15
- 20
10. Compositions pharmaceutiques contenant comme principes actifs :
- l'ivabradine, sous forme de chlorhydrate ou de l'un de ses hydrates ou formes cristallines, et
  - le perindopril, sous forme de sel de *tert*-butylamine ou d'arginine ou de l'un de leurs hydrates ou formes cristallines,
- 25
- seuls ou en combinaison avec un ou plusieurs excipients pharmaceutiquement acceptables,
- pour leur utilisation dans le traitement de l'insuffisance cardiaque.

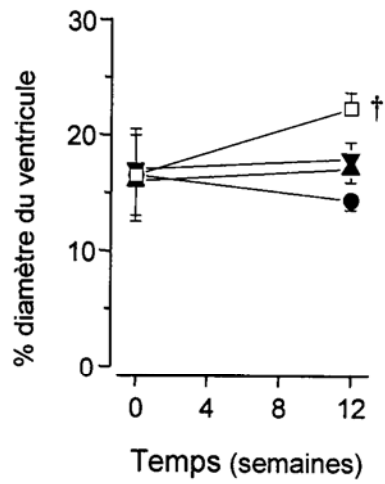
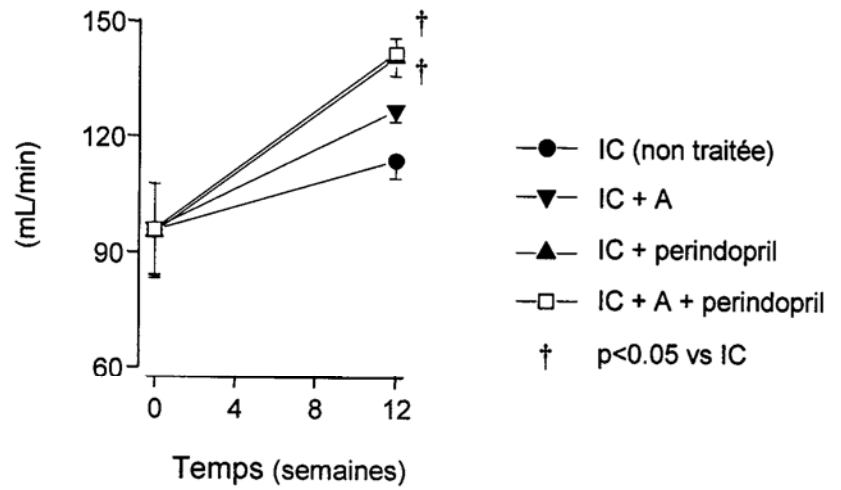
11. Compositions pharmaceutiques selon la revendication 10 caractérisées en ce que l'insuffisance cardiaque traitée est une insuffisance cardiaque à fonction systolique conservée.
12. Compositions pharmaceutiques contenant comme principes actifs :
- 5           - la  $N$ -{[(7*S*)-3,4-diméthoxybicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-trién-7-yl]méthyl}-3-(7,8-diméthoxy-1,2,4,5-tétrahydro-3*H*-3-benzazépin-3-yl)-*N*-methyl-3-oxo-1-propanamine, sous forme de chlorhydrate ou de fumarate ou de l'un de leurs hydrates ou formes cristallines, et
- 10           - le perindopril, sous forme de sel de *tert*-butylamine ou d'arginine ou de l'un de leurs hydrates ou formes cristallines,
- seuls ou en combinaison avec un ou plusieurs excipients pharmaceutiquement acceptables.
13. Compositions pharmaceutiques selon la revendication 12, pour leur utilisation dans le traitement de l'insuffisance cardiaque.
- 15           14. Compositions pharmaceutiques selon la revendication 13 caractérisées en ce que l'insuffisance cardiaque traitée est une insuffisance cardiaque à fonction systolique conservée.
- 20           15. Association de la  $N$ -{[(7*S*)-3,4-diméthoxybicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-trién-7-yl]méthyl}-3-(7,8-diméthoxy-1,2,4,5-tétrahydro-3*H*-3-benzazépin-3-yl)-*N*-methyl-3-oxo-1-propanamine ou l'un de ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable, leurs hydrates ou formes cristallines, et du perindopril, sous forme de sel de *tert*-butylamine ou d'arginine, ou de l'un de leurs hydrates ou formes cristallines.
- 25           16. Association selon la revendication 15, caractérisée en ce que la  $N$ -{[(7*S*)-3,4-diméthoxybicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-trién-7-yl]méthyl}-3-(7,8-diméthoxy-1,2,4,5-tétrahydro-3*H*-3-benzazépin-3-yl)-*N*-methyl-3-oxo-1-propanamine est sous forme de chlorhydrate ou de fumarate ou de l'un de leurs hydrates ou formes cristallines.



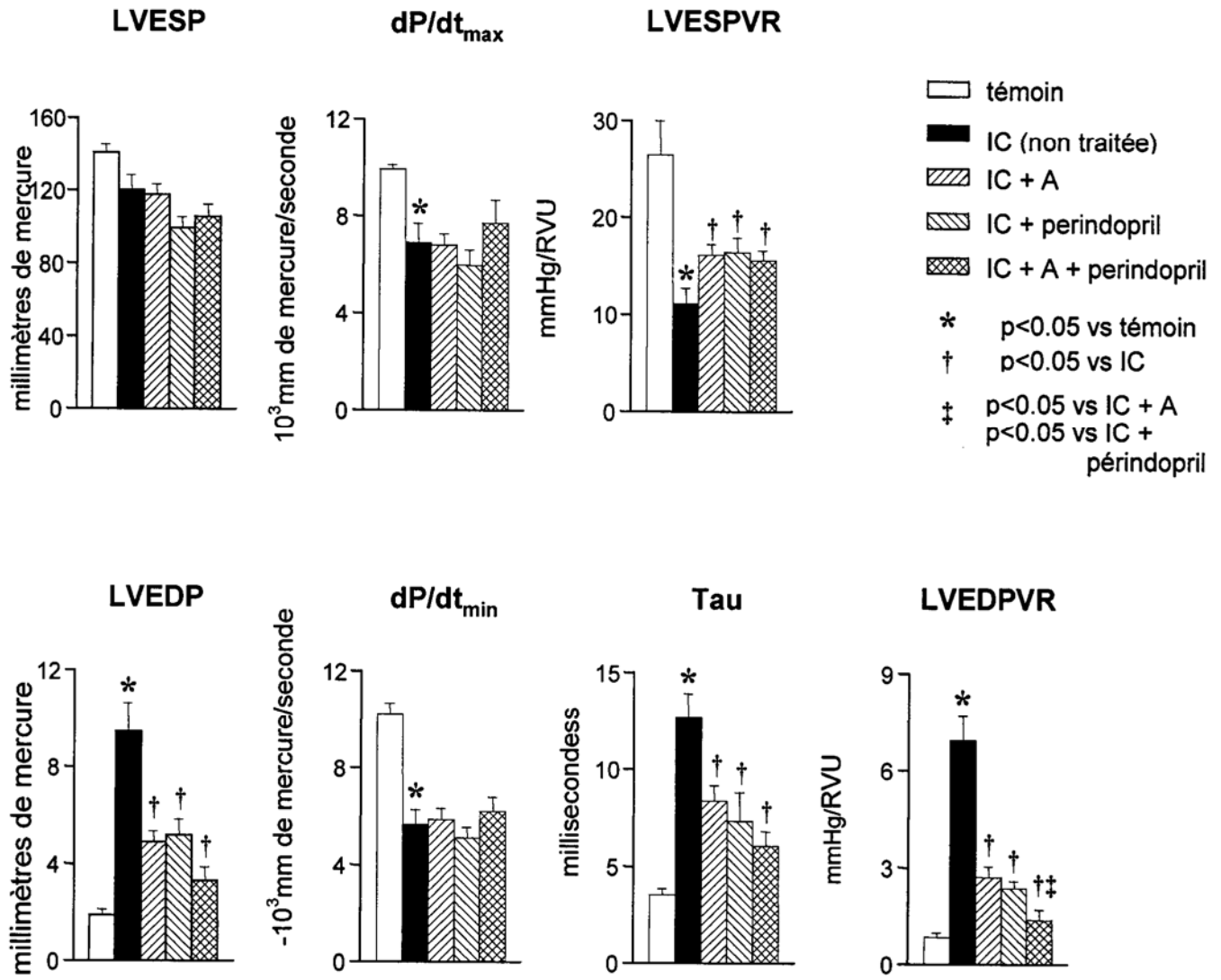
TOTAL PAGES : 15  
POUR LE COMPTE DE LES LABORATOIRES  
SERVIER  
ORIGINAL



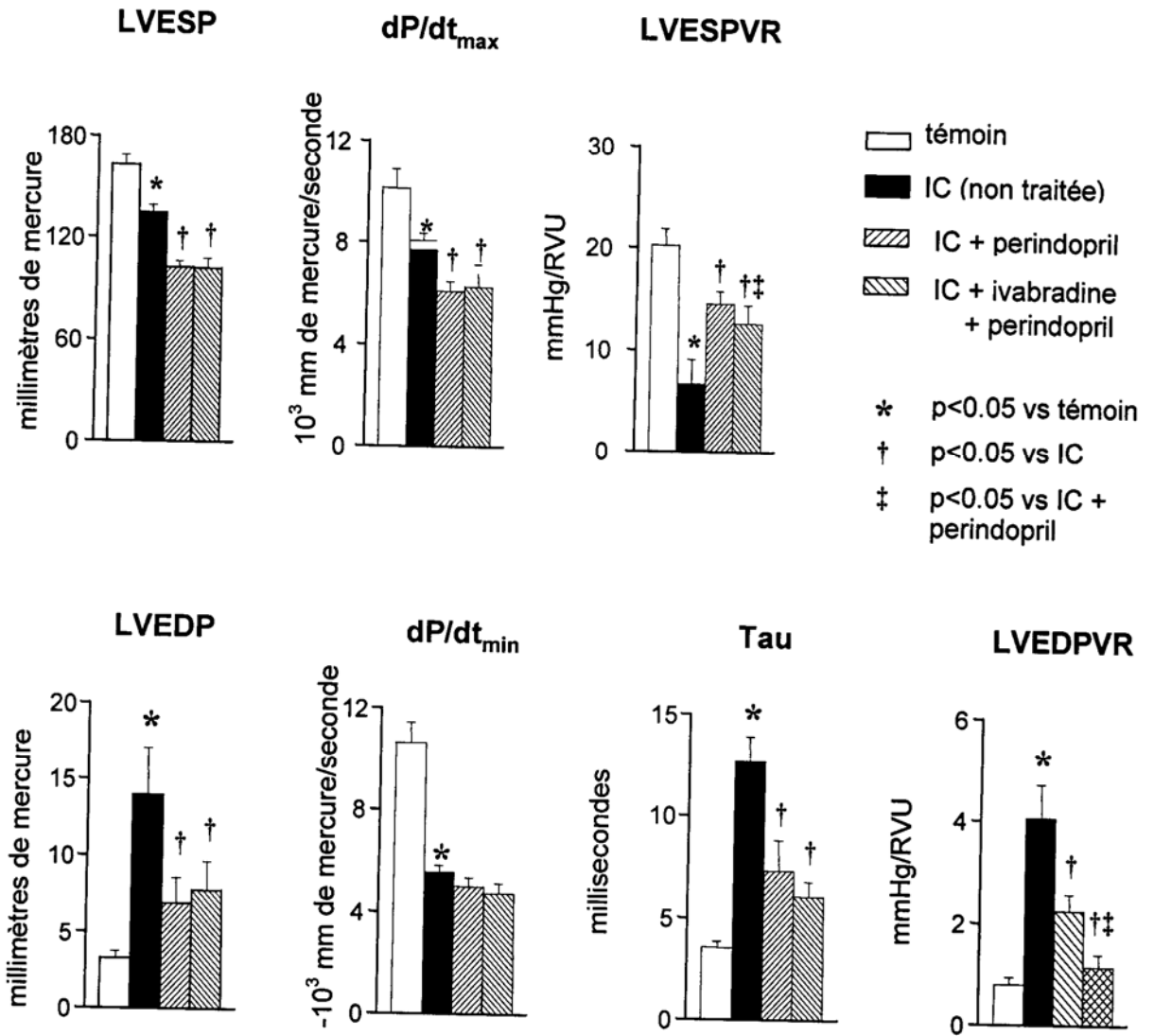
**Figure 1**

**Figure 2****Fraction de raccourcissement  
du ventricule gauche****Débit cardiaque**

**Figure 3**



**Figure 4a**



**Figure 4b**