



(12) **Oversettelse av
europeisk patentskrift**

(11) **NO/EP 2184065 B1**

NORGE

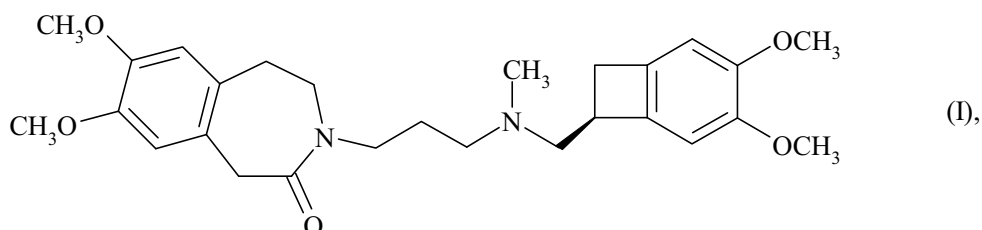
(19) NO
(51) Int Cl.

A61K 31/55 (2006.01)
A61K 49/00 (2006.01)

Patentstyret

- | | | |
|------|--|---|
| (21) | Oversettelse publisert | 2011.12.05 |
| (80) | Dato for Den Europeiske Patentmyndighets publisering av det meddelte patentet: | 2011.07.20 |
| (86) | Europeisk søknadsnr: | 09290841.7 |
| (86) | Europeisk innleveringsdag | 2009.11.06 |
| (87) | Den europeiske søknadens Publiseringsdato | 2010.05.12 |
| (30) | Prioritet | 2008.11.07 FR 0806225 |
| (84) | Utpekte stater | AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MK MT NL NO PL PT RO SE SI SK SM TR |
| | Utpekte samarbeidende stater | AL BA RS |
| (73) | Innehaver | Les Laboratoires Servier, 35, rue de Verdun 92284 Suresnes Cedex, Frankrike |
| (72) | Oppfinner | Lerebours-Pigeonniere, Guy, 28, avenue de l'Europe 92300 Levallois Perret, Frankrike
Dubost-Brama, Ariane, 7, rue Valentin Haüy 75015 Paris, Frankrike
Fleurinck, Carmen, Gaversesteenweg 6179820 Schelderode, Belgia |
| (74) | Fullmektig | Oslo Patentkontor AS, Postboks 7007 Majorstua, 0306 OSLO, Norge |
-
- | | | |
|------|-----------------------|--|
| (54) | Benevnelse | Ivabradlin og dens anvendelse i en diagnostisk framgangsmåte ved å bruke koronar angiografi ved "multislice computed"-tomografi |
| (56) | Anførte publikasjoner | EP-A- 1 695 965 B1, EP-A- 1 944 031 B1, "IVABRADINE HYDROCHLORIDE ANTIANGINAL HCN (LF CURRENT) BLOCKER" DRUGS OF THE FUTURE, PROUS SCIENCE, ES, vol. 28, no. 7, 1 janvier 2003 (2003-01-01), pages 652-658, XP009052804 ISSN: 0377-8282, BAX ET AL: "A randomized double blind trial on the efficacy and safety of a single intravenous bolus of ivabradine versus placebo for heart rate control during coronary CT angiography", EUROPEAN HEART JOURNAL, vol. 31, - 2010, page 151,, SHAPIRO ET AL: "Efficacy of pre-scan beta-blockade and impact of heart rate on image quality in patients undergoing coronary multidetector computed tomography angiography", EUROPEAN JOURNAL OF RADIOLOGY, vol. 66, - April 2008 (2008-04), pages 37-41,, GUARICCI ET AL: "Incremental value and safety of oral ivabradine for heart rate reduction in computed tomography coronary angiography", INTERNATIONAL JOURNAL OF RADIOLOGY, - 23 November 2010 (2010-11-23),, MANZ M ET AL: "A SINGLE INTRAVENOUS DOSE OF IVABRADINE, A NOVEL IF INHIBITOR, LOWERS HEART RATE BUT DOES NOT DEPRESS LEFT VENTRICULAR FUNCTION IN PATIENTS WITH LEFT VENTRICULAR DYSFUNCTION" RADIOLOGY, KARGER, BASEL, CH, vol. 100, no. 3, 1 novembre 2003 (2003-11-01), pages 149-155, XP009059994 ISSN: 0008-6312, PANNU H K ET AL: "[beta]-blockers for cardiac CT: A primer for the radiologist" AMERICAN JOURNAL OF ROENTGENOLOGY 200606 US, vol. 186, no. 6 SUPPL. A, juin 2006 (2006-06), pages S341-S345, XP002531243 ISSN: 0361-803X, DE GRAAF ET AL: "Evaluation of Contraindications and Efficacy of Oral Beta Blockade Before Computed Tomographic Coronary Angiography", THE AMERICAN JOURNAL OF RADIOLOGY, vol. 105, no. 6, - 15 March 2010 (2010-03-15), pages 767-772, |

Den foreliggende oppfinnelsen angår anvendelse av ivabradin, eller 3-{3-[[[(7S)-3,4-dimetoksybisyklo[4.2.0]okta-1,3,5-trien-7-yl]metyl}(metyl)amino]propyl}-7,8-dimetoksy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on, med formel (I):



og også dets addisjonssalter med en farmasøytisk akseptabel syre og hydrater av
 5 nevnte addisjonssalter, i en diagnostisk fremgangsmåte ved å bruke metoden
 koronar angiografi ved "multislice computed"-tomografi.

Ivabradin, og også dets addisjonssalter med en farmasøytisk akseptabel syre, mer
 spesielt dets hydroklorid, og hydrater av nevnte addisjonssalter har veldig verdifulle
 farmakologiske og terapeutiske egenskaper.

10 De reduserer direkte og selektivt pacemaker-aktivitet, noe som gir dem negative
 kronotropiske egenskaper (reduksjon av hjerterefrekvens), uten å påvirke arterielt
 trykk, noe som gjør det mulig å vurdere bruken av dem i å behandle, forhindre og
 forbedre prognosen for forskjellige kardiovaskulære sykdommer assosiert med
 myokardisk iskemi sånn som angina pectoris og myokardisk infarkt og i kronisk
 15 hjertesvikt.

Fremstillingen og anvendelsen av ivabradin og dets addisjonssalter med en
 farmasøytisk akseptabel syre, mer spesielt dets hydroklorid, i terapeutika, har blitt
 beskrevet i europeisk patentbeskrivelse EP 0 534 859.

Søkeren har nå funnet at ivabradin og dets addisjonssalter, mer spesielt dets
 20 hydroklorid, har verdifulle egenskaper som tillater deres anvendelse i en
 diagnostisk fremgangsmåte ved å bruke metoden for koronar angiografi ved
 "multislice computed"-tomografi.

Koronær angiografi ved "multislice computed"-tomografi, eller MSCT-CA (MultiSlice
 Computed Tomography Coronary Angiography), også referert til som MDCT-CA
 25 (MultiDetector Computed Tomography Coronary Angiography), er en rask og ikke-
 invasiv teknikk som gjør det mulig å undersøke koronararteriene og å detektere,

ved billedfremkalling, koronær sykdom, spesielt innsnevring (stenose) eller obstruksjon av koronararteriene, og også for å vurdere anatomien og permeabiliteten til årene og å karakterisere ateromatøst plakk på vevsnivå. Denne metoden unngår det å måtte bruke den vanlige teknikken med angiografi ved kardielt kateterisering, som, grunnet dens invasive natur, har risikomomenter.

I metoden med koronær angiografi ved "multislice computed"-tomografi, blir pasienten injisert med et jodert kontrastmedium for å opasifisere lumen til koronararteriene. Billedopptak blir så utført ved bestråling med røntgenbølger ved å bruke en multi-rad (dvs. multi-detektor) skanner.

Koronararteriene er små, kronglete, raskt bevegende blodårer og er derfor vanskelige å ta bilde av. Følgelig, høy romlig og også tidsmessig oppløsning er nødvendig for å analysere dem korrekt. Oppløsningen er bedre dessto større antall av rader.

En multi-rad skanner har generelt fra 4 til 64 detektorer. De nyeste skannerne er forsynt med 64 detektorer, og noen ganger med en dobbel røntgenstrålekilde, noe som øker teknikkens evne til tidsmessig oppløsning.

På den andre siden, grunnet bevegelses-artefakter, er billedkvalitet påvirket av en høy hjerterefrekvens.

PANNU H K ET AL (AMERICAN JOURNAL OF ROENTGENOLOGY, vol. 186, nr. 6 SUPPL. A, sider S341-S345) og SHAPIRO ET AL (EUROPEAN JOURNAL OF RADIOLOGY, vol. 66, sider 37-41) beskriver en protokoll for klinisk forsøk for administrasjonen av metoprolol, en beta-blokker, i pasienter som undergår koronær angiografi ved "multislice computed"-tomografi, for å forbedre kvaliteten til de oppnådde bildene ved hjelp av å senke hjerterefrekvensen.

Søkeren har nå funnet at ivabradin er i stand til å senke hjerterefrekvensen som en innledning til prosedyren. Denne egenskapen gjør det mulig å vurdere å bruke ivabradin i pasienter som har en høy hjerterefrekvens og som undergår koronær angiografi ved "multislice computed"-tomografi for å forbedre kvaliteten til de oppnådde bildene. I tillegg, som et resultat av reduksjonen i hjerterefrekvens, kan det være mulig å vurdere å redusere bestrålingen.

Den foreliggende oppfinnelsen angår følgelig anvendelsen av ivabradin, dets addisjonssalter med en farmasøytisk akseptabel syre og hydrater av nevnte salter, for å oppnå sammensetninger brukt i en diagnostisk fremgangsmåte ved bruk av metode med koronar angiografi ved "multislice computed"-tomografi.

- 5 Sammensetningene er i en form egnet for administrasjon via den orale eller intravenøse vei, fortrinnsvis via den intravenøse veien.

Den nyttige dosen varierer i henhold til hjerterefrekvensen ved hvile til personen som skal undersøkes og varierer fra 2 til 20 mg per administrasjon.

Administrasjon via den intravenøse veien blir utført i en bolus eller ved perfusjon.

- 10 En bolus er forstått å bety rask administrasjon, vedvarende fortrinnsvis mindre enn 30 sekunder.

Sammensetninger egnet for administrasjon via den intravenøse veien kan være i form av en injiserbar løsning eller et frysetørket pulver som skal bli oppløst i et løsemiddel før administrasjon.

- 15 Den injiserbare løsningen er fortrinnsvis en NaCl-løsning.

Konsentrasjonen av ivabradin-basen i den injiserbare løsningen er fortrinnsvis fra 1 til 5 mg/ml.

Prosenandelen av aktiv ingrediens med formel (I) i den injiserbare løsningen er fortrinnsvis fra 0.1 % til 0.5 % basert på vekt.

- 20 Prosentandelen aktiv ingrediens med formel (I) i det frysetørkede pulveret er fortrinnsvis fra 10 % til 50 % basert på vekt.

- I tillegg til ivabradin, et av dets addisjonssalter med en farmasøytisk akseptabel syre eller et av hydratene til et av nevnte addisjonssalter, omfatter sammensetningene egnet for administrasjon ved den orale veien, en eller flere
25 ekspisienter eller bærere sånn som fortynningsmidler, smøremidler, bindere, disintegreringsmidler, absorbenter, fargestoffer, søtningsmidler.

Ved hjelp av ikke-begrensede eksempler, kan det nevnes:

- ♦ *som fortynningsmidler:* laktose, dekstrose, sukrose, mannitol, sorbitol, cellulose, glyserol,
- ♦ *som smøremidler:* silika, talkum, stearinsyre og dens magnesium- og kalsiumsalter, polyetylenglykol,
- 5 ♦ *som bindemidler:* magnesiumaluminiumsilikat, stivelse, gelatin, tragacanth, metylcellulose, natriumkarboksymetylcellulose og polyvinylpyrrolidon (PVP),
- ♦ *som disintegreringsmidler:* agar, alginsyre og dens natriumsalt, brusende blandinger.

10 Prosentandelen av aktiv ingrediens med formel (I) i sammensetningen for administrasjon via den orale veien er fortrinnsvis fra 3 % til 50 % basert på vekt.

EKSEMPEL 1: Klinisk studie. Effekt av i.v. administrasjon av ivabradin hydroklorid på hjerterefrekvens i friske frivillige.

15 Hvilende hjerterefrekvens (i en liggende posisjon) blir malt ved T0. Subjektene blir så gitt en i.v. bolus av en løsning med ivabradin hydroklorid inneholdende 16 mg med ivabradin-base (behandlet gruppe, n = 8) eller placebo (kontrollgruppe, n = 2).

Den hvilende hjerterefrekvensen (i liggende posisjon) blir igjen malt ved T0 + 30 min.

Resultater:

20 I subjektene behandlet med ivabradin er hjerterefrekvensen 16 % lavere enn hjerterefrekvensen i kontrollgruppen.

EKSEMPEL 2: Klinisk studie. Effekt av i.v. administrasjon av ivabradin hydroklorid på hjerterefrekvens i pasienter som undergår koronar angiografi ved "multislice computed"-tomografi.

25 Pasientene valgt for dette studiet har en hvilende hjerterefrekvens lik eller større enn 70 bpm.

Den hvilende hjerterefrekvensen til pasienten blir malt ved T0.

Pasienter hvis hjerterefrekvens er fra 70 bpm til 79 bpm blir gitt en i.v. bolus med en løsning av ivabradin hydroklorid inneholdende 10 mg med ivabradin-base (behandlet gruppe) eller placebo (kontrollgruppe).

- 5 Pasienter hvis hjerterefrekvens er lik eller større enn 80 bpm blir gitt en i.v. bolus med en løsning av ivabradin hydroklorid inneholdende 15 mg med ivabradin-base (behandlet gruppe) eller placebo (kontrollgruppe).

Den hvilende hjerterefrekvensen blir malt kontinuerlig etter bolus-injeksjonen.

Så snart hjerterefrekvensen er mindre enn 65 bpm, blir koronær angiografi utført på pasienten.

- 10 Pasienten blir injisert med et kontrastmedium. Billedinnhenting blir så utført ved røntgenbestråling ved å bruke en multi-rad skanner som har minst 64 detektorer.

EKSEMPEL 3: Injiserbar løsning inneholdende 10 mg/5 ml:

Formel for fremstillingen av 1000 ampuller, hver inneholdende 10 mg med ivabradin-base:

- 15 Ivabradin hydroklorid10.78 g

Natriumklorid45 g

Vann for injeksjoner.....5 liter

Bestanddelene blir blandet sammen og den resulterende løsningen blir distribuert inn i 1000 ampuller, hver har en kapasitet på 10 ml.

- 20 **EKSEMPEL 4: Injiserbar løsning inneholdende 15 mg/7.5 ml:**

Formel for fremstillingen av 1000 ampuller hver inneholdende 15 mg med ivabradin-base:

Ivabradin hydroklorid.....16.17 g

Natriumklorid.....67.5 g

Vann for injeksjoner.....7.5 liter

Bestanddelene blir blandet sammen og den resulterende løsningen blir distribuert inn i 1000 ampuller, hver har en kapasitet på 10 ml.

EKSEMPEL 5: Frysetørket pulver for administrasjon via den
5 **intravenøse veien**

Bestanddelene fra Eksempel 2 blir blandet sammen og den resulterende løsningen blir distribuert inn i 1000 ampuller, hver har en kapasitet på 10 ml, som så blir frysetørket.

EKSEMPEL 6: Sammensetning for administrasjon via den orale veien

10 Formel for fremstillingen av 1000 tabletter, hver inneholdende 5 mg med ivabradin-base:

Ivabradin hydroklorid.....5.39 g

Maisstivelse.....20 g

Vannfri kolloidal silika.....0.2 g

15 Mannitol.....63.91 g

Povidon (PVP).....10 g

Magnesiumstearat.....0.5 g

KRAV

1. Ivabradin, eller 3-{3-[[[(7S)-3,4-dimetoksybisyklo[4.2.0]okta-1,3,5-trien-7-yl]metyl}(metyl)amino]propyl}-7,8-dimetoksy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on, dets addisjonssalter med en farmasøytisk akseptabel syre eller
5 hydrater av nevnte salter, for anvendelse i en diagnostisk fremgangsmåte som bruker metoden koronar angiografi ved "multislice computed"-tomografi.

2. Sammensetning omfattende ivabradin, eller 3-{3-[[[(7S)-3,4-dimetoksybisyklo[4.2.0]okta-1,3,5-trien-7-yl]metyl}(metyl)amino]propyl}-7,8-dimetoksy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on, dets addisjonssalter med en
10 farmasøytisk akseptabel syre eller hydrater av nevnte salter, i kombinasjon med en eller flere farmasøytisk akseptable eksipienter, for anvendelse i en diagnostisk fremgangsmåte som bruker metoden koronar angiografi ved "multislice computed"-tomografi.

3. Sammensetning ifølge krav 2 for anvendelse ifølge krav 2, karakterisert ved
15 at den er egnet for administrasjon via den intravenøse veien.

4. Sammensetning ifølge krav 3 for anvendelse ifølge krav 2, i form av en injiserbar løsning.

5. Sammensetning ifølge krav 2 for anvendelse ifølge krav 2, karakterisert ved at den er egnet for administrasjon via den orale veien.