



República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial.

(21) **PI0904376-4 A2**

(22) Data de Depósito: 06/11/2009
(43) Data da Publicação: 06/09/2011
(RPI 2122)



(51) *Int.Cl.:*
A61K 31/55
A61P 9/06

(54) Título: USO DE IVABRADINA COMO AGENTE DE DIAGNÓSTICO NO MÉTODO DE ANGIOGRAFIA CORONÁRIA POR TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA MULTISLICE

(30) Prioridade Unionista: 07/11/2008 FR 08 06225

(73) Titular(es): Les Laboratoires Servier

(72) Inventor(es): Ariane Dubost-Brama, Carmen Fleurinck, Guy Lerebours-Pigeonniere

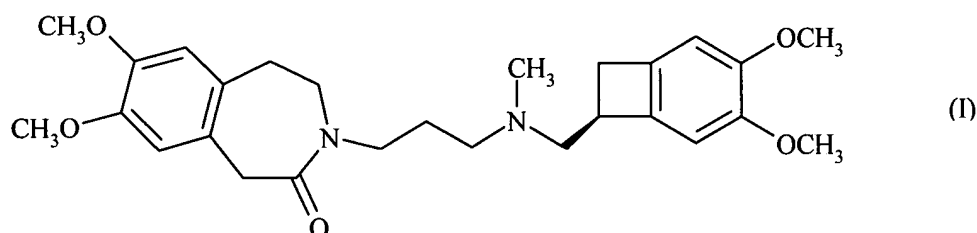
(57) Resumo: USO DE IVABRADINA COMO AGENTE DE DIAGNÓSTICO NO MÉTODO DE ANGIOGRAFIA CORONÁRIA POR TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA MULTISLICE. A presente invenção refere-se ao uso de ivabradina, ou 3-{3- [{{{(7S)-3,4-dimetóxi-biciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il]metil}(metil)amino]propil}-7,8-dimetóxi-1,3,4,5-tetraidro-2H-3-benzazepin-2-ona, de seus sais de adição com um ácido farmacologicamente aceitável ou de hidratos dos ditos sais, na fabricação de uma composição para uso como agente de diagnóstico no método de angiografia coronária por tomografia computadorizada multislice.



PI0904376-4

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "USO DE
IVABRADINA COMO AGENTE DE DIAGNÓSTICO NO MÉTODO DE AN-
GIOGRAFIA CORONÁRIA POR TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA
MULTISLICE".

5 A presente invenção refere-se ao uso de ivabradina, ou 3-{3-
[[[(7S)-3,4-dimetóxi-biciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il]metil](metil)amino]pro-
pil}-7,8-dimetóxi-1,3,4,5-tetraidro-2H-3-benzazepin-2-ona de fórmula (I):



e também seus sais de adição com um ácido farmaceuticamente aceitável e
hidratos dos ditos sais de adição, como agente de diagnóstico no método de
10 angiografia coronária por tomografia computadorizada multislice.

Ivabradina e também seus sais de adição com um ácido farma-
ceuticamente aceitável, mais especialmente seu cloridrato, e hidratos dos
ditos sais de adição têm propriedades farmacológicas e terapêuticas bastan-
te valiosas.

15 Elas reduzem direta e seletivamente a atividade dos marcapas-
sos cardíacos, conferindo, aos mesmos, propriedades cronotrópicas negati-
vas (redução da frequência cardíaca), sem afetar a pressão arterial, o que
possibilita se considerar o uso destes no tratamento, prevenção e aperfeiço-
amento do prognóstico de várias doenças cardiovasculares associadas à
20 isquemia do miocárdio, tais como angina do peito e infarto de miocárdio e
insuficiência cardíaca crônica.

A preparação e uso de produtos terapêuticos de ivabradina e
seus sais de adição com um ácido farmaceuticamente aceitável, e, mais es-
pecialmente, seu cloridrato, foram descritos no relatório descritivo da Patente
25 EP 0 534 859.

Foi aqui verificado que a ivabradina e os seus sais de adição,
mais especialmente seu cloridrato, possuem propriedades que permitem seu

uso como agentes de diagnóstico no método de angiografia coronária por tomografia computadorizada multislice.

Angiografia coronária por tomografia computadorizada multislice, ou MSCT-CA (Angiografia Coronária por Tomografia Computadorizada Multislice), também referida como MDCT-CA (Angiografia Coronária por Tomografia Computadorizada Multidetector), é uma técnica rápida e não invasiva, tornando possível examinar as artérias coronárias e detectar, por imageamento, doença coronária, especialmente, estreitamento (estenose) ou obstrução das artérias coronárias, e também avaliar a anatomia e a permeabilidade dos vasos e caracterizar placas ateromatosas no nível tecidual. Esse método evita ter que se usar a técnica convencional de angiografia por caracterização cardíaca, que, devido a sua natureza invasiva, apresenta riscos.

No método de angiografia coronária por tomografia computadorizada multislice, o paciente é injetado com um meio de contraste iodado para opacificar o lúmen das artérias coronárias. A aquisição de imagens é então efetuada por radiação com raios X usando um escâner de multifileiras (ou seja, o mesmo que multidetectores).

As artérias coronárias são vasos de pequeno calibre, tortuosos, que se movem rapidamente e são, portanto, difíceis de imageamento. Consequentemente, para analisá-las corretamente é preciso alta resolução espacial e também temporal. A resolução é melhor quanto maior for o número de fileiras. Um escâner de multifileiras tem em geral de 4 a 64 detectores. Os escâneres mais recentes são equipados com 64 detectores, e, algumas vezes, com uma fonte dual de raios X, que aumenta a capacidade de resolução temporal da técnica.

Por outro lado, devido aos ruídos de movimentos, a qualidade da imagem é afetada pela alta frequência cardíaca.

Foi aqui agora verificado que a ivabradina é capaz de diminuir a frequência cardíaca como um prelúdio para o procedimento. Essa propriedade torna possível considerar o uso de ivabradina em pacientes tendo uma alta frequência cardíaca e sofrer angiografia coronária por tomografia computadorizada multislice para aperfeiçoar a qualidade das imagens obtidas.

Além disso, em consequência da redução da frequência cardíaca, há a possibilidade de se considerar reduzir a irradiação.

Por conseguinte, a presente invenção refere-se ao uso de ivabradina, de seus sais de adição com um ácido farmaceuticamente aceitável e de hidratos dos ditos sais para obter composições para uso como agentes de diagnóstico no método de angiografia coronária por tomografia computadorizada multislice.

As composições estão em uma forma adequada para administração por via oral ou intravenosa, preferivelmente por via intravenosa.

10 A dosagem útil varia de acordo com a frequência cardíaca em repouso da pessoa que está sendo examinada e varia de 2 a 20 mg por administração.

A administração por via intravenosa é efetuada em bolo ou por perfusão.

15 Por "bolo" entende-se administração rápida, durando, preferivelmente, menos que 30 segundos.

As composições adequadas para administração por via intravenosa podem estar na forma de solução injetável ou de liofilizado a ser dissolvido em um solvente, antes da administração.

20 A solução injetável é preferivelmente uma solução salina.

A concentração de ivabradina base na solução injetável é preferivelmente de 1 a 5 mg/mL.

A percentagem do ingrediente ativo de fórmula (I) na solução injetável é, preferivelmente, de 0,1% a 0,5% em peso.

25 A percentagem do ingrediente ativo de fórmula (I) no liofilizado é, preferivelmente, de 10% a 50% em peso.

Além da ivabradina, um de seus sais de adição com um ácido farmaceuticamente aceitável ou um dos hidratos de um dos sais de adição, as composições adequadas para administração por via oral compreendem um ou mais excipientes ou veículos, tais como diluentes, lubrificantes, ligantes, agentes desintegradores, absorventes, corantes, adoçantes.

A título de exemplo não limitativo, podem ser mencionados:

♦ como diluentes: lactose, dextrose, sacarose, manitol, sorbitol, celulose, glicerol,

♦ como lubrificantes: sílica, talco, ácido esteárico e seus sais de magnésio e cálcio, polietileno glicol,

5 ♦ como ligantes: silicato de alumínio, silicato de magnésio, amido, gelatina, tragacanto, metilcelulose, carboximetilcelulose sódica e polivinilpirrolidona (PVP),

♦ como agentes desintegradores: ágar, ácido algínico e seu sal de sódio, misturas efervescentes.

10 A percentagem do ingrediente ativo de fórmula (I) na composição para administração por via oral é, preferivelmente, de 3% a 50% em peso.

EXEMPLO 1: estudo clínico. Efeito da administração intravenosa de cloridrato de ivabradina na frequência cardíaca em voluntários saudáveis.

15 Frequência cardíaca em repouso (em uma posição deitada) é medida em T0. É dado aos pacientes um bolo intravenoso de uma solução de cloridrato de ivabradina contendo 16 mg de ivabradina base (grupo tratado, n = 8) ou de placebo (grupo de controle, n = 2).

20 A frequência cardíaca em repouso (em uma posição deitada) é medida novamente em T0 + 30 min.

Resultados:

Nos pacientes tratados com ivabradina, a frequência cardíaca é 16% menor que a frequência cardíaca no grupo de controle.

25 EXEMPLO 2: estudo clínico. Efeito da administração de cloridrato de ivabradina na frequência cardíaca em pacientes submetidos à angiografia coronária por tomografia computadorizada multislice.

Os pacientes selecionados para este estudo têm uma frequência cardíaca em repouso igual ou maior que 70 bpm.

A frequência cardíaca em repouso do paciente é medida em T0.

30 Aos pacientes cuja frequência cardíaca é de 70 bpm a 79 bpm é dado um bolo de uma solução de cloridrato de ivabradina contendo 10 mg de ivabradina base (grupo tratado) ou de placebo (grupo de controle).

Aos pacientes cuja frequência cardíaca é igual ou maior que 80 bpm é dado um bolo de uma solução de cloridrato de ivabradina contendo 15 mg de ivabradina base (grupo tratado) ou de placebo (grupo de controle).

5 A frequência cardíaca em repouso é medida continuamente depois da injeção do bolo.

Tão logo a frequência atinge menos que 65 bpm, a angiografia coronária é efetuada no paciente.

10 Injeta-se no paciente uma meio de contraste. A aquisição de imagem é então efetuada por radiação de raios X usando-se um escâner de multifeixes tendo pelo menos 64 detectores.

EXEMPLO 3:

Fórmula para a preparação de 1.000 ampolas, cada uma contendo 10 mg de ivabradina base:

Cloridrato de ivabradina	10,78 g
Cloreto de sódio	45 g
Água para injeções	5 litros

15 Os constituintes são misturados juntos e a solução resultante é distribuída em 1.000 ampolas, cada uma tendo capacidade para 10 mL.

EXEMPLO 4: solução injetável contendo 15 mg/7,5 mL:

Fórmula para a preparação de 1.000 ampolas, cada uma contendo 15 mg de ivabradina base:

Cloridrato de ivabradina	16,17 g
Cloreto de sódio	67,5 g
Água para injeções	7,5 litros

20 Os constituintes são misturados juntos e a solução resultante é distribuída em 1.000 ampolas, cada uma tendo capacidade para 10 mL.

EXEMPLO 5: liofilizado para administração por via intravenosa

25 Os constituintes do Exemplo 2 são misturados juntos e a solução resultante é distribuída em 1.000 ampolas, cada uma tendo capacidade para 10 mL, que são então liofilizadas.

EXEMPLO 6: composição para administração por via oral

Fórmula para a preparação de 1.000 comprimidos, cada uma contendo 5 mg de ivabradina base:

Cloridrato de ivabradina	5,39 g
Amido de milho	20 g
Sílica coloidal anidra	0,2 g
Manitol	63,91 g
Povidona (PVP)	10 g
Estearato de magnésio	0,5 g

REIVINDICAÇÕES

1. Uso de ivabradina, ou 3-{3-[[[(7S)-3,4-dimetóxi-biciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il]metil](metil)amino]propil}-7,8-dimetóxi-1,3,4,5-tetraidro-2H-3-benzazepin-2-ona, de seus sais de adição com um ácido farmacêuticamente aceitável ou de hidratos dos ditos sais, na fabricação de uma composição para uso como agente de diagnóstico no método de angiografia coronária por tomografia computadorizada multislice.

2. Composição, que compreende ivabradina, ou 3-{3-[[[(7S)-3,4-dimetóxi-biciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il]metil](metil)amino]propil}-7,8-dimetóxi-1,3,4,5-tetraidro-2H-3-benzazepin-2-ona, seus sais de adição com um ácido farmacêuticamente aceitável ou de hidratos dos ditos sais, na fabricação de uma composição para uso como agente diagnóstico no método de angiografia coronária por tomografia computadorizada multislice.

3. Composição, de acordo com a reivindicação 2, caracterizada pelo fato de que é adequada para administração por via intravenosa.

4. Composição, de acordo com a reivindicação 3, na forma de uma solução injetável.

5. Composição, de acordo com a reivindicação 2, caracterizada pelo fato de que é adequada para administração por via oral.

RESUMO

Patente de Invenção: "USO DE IVABRADINA COMO AGENTE DE DIAGNÓSTICO NO MÉTODO DE ANGIOGRAFIA CORONÁRIA POR TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA MULTISLICE".

5 A presente invenção refere-se ao uso de ivabradina, ou 3-{3-
 [((7S)-3,4-dimetóxi-biciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il]metil}(metil)amino]pro-
 pil}-7,8-dimetóxi-1,3,4,5-tetraidro-2H-3-benzazepin-2-ona, de seus sais de
 adição com um ácido farmaceuticamente aceitável ou de hidratos dos ditos
 sais, na fabricação de uma composição para uso como agente de diagnósti-
 10 co no método de angiografia coronária por tomografia computadorizada mul-
 tislice.