

①9 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

①1 N° de publication : **2 577 802**
(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

②1 N° d'enregistrement national : **85 02727**

⑤1 Int Cl⁴ : A 61 K 31/435, 31/135.

①2

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②2 Date de dépôt : 26 février 1985.

③0 Priorité :

④3 Date de la mise à disposition du public de la
demande : BOPI « Brevets » n° 35 du 29 août 1986.

⑥0 Références à d'autres documents nationaux appa-
rentés :

⑦1 Demandeur(s) : *SYNTHELABO, Société Anonyme.* — FR.

⑦2 Inventeur(s) : *Icilio Cavero.*

⑦3 Titulaire(s) :

⑦4 Mandataire(s) : *Elisabeth Thouret-Lemaitre.*

⑤4 Compositions pharmaceutiques à base de betaxolol et de nifédipine.

⑤7 Composition pharmaceutique contenant une association
de betaxolol et de nifédipine.

FR 2 577 802 - A1

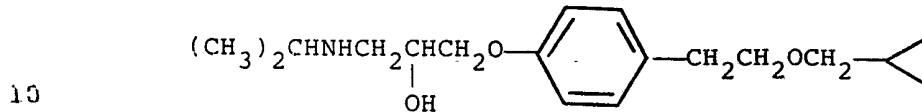
D

1

La présente invention a pour objet des compositions pharmaceutiques à base de betaxolol et de nifédipine destinées au traitement de maladies cardiovasculaires, plus particulièrement de l'hypertension.

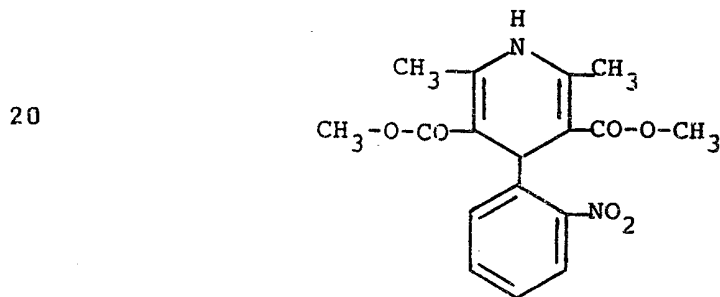
5

Le bétaxolol de formule



est connu pour ses propriétés β -bloquantes.

15 La nifédipine de formule



25

est connue pour ses propriétés antihypertensives et d'inhibiteur calcique.

30

La Demanderesse a constaté que, de manière surprenante, il existe un effet de synergie important entre les propriétés antihypertensives des deux composés lorsqu'on les associe.

35 Les compositions pharmaceutiques de l'invention ont été soumises à une série d'essais pharmacologiques qui révèlent leurs intéressantes propriétés dans le domaine cardiovasculaire.

Le test utilisé est le suivant : des rats spontanément hypertendus, mâles et vigiles, sont utilisés. Leurs pression artérielle et leur fréquence cardiaque sont enregistrées en continu à partir de l'artère caudale préalablement cathétérisée pendant une courte période d'anesthésie légère à l'éther. Après une période de stabilisation (2 h environ) des paramètres cardiaques, les animaux reçoivent par voie orale, sous un volume de 5 ml/kg, le solvant (eau distillée), le bétaxolol (2,5 mg/kg), la nifédipine (10 mg/kg) ou l'association bétaxolol/nifédipine (2,5/10 mg/kg).

L'administration orale de bétaxolol (2,5 mg/kg) n'a pas d'effet significatif sur la pression artérielle moyenne et diminue légèrement la fréquence cardiaque des animaux. La nifédipine (10 mg/kg, p.o.) diminue d'environ 20 % la pression artérielle moyenne pendant les 2 premières heures qui suivent l'administration, cette action n'étant plus que de 12 %, 4 heures après le traitement. Cet effet hypotenseur est accompagné d'une importante tachycardie.

L'association bétaxolol/nifédipine (2,5/10 mg/kg p.o.) engendre une chute de la pression artérielle moyenne plus importante en amplitude et en durée que celle produite par la nifédipine seule. En pourcentage, la diminution est encore de 29 % après 4 heures, alors que la diminution obtenue avec la nifédipine seule n'est plus que de 12 % après ce même temps.

De plus, alors que la fréquence cardiaque est significativement augmentée par la nifédipine seule, à la dose utilisée (10 mg/kg), aucune tachycardie n'apparaît lors de son association avec le bétaxolol (2,5 mg/kg).

Les résultats sont donnés dans le tableau suivant.

Tableau

5	Temps après traitement (min)	Δ PAM (mmHg)			
		PLACEBO (n=4)	BET 2,5 (n=3)	NIF 10 (n=6)	BET 2,5 + NIF 10 (n=11)
10	15	-3 ± 2	-7 ± 7	-38 ± 2	-48 ± 2
	30	2 ± 4	-5 ± 3	-34 ± 3	-51 ± 3
	45	4 ± 3	-8 ± 4	-35 ± 4	-50 ± 4
	60	4 ± 3	-8 ± 3	-34 ± 5	-52 ± 4
	90	3 ± 3	-2 ± 2	-37 ± 4	-54 ± 4*
15	120	-2 ± 2	0 ± 0	-36 ± 6	-54 ± 5*
	150	6 ± 2	5 ± 3	-32 ± 3	-56 ± 5*
	180	-2 ± 4	7 ± 3	-29 ± 3	-53 ± 6*
	210	-6 ± 5	3 ± 3	-28 ± 6	-52 ± 5*
	240	-4 ± 5	5 ± 5	-23 ± 5	-55 ± 5*

20 *Effet antihypertenseur significativement ($p < 0,05$; t-test)
plus important que celui correspondant à la somme des effets
de chacun des composés administré seul.

BET = bétaxolol

NIF = nifédipine

25 Δ PAM = diminution de la pression artérielle moyenne par
rapport à celle des témoins (valeur initiale: 187 ± 5 mmHg)
n = nombre d'animaux.

30

35

Ces résultats montrent qu'il existe une synergie entre les effets antihypertenseurs de la nifédipine et du bétaxolol..

5 Les compositions pharmaceutiques de l'invention peuvent contenir de 1 à 10 mg de bétaxolol et de 3 à 30 mg de nifédipine, par unité de prise.

10 Elles peuvent être présentées sous toute forme appropriée pour l'administration par voie orale ou parentérale, en association avec tout excipient pharmaceutique approprié.

15 Les compositions pharmaceutiques de l'invention peuvent être utilisées pour le traitement de diverses affections cardiovasculaires, en particulier l'hypertension, l'angine de poitrine et l'athérosclérose.

La posologie quotidienne est telle que l'on administre de 1 à 20 mg de bétaxolol et de 3 à 60 mg de nifédipine.

20

25

30

35

Revendication

1. Composition pharmaceutique contenant une association de bétaxolol et de nifédipine.

5

2. Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce qu'elle contient de 1 à 10 mg de bétaxolol et de 3 à 30 mg de nifédipine.

10

15

20

25

30

35