



(12) PATENT

(19) NO

(11) 337640

(13) B1

NORGE

(51) Int Cl.

A61K 31/4045 (2006.01)

A61K 31/55 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

A61K 9/12 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Søknadsnr	20065905	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	
(22)	Inng.dag	2006.12.19	(85)	Videreføringsdag	
(24)	Løpedag	2006.12.19	(30)	Prioritet	2005.12.21, FR, 05 13006
(41)	Alm.tilgj	2007.06.22			
(45)	Meddelt	2016.05.23			
(73)	Innehaver	Les Laboratoires Servier, 12, place de la Défense, FR-92415 COURBEVOIE CEDEX, Frankrike			
(72)	Oppfinner	Vidal Benatar, 111, rue des Tennerolles, FR-92210 SAINT-CLOUD, Frankrike			
		Guy Lerebours-Pigeonniere, 28, avenue de l'Europe, FR-92300 LEVALLOIS-PERRET, Frankrike			
(74)	Fullmektig	Oslo Patentkontor AS, Postboks 7007 Majorstua, 0306 OSLO, Norge			
(54)	Benevnelse	Ny assosiasjon av en sinusknute If-strøminhibitor og en angiotensinkonvertaseinhibitor, og farmasøytiske sammensetninger inneholdende den			
(56)	Anførte publikasjoner	WO 0178699 A EP 0471388 A			
(57)	Sammendrag				

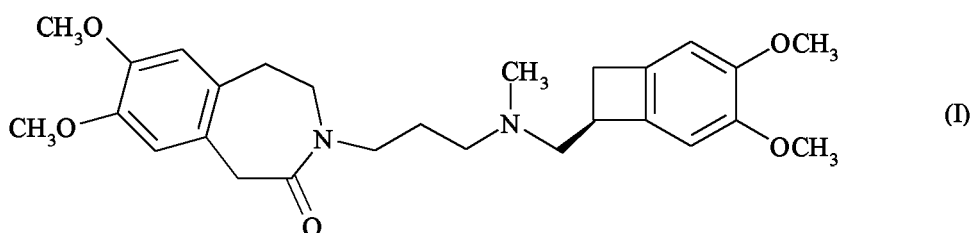
Assosiasjon omfattende en selektiv og spesifikk sinusknute- If -strøminhibitor, mer spesielt ivabradin, og et middel som hemmer angiotensinkonvertase.

Foreliggende oppfinnelse vedrører en ny assosiasjon av en selektiv og spesifikk sinusknute- I_f -strøminhibitor og et middel som hemmer angiotensinkonvertase. Den nærmest kjente teknikk er representert ved EP 0471388. Den foreliggende oppfinnelse representerer noe nytt, som ikke har vært kjent tidligere. Etterfølgende beskrivelse

5 omhandler hva som er nytt med den foreliggende oppfinnelse, i forhold til teknikkens stand.

Mer spesielt vedrører den foreliggende oppfinnelse en ny assosiasjon av en selektiv og spesifikk sinusknute- I_f -strøminhibitor som er ivabradin, eller 3-{3-[{[(7S)-3,4-

10 dimetoksybicyklo[4.2.0]okta-1,3,5-trien-7-yl]metyl}(metyl)amino]propyl}-7,8-dimetoksy-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-3-benzazepin-2-on, med formel (I):



og dens hydrater og krystallinske former og addisjonssalter derav med en farmasøytisk

15 akseptabel syre, og et middel som hemmer angiotensinkonvertase.

Selektive og spesifikke sinusknute- I_f -strøminhibitorer, mer spesielt ivabradin, og dens hydrater og krystallinske former og addisjonssalter derav med en farmasøytisk akseptabel syre, mer spesielt dens hydroklorid, har svært verdifulle farmakologiske og

20 terapeutiske egenskaper, spesielt negative kronotropiske egenskaper (senkning av hjerterytme), som gjør disse forbindelser nyttige i behandlingen, forebyggingen og prognoseforbedringen av forskjellige kardiovaskulære sykdommer assosiert med myokardiskemi slik som angina pectoris, myokardinfarkt og assosierte rytmeforstyrrelser, og også i forskjellige patologier som involverer rytmeforstyrrelser, spesielt supraventrikulære rytmeforstyrrelser, og i kronisk hjertesvikt.

Fremstillingen og den terapeutiske anvendelse av ivabradin og addisjonssalter derav med en farmasøytisk akseptabel syre, mer spesielt dens hydroklorid, har blitt beskrevet i den europeiske patentbeskrivelse EP 0 534 859.

Søkeren har nå overraskende oppdaget at selektive og spesifikke sinusknute- I_f -strøm-inhibitorer, mer spesielt ivabradin, eller 3-{3-[[[(7S)-3,4-dimetoksybicyklo[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, anvendt i assosiasjon med et middel som hemmer angiotensinkonvertase, har verdifulle egenskaper som tillater dem å bli anvendt i assosiasjon i behandlingen av arteriell hypertensjon.

Arteriell hypertensjon er en stille, men snikende sykdom: selv om den for det meste av tiden ikke er ledsaget av noen umiddelbare problemer, tilkjennegir den seg, når ubehandlet, etter 10 til 20 år, ved forekomsten av et alvorlig vaskulært, hjerte- eller cerebralt tilfelle. Utover en biologisk parameter definert som å overskride et spesielt nivå som bestemmes av fagkyndige, er arteriell hypertensjon en vesentlig risikofaktor for kardiovaskulære sykdommer, disse sykdommer representerer den mest alminnelige årsak til død i den siste tredjedel av livet til mennesker i industriland.

Denne "tidsinnstilte helsebombe" utgjør følgelig et svært stort offentlig helseproblem i betraktning av dets høye forekomst blant den generelle befolkning. Fra det terapeutiske synspunkt er hygieniske-kostholdsmål alltid nødvendig. Disse gjør det noen ganger mulig å unngå, men oftest bare å forsinke, anvendelse av legemiddelbehandling. Arsenalet av legemidler er stort, men er likevel ofte inadekvat for å oppnå tilfredsstillende kontroll av arterielt trykk.

Det er kjent at nivået av arterielt trykk (systolisk eller diastolisk) er en svært viktig bestemmende faktor i risikoen for forekomst av et cerebralt vaskulært tilfelle eller myokardinfarkt. Et svært stort antall kliniske forsøk har vist at senkning av arterielt trykk svært signifikant reduserer risikoen for cerebrale og hjertetilfeller i hypertensive pasienter.

Det er kjent at den individuelle respons på en antihypertensive behandling er variabel og vanskelig å forutsi. Oppnåelse av optimal kontroll av arterielt trykk krever adgang til multiterapi (anvendelse av legemidler som har forskjellige virkningsmåter) i majoriteten av hypertensive pasienter.

Forbindelser søkes fremdeles som er aktive i former for hypertensjon som er resistente mot strømbehandlinger. I tillegg søkes også legemidler som har en lengre virkningsvarighet eller som har enda færre sekundære kliniske eller biologiske effekter.

5 Følgelig er utviklingen av nye, alternative behandlinger fremdeles relevant i dag og forblir en nødvendighet.

En terapeutisk klasse bredt anvendt i behandlingen av arteriell hypertensjon omfatter angiotensinkonvertaseinhibitorer (ACE-inhibitorer).

10 Angiotensinkonvertaseinhibitorer er én av de viktigste terapeutiske klasser i behandlingen av arteriell hypertensjon. De virker prinsipielt ved å hemme syntesen av angiotensin II og ved å blokkere nedbrytningen av bradykinin.

15 Deres hemodynamiske effekter består i bunn og grunn av å senke total perifer motstand ved hjelp av arteriolær vasodilasjon, som frembringer en senkning av arterielt trykk uten sympatisk stimulering og uten vann/natriumretensjon. De er effektive i alle typer arteriell hypertensjon. I tillegg til senkningen av arterielt trykk har de blitt vist å forbedre morbiditeten (myokardinfarkt, cerebrale vaskulære tilfeller) og kardiovaskulær mortalitet i hypertensive pasienter, diabetespasienter og pasienter med foruteksisterende koronarsykdom.

De tolereres generelt svært godt bortsett fra forekomsten i noen pasienter av en tørr hoste som er reversibel ved stans av behandling.

20 Søkeren har nå overraskende oppdaget at selektive og spesifikke sinusknute-I_f-strøm-inhibitorer, mer spesielt ivabradin, er i stand til å forsterke effektene av midler som hemmer angiotensinkonvertase. Denne effekt, som ikke kunne forutses på grunn av den enkle kjensgjerning av terapeutisk klasse til hvilken selektive og spesifikke sinusknute-I_f-strøminhibitorer tilhører, gjør det mulig å vurdere anvendelse av assosiasjonen ifølge
25 oppfinnelsen i behandlingen av arteriell hypertensjon, og mer spesielt skulle denne forsterkning gjøre det mulig å anvende assosiasjonen ifølge oppfinnelsen i behandlingen av pasienter ikke kontrollert av alminnelige terapeutiske assosiasjoner.

30 Uten å implisere noen begrensning er ACE-inhibitorene som kan anvendes i overensstemmelse med oppfinnelsen: perindopril, kaptopril, enalapril, lisinopril, delapril, fosinopril, quinapril, ramipril, spirapril, imidapril, trandolapril, benazepril,

cilazapril og temocapril, og også deres hydrater, krystallinske former og addisjonssalter med en farmasøytisk akseptabel syre eller base.

Foretrukne ACE-inhibitorer er perindopril, kaptopril, enalapril, ramipril, lisinopril, benazapril, quinapril og delapril, og også deres hydrater, krystallinske former og
5 addisjonssalter med en farmasøytisk akseptabel syre eller base, og mer spesielt perindopril, eller ett av dens hydrater, krystallinske former og addisjonssalter med en farmasøytisk akseptabel syre eller base, mer spesielt dens *tert*-butylamin- eller argininsalt.

De selektive og spesifikke sinusknute-I_F-strøminhibitorer er ivabradin og YM758 fra
10 Astellas, og også deres hydrater, krystallinske former og addisjonssalter med en farmasøytisk akseptabel syre eller base.

Oppfinnelsen vedrører mer spesielt assosiasjonen av ivabradin, eller ett av dens hydrater, krystallinske former og addisjonssalter med en farmasøytisk akseptabel syre, mer spesielt den hydroklorid, og et middel som hemmer angiotensinkonvertase, eller ett
15 av dens hydrater, krystallinske former og addisjonssalter med en farmasøytisk akseptabel syre.

Oppfinnelsen vedrører mer spesielt assosiasjonen mellom ivabradin, eller ett av dens hydrater, krystallinske former og addisjonssalter med en farmasøytisk akseptabel syre, mer spesielt dens hydroklorid, og perindopril, eller ett av dens hydrater, krystallinske
20 former og addisjonssalter med en farmasøytisk akseptabel base, mer spesielt dens arginin- eller *tert*-butylaminsalt.

Oppfinnelsen vedrører også farmasøytiske sammensetninger omfattende assosiasjonen av en selektiv og spesifikk sinusknute-I_F-strøminhibitor og et middel som hemmer angiotensinkonvertase, i kombinasjon med én eller flere farmasøytisk akseptable
25 eksipienser.

Oppfinnelsen vedrører mer spesielt farmasøytiske sammensetninger omfattende assosiasjonen av en selektiv og spesifikk sinusknute-I_F-strøminhibitor som er ivabradin, eller dens hydrater, krystallinske former og addisjonssalter med en farmasøytisk akseptabel syre, mer spesielt dens hydroklorid, og et middel som hemmer
30 angiotensinkonvertase, eller ett av dens hydrater, krystallinske former og addisjonssalter med en farmasøytisk akseptabel syre, i kombinasjon med én eller flere farmasøytisk akseptable eksipienser.

Oppfinnelsen vedrører fortrinnsvis farmasøytiske sammensetninger omfattende assosiasjonen av en selektiv og spesifikk sinusknute-I_F-strøminhibitor som er ivabradin, eller dens hydrater, krystallinske former og addisjonssalter med en farmasøytisk akseptabel syre, mer spesielt dens hydroklorid, og et middel som hemmer

5 angiotensinkonvertase som er perindopril, eller ett av dens hydrater, krystallinske former og addisjonssalter med en farmasøytisk akseptabel base, mer spesielt dens arginin- eller *tert*-butylaminsalt, i kombinasjon med én eller flere farmasøytisk akseptable eksipienser.

Blant de farmasøytiske sammensetninger ifølge oppfinnelsen kan det nevnes, mer

10 spesielt, de som er egnet for oral, parenteral eller nasal administrasjon, tabletter, drageer, sublingvale tabletter, kapsler, lozengere, suppositorier, kremer, salver, dermale geler etc. og også farmasøytiske sammensetninger som har programmert, forsinket, forlenget eller utsatt frigivelse.

Ved siden av den selektive og spesifikke sinusknute-I_F-strøminhibitor og forbindelsen

15 som hemmer angiotensinkonvertase omfatter de farmasøytiske sammensetninger ifølge oppfinnelsen én eller flere eksipienser eller bærere valgt fra fortynningsmidler, smøremidler, bindemidler, desintegrerende midler, absorbenter, fargestoffer, søtemidler etc.

Ved hjelp av ikke-begrensende eksempler kan det nevnes:

- 20 ♦ *som fortynningsmidler*: laktose, dekstrose, sukrose, mannitol, sorbitol, cellulose, glyserol,
- ♦ *som smøremidler*: silika, talk, stearinsyre og dens magnesium- og kalsiumsalter, polyetylglykol,
- ♦ *som bindemidler*: aluminium- og magnesiumsilikat, stivelse, gelatin, tragant,
- 25 metylcellulose, natriumkarboksymetylcellulose og polyvinylpyrrolidon,
- ♦ *som desintegrerende midler*: agar, alginsyre og dens natriumsalt, brusende blandinger.

Den nyttige dosering varierer i henhold til pasientens kjønn, alder og vekt, administrasjonsruten, lidelsens natur og alle assosierte behandlinger og strekker seg fra

30 1 til 500 mg ivabradin per 24 timer og, mer foretrukket, fra 10 til 15 mg per dag og,

også fortrinnsvis, fra 5 til 15 mg per dag. Dosen av midlet som hemmer angiotensinkonvertase kan være mindre enn den anvendt når det administreres alene.

På bakgrunn av det overstående er oppfinnelsen en assosiasjon som omfatter en sinusknute-I_f-strøminhibitoren ivabradin, eller 3-{3-[[{(7S)-3,4-dimetoksybicyklo[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, eller ett av dens hydrater, krystallinske former eller addisjonssalter med en farmasøytisk akseptabel syre samt et middel som inhiberer angiotensinkonverterende enzym.

Assosiasjonen i det overstående er kjennetegnet ved at den omfatter sinusknute-I_f-strøminhibitorer er ivabradin-hydroklorid, ivabradin i form av én av dens hydrater eller ivabradin i form av én av dens krystallinske former.

Videre kjennetegner assosiasjonen ved at den omfatter midlet som hemmer det angiotensin-konverterende enzym er perindopril, eller ett av dens hydrater, krystallinske former eller addisjonssalter med en farmasøytisk akseptabel base.

Et annet kjennetegn på assosiasjonen er at den omfatter midlet som hemmer det angiotensin-konverterende enzym er perindopril i sin-*tert*-butylamin saltform, i sin arginin saltform, i form av én av dens hydrater eller i form av én av dens krystallinske former.

Deretter kjennetegnes assosiasjonen ved at den omfatter sinusknute-I_f-strøminhibitorer som er ivabradin-hydroklorid, ivabradin i form av én av dens hydrater eller ivabradin i form av én av dens krystallinske former, og midlet som hemmer det angiotensinkonverterende enzym er perindopril i *tert*-butylamin saltform, i argininsaltform, i form av ett av dens hydrater eller i form av én av dens krystallinske former.

Videre kjennetegnes en farmasøytisk sammensetning ved at den omfatter, som aktiv bestanddel, sinusknute-I_f-strøminhibitorer ivabradin, eller 3-{3-[[{(7S)-3,4-dimetoksy-bicyklo[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, eller ett av dens hydrater, krystallinske former eller addisjonssalter med en farmasøytisk akseptabel syre i assosiasjon med et middel som inhiberer angiotensinkonverterende enzym i samsvar med ett av kravene 1 til 5 alene eller i kombinasjon med én eller flere farmasøytisk akseptable eksipienter.

- Den farmasøytiske sammensetningen omfatter også, som aktiv bestanddel, ivabradinhydroklorid, ivabradin i form av én av dens hydrater eller ivabradin i form av én av sine krystallinske former samt perindopril i tert-butylamin saltform, i argininsaltform, i form av én av sine hydrater eller i form av én av sine
- 5 krystallinske former.

Deretter anvendes farmasøytisk sammensetningen ved fremstilling av et medikament til behandling av arteriell hypertensjon.

Denne anvendelse av en assosiasjon skjer til fremstilling av farmasøytiske sammensetninger som er tiltenkt behandling av arteriell hypertensjon.

- 10 De følgende eksempler illustrerer oppfinnelsen, men begrenser den ikke på noen måte.

Farmasøytiske sammensetninger:

Preparatformulering for 1000 tabletter hver inneholdende 7,5 mg ivabradin og 2 mg perindopril:

- | | | |
|----|---|-------|
| 15 | Ivabradin-hydroklorid..... | 7,5 g |
| | Perindopril <i>tert</i> -butylamin..... | 2 g |
| | Laktose-monohydrat..... | 62 g |
| | Magnesiumstearat..... | 1,3 g |
| | Povidon..... | 9 g |
| 20 | Vannfri kolloidal silika..... | 0,3 g |
| | Cellulosenatriumglykolat..... | 30 g |
| | Stearinsyre..... | 2,6 g |

Andre eksempler på farmasøytiske sammensetninger ifølge oppfinnelsen er gitt under, uten å implisere noen begrensning:

Eksempel 1

Bestanddeler	Mengde (mg)
ivabradin	10
perindopril- <i>tert</i> -butylaminsalt	4

Eksempel 2

Bestanddel	Mengde (mg)
ivabradin	10
perindopril- <i>tert</i> -butylaminsalt	8

Eksempel 3

Bestanddel	Mengde (mg)
ivabradin	15
perindopril- <i>tert</i> -butylaminsalt	4

5 Eksempel 4

Bestanddel	Mengde (mg)
ivabradin	15
perindopril- <i>tert</i> -butylaminsalt	8

10

Eksempel 5

Bestanddel	Mengde (mg)
ivabradin	10
perindopril-argininsalt	5

Eksempel 6

Bestanddel	Mengde (mg)
ivabradin	10
perindopril-argininsalt	10

5 Eksempel 7

Bestanddel	Mengde (mg)
ivabradin	15
perindopril-argininsalt	5

Eksempel 8

Bestanddeler	Mengde (mg)
ivabradin	15
perindopril-argininsalt	10

Doseringen for de farmasøytiske sammensetninger beskrevet over består av administrasjonen, *per os*, av én tablett per 24 timer.

- 5 I populasjonene med risiko, som tilsvarer pasienter som er mer enn 75 år gamle, er den innledende kritiske dose administrert ved den orale rute 5 mg ivabradin og 2 mg perindopril-*tert*-butylaminsalt eller 5 mg ivabradin og 2,5 mg perindopril-argininsalt per 24 timer i form av en tablett.

Klinisk studie nr. 1:

- 10 En klinisk studie ble utført i 8 pasienter med arteriell hypertensjon som allerede behandles med en angiotensinkonvertaseinhibitor (perindopril n = 3, ramipril n = 2, enalapril n = 1, lisinopril n = 1, fosinopril n = 1) og mild til moderat hjertesvikt av klasse 1 eller 2 i henhold til NYHA-klassifikasjonen. Disse pasienter ble administrert ivabradin ved en dose på 7,5 mg to ganger daglig i tilfellet med 7 av dem og 5 mg to
15 ganger daglig i tilfellet med 1 av dem. Etter 2 måneder med behandling (varigheten ansett tilstrekkelig til å nå den maksimale effekt av de to behandlinger) var de gjennomsnittelige hvilende systoliske og diastoliske arterielle trykk senket med henholdsvis 7,5 mmHg og 7,3 mmHg.

- 20 Dessuten, tatt i betraktning de pasienter som, ved innbefatning i studien, hadde et arterielt trykk som ikke var godt kontrollert av angiotensinkonvertaseinhibitoren, det vil si de som fremdeles hadde et systolisk arterielt trykk ≥ 140 mmHg og/eller et diastolisk arterielt trykk ≥ 90 mmHg, var senkningen av arterielt trykk i denne gruppe 10 mmHg for systolisk arterielt trykk og 8 mmHg for diastolisk arterielt trykk.

Tabell 1:

Endring i nedliggende arterielt trykk ved innbefatning og etter 2 måneder med behandling

med en ACE-inhibitor og ivabradin

	Innbefatning	2 måneder
SAP (mmHg)	149,5	141,8
DAP (mmHg)	81,7	74,4

5 SAP: Systolisk arterielt trykk, nedliggende

DAP: Diastolisk arterielt trykk, nedliggende

Tabell 2:

Endring i nedliggende arterielt trykk ved innbefatning og etter 2 måneder med behandling i pasienter med arterielt trykk som ikke var kontrollert ved inntreden i forsøket.

10

	Innbefatning	2 måneder
SAP (mmHg)	159	149
DAP (mmHg)	85	77

SAP: Systolisk arterielt trykk, nedliggende

DAP: Diastolisk arterielt trykk, nedliggende

15 Det ble følgelig observert en betydelig senkning av arterielt trykk da ivabradin ble tilføyet til en angiotensinkonvertaseinhibitor. Denne senkning av arterielt trykk var uventet fordi den gjennomsnittelige reduksjon etabler i kliniske forsøk med ivabradin generelt er i størrelsesorden 1 til 2 mmHg for diastolisk arterielt trykk egentlig ledsaget av en svak økning i systolisk arterielt trykk i størrelsesorden 1 mmHg. Denne reduksjon

er viktig fordi det er kjent at en reduksjon på 4 til 5 mmHg i hypertensive pasienter svært vesentlig reduserer (30 %) forekomsten av hjerte- og nevrologiske tilfeller.

Klinisk studie nr. 2:

En komplementær klinisk studie ble utført i pasienter med arteriell hypertensjon og også alvorlig hjertesvikt av klasse 3 i henhold til NYHA-klassifikasjonen, som tilsvarer en kardiopati som gir opphav til markert begrensning av fysisk aktivitet og er komfortabel bare ved hvile. Pasientene ble behandlet over en varighet på 6 uker, varigheten ansett som tilstrekkelig til å tydelig observere effekten av behandlingene. Pasientene mottok den følgende behandling, ved administrasjon *per os*:

- 10 - ivabradin ved en dose på 2,5 mg to ganger om dagen i 2 uker; deretter
- i de følgende 2 uker, ivabradin ved en dose på 5 mg to ganger om dagen, bortsett fra pasienter som viser en mangel på toleranse for produktet, slik som usedvanlig stor bradykardi eller kliniske symptomer assosiert med markert bradykardi; deretter
- 15 - i de siste 2 uker, ivabradin ved en dose på 7,5 mg to ganger om dagen, bortsett fra pasienter som viser en mangel på toleranse for produktet, slik som usedvanlig stor bradykardi eller kliniske symptomer assosiert med markert bradykardi.

40 pasienter som allerede behandles med en angiotensinkonvertaseinhibitor slik som perindopril, ramipril, enalapril, lisinopril eller fosinopril mottok behandlingen beskrevet over. De gjennomsnittelige hvilende systoliske og diastoliske arterielle trykk ble senket med henholdsvis 2,5 mmHg og 3,8 mmHg.

Tabell 3:

25 ***Endring i nedliggende arterielt trykk ved innbefatning og etter 6 uker med behandling med en ACE-inhibitor og ivabradin***

	Innbefatning	6 uker
SAP (mmHg)	126,3	123,8
DAP (mmHg)	78,4	74,6

SAP: Systolisk arterielt trykk, nedliggende

DAP: Diastolisk arterielt trykk, nedliggende

- Dessuten mottok 11 pasienter som, ved innbefatning i studien, hadde et arterielt trykk som ikke ble godt kontrollert av angiotensinkonvertaseinhibitoren, det vil si de som fremdeles hadde et systolisk arterielt trykk ≥ 140 mmHg og/eller et diastolisk arterielt trykk ≥ 90 mmHg, behandlingen beskrevet over, og senkningen av arterielt trykk
- 5 observert i denne gruppe var 10,7 mmHg for systolisk arterielt trykk og 8,6 mmHg for diastolisk arterielt trykk.

Tabell 4:

Endring i nedliggende arterielt trykk ved innbefatning og etter 6 uker med behandling

- 10 ***med en ACE-inhibitor og ivabradin, i pasienter med arterielt trykk som ikke ble kontrollert ved innbefatning***

	Innbefatning	6 uker
SAP (mmHg)	142,1	131,4
DAP (mmHg)	87,4	78,8

SAP: Systolisk arterielt trykk, nedliggende

DAP: Diastolisk arterielt trykk, nedliggende

- En gruppe på 6 pasienter som allerede behandles med perindopril som en spesifikk
- 15 inhibitor av angiotensinkonvertase mottok behandlingen beskrevet over. En signifikant senking av arterielt trykk ble observert ved slutten av 6 uker med behandling: en senkning av systolisk arterielt trykk med 17,5 mmHg og av diastolisk arterielt trykk med 7,7 mmHg. I samsvar med konklusjonene i den foregående klinisk studie, anses dette som en svært stor reduksjon i systolisk og diastolisk arterielt trykk i betraktning av
- 20 det faktum at en reduksjon på 4 til 5 mmHg i hypertensive pasienter svært vesentlig reduserer (30 %) forekomsten av hjerte- og nevrologiske tilfeller.

Tabell 5:

Endring i nedliggende arterielt trykk ved innbefatning og etter 6 uker med behandling

- 25 ***med perindopril og ivabradin***

	Innbefatning	6 uker
--	--------------	--------

SAP (mmHg)	127	109,5
DAP (mmHg)	77,5	69,8

SAP: Systolisk arterielt trykk, nedliggende

DAP: Diastolisk arterielt trykk, nedliggende

Patentkrav

1. Assosiasjon karakterisert ved at den omfatter en sinusknute- I_f -strøminhibitoren ivabradin, eller 3-{3-[[[(7S)-3,4-dimetoksybicyclo[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, eller ett av dens hydrater, krystallinske former eller addisjonssalter med en farmasøytisk akseptabel syre samt et middel som inhiberer angiotensinkonverterende enzym.
2. Assosiasjon ifølge krav 1, karakterisert ved at den omfatter sinusknute- I_f -strøminhibitoren er ivabradin-hydroklorid, ivabradin i form av én dens hydrater eller ivabradin i form av én av dens krystallinske former.
3. Assosiasjon ifølge krav 1, karakterisert ved at den omfatter midlet som hemmer det angiotensin-konverterende enzym er perindopril, eller ett av dens hydrater, krystallinske former eller addisjonssalter med en farmasøytisk akseptabel base.
4. Assosiasjon ifølge krav 1, karakterisert ved at den omfatter midlet som hemmer det angiotensin-konverterende enzym er perindopril i sin-*tert*-butylamin saltform, i sin arginin saltform, i form av én av dens hydrater eller i form av én av dens krystallinske former.
5. Assosiasjon ifølge krav 1, karakterisert ved at den omfatter sinusknute- I_f -strøminhibitoren er ivabradin-hydroklorid, ivabradin i form av én av dens hydrater eller ivabradin i form av én av dens krystallinske former, og midlet som hemmer det angiotensinkonverterende enzym er perindopril i *tert*-butylamin saltform, i argininsaltform, i form av ett av dens hydrater eller i form av én av dens krystallinske former.
6. Farmasøytisk sammensetning karakterisert ved at den omfatter, som aktiv bestanddel, sinusknute- I_f -strøminhibitoren ivabradin, eller 3-{3-[[[(7S)-3,4-dimetoksy-bicyclo[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, eller ett av dens hydrater, krystallinske former eller addisjonssalter med en farmasøytisk akseptabel syre i assosiasjon med et middel som inhiberer angiotensinkonverterende enzym i samsvar med ett av kravene 1 til 5 alene eller i kombinasjon med én eller flere farmasøytisk akseptable eksipienter.

7. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 6, karakterisert ved at den omfatter, som aktiv bestanddel, ivabradinehydroklorid, ivabradine i form av én av dens hydrater eller ivabradine i form av én av sine krystallinske former samt
- 5 perindopril i tert-butylamin saltform, i argininsaltform, i form av én av sine hydrater eller i form av én av sine krystallinske former.
8. Farmasøytisk sammensetning ifølge ethvert av kravene 6 eller 7 for anvendelse ved fremstilling av et medikament til behandling av arteriell hypertensjon.
- 10 9. Anvendelse av en assosiasjon ifølge ethvert av kravene 1 til 5 ved fremstilling av farmasøytiske sammensetninger som er tiltenkt behandling av arteriell hypertensjon.