

①9 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE  
—  
INSTITUT NATIONAL  
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE  
—  
PARIS  
—

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

**2 626 176**

②1 N° d'enregistrement national :

**88 00787**

⑤1 Int Cl<sup>4</sup> : A 61 K 31/34, 31/21, 31/16; A 61 K 31/135.

①2

## DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②2 Date de dépôt : 25 janvier 1988.

③0 Priorité :

④3 Date de la mise à disposition du public de la demande : BOPi « Brevets » n° 30 du 28 juillet 1989.

⑥0 Références à d'autres documents nationaux apparentés :

⑦1 Demandeur(s) : *SOORIANARAIN BALIGADOO.* — MU.

⑦2 Inventeur(s) : Soorianarain Baligadoo.

⑦3 Titulaire(s) :

⑦4 Mandataire(s) : Vishwadev Sunnasy.

⑤4 Préparations médicamenteuses cardioprotectrices comprenant l'amiodarone un dérivé nitré, et facultativement un bêta-bloqueur.

⑤7 L'invention concerne des préparations pharmaceutiques qui associent sous plusieurs formes en tant que substances actives soit 1 l'Amiodarone et un dérivé nitré et, facultativement un bêta-bloqueur et soit 2 l'amiodarone et un bêta-bloqueur et, facultativement, un dérivé nitré. Cette préparation pharmaceutique sous les formes orales et parenterales, contenant en dehors des excipients ou adjuvants usuels, dans les rapports en poids définis par l'inventeur, l'amiodarone, associé à l'isosorbide dinitrate, ou à la trinitrine et/ou l'atenolol, l'acébutolol ou le metoprolol exerce une action cardioprotectrice permettant dans l'insuffisance coronarienne aiguë à prévenir l'infarctus du myocarde dans certains cas, son extension dans la plupart des cas et la mort subite généralement. Dans l'insuffisance coronarienne aiguë, elle permet dans certains cas une efficacité supérieure à celle de l'un ou l'autre des composants administré seul et/ou une diminution des effets secondaires à travers l'utilisation d'une posologie inférieure. Elle permet une amélioration de la qualité de la vie.

FR 2 626 176 - A1

D

L'invention concerne des préparations pharmaceutiques à action cardio-protectrice à être utilisées dans l'insuffisance coronarienne dans la prévention de la constitution et de l'extension de l'infarctus du myocarde, et dans la prévention de la mort subite. Elle consiste en l'utilisation de l'amiodarone et d'un dérivé nitré notamment l'isosorbide dinitrate, et facultativement un bêta-bloqueur, de préférence, l'aténolol, l'acébutolol ou le metoprolol. Dans l'insuffisance coronarienne on constate une haute fréquence de la mort subite occasionnée surtout par la survenue d'une insuffisance coronarienne aigue pouvant culminer dans la survenue d'un infarctus du myocarde. Certains cas de mort subite sont occasionnés par la survenue de troubles de rythmes consécutifs à l'insuffisance coronarienne elle-même. Il est souhaitable de disposer d'une préparation pharmaceutique pouvant à la fois diminuer la consommation en oxygène, augmenter l'irrigation du myocarde et exercer une prévention contre les troubles de rythme. Des travaux en cours dans plusieurs centres envisagent la mise au point de préparations visant à dissoudre le caillot en cas de thrombose cardiaque. Il est probable que les chances d'obtention de résultats significatifs sur la taille de l'infarctus après administration de fibrinolytique seront augmentées par l'utilisation préalable dans les premières minutes du

syndrome infarctoïde d'une préparation pharmaceutique qui prévient l'extension de l'ischémie initiale et, si possible, qui réduit l'intensité de cette ischémie. La recherche d'une telle préparation est d'autant plus nécessaire qu'il a été constaté que la thrombose coronarienne induit un phénomène dénommé le 'Stunned Myocardium Syndrome' consécutif au déséquilibre prolongé de la perfusion cardiaque occasionné par la thrombose intra-coronarienne.

L'inventeur a lui-même préalablement proposé l'utilisation d'un dérivé nitré administré par la voie sub-linguale, puis par la voie intra-veineuse dans les premières heures d'un infarctus. Il a démontré par des travaux effectués à l'hôpital Tenon à Paris l'utilité d'un dérivé nitré dans le traitement de l'insuffisance cardiaque aiguë, de l'infarctus et de l'ischémie de l'infarctus. Ses études préliminaires avaient démontré l'existence d'un sous-groupe de malades où les effets secondaires indésirables de l'administration d'un dérivé nitré étaient relativement importants. L'association proposée annule ces effets secondaires, intensifie l'action anti-ischémique et permet un effet prolongé anti-ischémique avec une synergie cliniquement décélable. Les expériences effectuées peuvent être ainsi résumées:

I Première série d'expériences :

1.1 L'inventeur étudia les effets, chez 50 malades consécutifs atteints d'infarctus du myocarde, de l'administration de l'isosorbide dinitrate intra-veineux à une dose variant de 2,5 à 7,5 milligramme/heure. Cette fourchette de doses fut mise au point par l'inventeur lui-même après avoir étudié les effets des embols de 0,25 milligramme, 0,5 milligramme puis de 1,0 milligramme.

1.2 Les effets de l'amiodarone intra-veineux administré

pendant 24 heures furent étudiés chez 50 malades consécutifs atteints d'infarctus à une dose plus forte que les doses habituelles. Cette série d'expériences démontra, par comparaison à un groupe de 50 malades témoins, les effets anti-ischémiques de l'un et l'autre médicament utilisés isolément dans l'infarctus du myocarde aux doses définies par l'inventeur, mais nota l'absence d'efficacité sur les objectifs principaux : la réduction de la mortalité et la réduction de la taille de l'infarctus.

10 2 Deuxième série d'expériences :

2.1 Association simultanée de l'amiodarone à l'isosorbide de dinitrate, aussi connue sous l'appellation dinitrate d'isosorbide ou dinitrate de l'isosorbide ( ISDN ).

2.1.1 L'inventeur a, par la suite, utilisé les deux médicaments ensembles dans les premières heures de l'infarctus chez 30 malades en commençant par l'isosorbide dinitrate, dont il a défini les doses, adaptées aux malades, qui entraîneraient un maximum d'efficacité de l'isosorbide dinitrate tout en permettant l'adjonction éventuelle de l'amiodarone sans provoquer des baisses indésirables de la pression artérielle. A travers des analyses, cas par cas, l'inventeur constate l'existence de sous-groupes de malades où cette association est particulièrement utile dont voici un exemple:

25 L'inventeur observa un cas d'infarctus avec ischémie circonférentielle où des fibrillations ventriculaires survenaient, précédées d'épisodes d'élévation très fréquentes et brutales de la pression artérielle. L'administration de l'Isosorbide dinitrate intra-veineux  
30 diminua l'ischémie constatée à l'E.C.G. et la fréquence des fibrillations ventriculaires. L'adjonction de l'amiodarone entraîna la cessation des épisodes de fibrillation

ventriculaire et une diminution considérable de l'ischémie observée à l'E.C.G. Les poussées d'hypertension artérielle cessèrent et le malade survécut. Les épisodes de "mort subite" cessèrent. Une efficacité aussi nette fut observée dans 4 cas où n'existait pas au départ de trouble de 5 rythme. L'inventeur a ainsi constaté que l'administration de l'amiodarone intraveineux après l'administration de l'isosorbide dinitrate diminuait davantage et significativement l'ischémie coronarienne étudiée par la 10 cartographie précordiale et les autres signes cliniques chez 21 de ces 30 malades. Chez 4 malades, il constata une disparition complète et surprenante des signes électrique de souffrance myocardique aigue suggerant l'arrêt du processus de constitution d'infarctus. Il observa que les 15 effets du Dinitrate de l'isosorbide survenaient rapidement et que l'efficacité de l'amiodarone se manifestait généralement plus nettement après quelques heures, s'accroissant avec le temps.

2.1.2 L'inventeur répéta les expériences dans l'ordre 20 inverse et constata que l'administration de l'isosorbide dinitrate après administration préalable de l'amiodarone intra-veineux entraînait dans 6 des 10 cas étudiés, une diminution plus importante des signes électriques de souffrance myocardique. Dans 2 cas les signes électriques 25 d'ischémie cardiaque disparurent complètement 15 et 20 minutes respectivement après le début de l'administration de l'Isosorbide Dinitrate aux doses utilisées par l'inventeur.

2.1.3 Dans deux observations privilégiées d'angor de repos 30 apparaissant très fréquemment dans une journée et pouvant être qualifiées d'angor de Prinzmetal de grande sévérité, une perfusion de dinitrate d'isosorbide prévenait la survenue des crises à la dose moyenne de 6 mg/heure mais avec

renouvellement des douleurs lors de la diminution de la dose de d'isosorbide dinitrate. Une expérience fut alors tentée d'administrer de l'amiodarone. Il fut constaté qu'après l'administration d'une injection directe de 100 mg  
5 d'amiodarone suivi par une perfusion, on obtenait l'arrêt des épisodes angineux à une dose moyenne de 2 mg/heure d'isosorbide dinitrate et l'apparition nouvelles des douleurs accompagnées de signes électriques d'ischémie lors de l'arrêt de l'isosorbide dinitrate. Cette expérience  
10 démontre clairement chez deux malades une synergie qui permet la réduction de la dose nécessaire du dérivé nitré lors de l'administration conjointe de l'amiodarone.

2.1.4 L'auteur a, par la suite, effectué une étude clinique de 3 groupes de 48 malades, un groupe recevant uniquement  
15 l'isosorbide dinitrate par voie intraveineuse puis en comprimés, un groupe recevant uniquement l'amiodarone et un groupe recevant l'association des deux produits. Il observa des effets bénéfiques supérieurs de l'association des deux produits à travers l'analyse de plusieurs  
20 paramètres dont la douleur, le sus-décalage de ST à l'ECG le nombre de territoires ayant un sus-décalage de ST à la cartographie précordiale. Ces résultats confirmèrent l'utilité d'associer ces deux produits dans des sous groupes de malades dont l'inventeur a identifié  
25 la typologie.

## 2.2 Association de l'amiodarone à la Trinitrine

intra-veineuse : 2.2.1 L'inventeur répéta les expériences décrites ci-dessus en 2.1.1 et 2.1.2 avec l'amiodarone intraveineux et la Trinitrine intraveineuse administrés dans  
30 les deux ordres dans deux groupes de 6 malades et constata la synergie de cette association nouvelle au niveau de la diminution des paramètres électriques de l'ischémie.

Conclusion de cette série d'expériences :

La synergie observée entre l'amiodarone et l'isosorbide dinitrate, étant retrouvée avec la Trinitrine intra-veineuse on peut conclure que l'action est commune aux dérivés nitrés en général. L'interêt de l'association est expliqué par les mécanismes suivants: le dérivé nitré induit une vaso-dilatation coronarienne mais provoque des signes d'hyperadrénergic par son action sur la circulation générale (diminution du retour veineux, induction d'une baisse du débit cardiaque et de la pression artérielle) chez certains malades. L'hyperadrénergic n'est pas utile puisqu'elle augmente la consommation en oxygène. L'amiodarone agit par un effet de blocage partiel des récepteurs bêta adrénérurgiques et supprime l'hyperadrénergic consécutive au dérivé nitré. Cet effet de blocage des récepteurs est également utile directement à travers la diminution de la consommation en oxygène. L'amiodarone possède aussi un effet anti-arythmique pouvant être utile dans l'infarctus et l'insuffisance coronarienne aigue. L'intensité de la synergie observée est surprenante et peut évoquer des mécanismes encore inconnus, probablement liés à des actions cellulaires et intro-cellulaires dans le contexte précis d'un infarctus en voie de constitution ou d'une ischémie sévère.

3. Troisième série d'expériences : Association Amiodarone et Bêta-bloqueur. Pour comprendre si l'effet de l'amiodarone est dû uniquement à son action sur les récepteurs bêta adrénérurgiques, l'inventeur poursuivit ses expériences en administrant à des malades ayant un angor chronique stable, dans les deux ordres différents, l'amiodarone et un bêta-bloqueur. Il constata les faits suivants assez surprenants :

3.1 Dans l'ordre bêta-bloqueur, suivi de l'amiodarone il y a une efficacité statistiquement supérieure de l'association par rapport au seul bêta-bloqueur sans effet indésirable significatif majeur dans un groupe de 49 malades. Cette  
5 expérience fut ainsi effectuée: Un bêta-bloqueur fut administré pendant 3 semaines, suivi par l'administration du bêta-bloqueur chez la moitié des malades et l'administration d'une dose réduite de bêta-bloqueur associé à l'amiodarone dans la deuxième moitié des  
10 malades. La supériorité de l'association sur le plan symptomatique et ergométrique dans l'ensemble des malades ainsi qu'à l'E.C.G. dynamique dès 24 heures chez 6 malades. Cela suggère l'existence d'une action pharmacologique cliniquement significative et distincte de  
15 l'action anti-adrénergique. Le bêta-bloqueur utilisé par l'inventeur est l'aténolol dans 35 cas, l'acébutolol dans 10 cas et le metoprolol dans 4 cas.

3.2 Dans l'ordre amiodarone suivi par un bêta-bloqueur des effets supplémentaires significatifs et parfois  
20 indésirables sur la fonction cardiaque et de la conduction auriculo-ventriculaire sont observées après administration du bêta-bloqueur des doses moindres que les doses usuelles. Cela a été constaté avec l'aténolol et l'acébutolol. L'inventeur est donc en état de proposer également  
25 l'association de l'amiodarone à un bêta-bloqueur à la condition que le malade reçoive en premier le bêta-bloqueur et qu'il soit vérifié que le malade puisse tolérer le bêta-bloqueur sur le plan de la fonction cardiaque et de la conduction auriculo-ventriculaire. L'auteur conclut que  
30 certains effets indésirables de l'association de l'amiodarone et d'un Beta-bloqueur sont dus à une accentuation des effets bêta-adrénergiques chez des malades.



qui ne peuvent tolérer un effet beta-bloqueur important. Par  
contre les effets bénéfiques de l'association sont,  
généralement liés à un mécanisme d'action propre à  
l'amiodarone et que ne possède pas un beta-bloqueur. Cela  
5 doit permettre la réduction de la dose de bêta-bloqueur  
d'une part - ce qui est d'un grand intérêt quand existe une  
contre-indication relative - et la réduction de la dose  
d'amiodarone, ce qui devrait permettre de limiter les effets  
secondaires de l'amiodarone. Ainsi l'association de  
10 l'amiodarone et d'un bêta-bloqueur améliore la qualité de  
la vie de l'insuffisant coronarien par rapport à  
l'utilisation du seul bêta-bloqueur. Deux facteurs  
principaux influencent l'effet global sur la qualité de  
la vie : la fatigue à l'effort et les difficultés sexuelles.  
15 Ces deux paramètres sont moins sévèrement affectés par  
l'association.

Quatrième série d'expériences : Administration par voies  
orales de l'association pharmaceutique inventée dans  
l'infarctus et le syndrome infarctoïde.

20 4.1 L'inventeur compara chez 8 malades atteints d'un  
syndrome infarctoïde et examinés entre 30-60 minutes après  
le début de la douleur les effets de l'administration d'un  
comprimé d'isosorbide dinitrate de 20 mg associé à une  
prise sub-linguale de 5 mg d'isosorbide dinitrate d'une  
25 part (appelée ici Association A) à une association (appelée  
Association B) des médicaments suivants administrés par  
voie orale :

- (i) Amiodarone 400 milligrammes,
  - (ii) Aténolol 50 milligrammes,
  - 30 (iii) Isosorbide dinitrate 20 milligrammes,
- et par voie sub-linguale :
- (iv) Isosorbide dinitrate 5 milligrammes.

L'inventeur constata une supériorité des effets mesurés sur les paramètres électriques d'ischémie et les indices de la consommation en oxygène de la deuxième association (amiodarone + aténolol + isosorbide dinitrate par voie orale + isosorbide dinitrate par voie sub-linguale) sur la première association, Association B, contenant uniquement le dérivé nitré par les deux formes, orale et sub-linguale. Cette association de quatre produits n'entraîna dans aucun des malades des effets secondaires indésirables significatifs.

4.2 L'inventeur répéta les expériences décrites en 4.1 en substituant à 50 mg d'aténolol, 100 mg de l'acebutolol. Il constata de nouveau une supériorité des effets de l'association B comparée aux effets de l'Association A définies comme dans les expériences décrites en 4.1 et étudiés sur les mêmes critères.

L'inventeur est en état de conclure :

1- que les effets bénéfiques observés dans les deux conditions cliniques (angor chronique et syndrome aigu infarctoïde) par l'administration de l'association de l'amiodarone et de l'aténolol d'une part et de l'amiodarone et de l'acebutolol d'autre part relèvent d'une synergie entre les effets de l'amiodarone d'une part et les effets d'un bêta-bloqueur d'autre part. La synergie ne peut selon la découverte être imputée à une fraction chimique de l'un ou l'autre produit (acebutolol ou aténolol) autre que celle responsable de l'activité bêta-bloquante.

2- les effets bénéfiques de l'association de l'amiodarone et de l'acebutolol d'une part et de l'amiodarone et de l'aténolol d'autre part peuvent être étendus à la classe générale des bêta-bloqueurs sous réserve que les

précautions suivantes soient respectées:

(i) vérification préalable de la tolérance du malade aux bêta-bloqueurs.

(ii) non-inclusion dans une association éventuelle

5    découlant de la découverte décrite ci-dessus d'un  
bêta-bloqueur(e.g le Sotalol)possédant d'autres propriétés  
(e.g la précipitation des torsades de pointe) pouvant  
comporter un risque au malade.

Interêt des préparations inventées en fonction des voies

10 d'administration et des indications cliniques:

Voie Orale : 1. Le Traitement d'entretien

De préférence la combinaison des trois substances actives  
selon l'invention, fait partie d'une unité posologique de  
préférence d'un comprimé, en particulier dans un rapport en  
15    poids approximatif à exact , amiodarone / isosorbide  
dinitrate / aténolol de 15:2:5 de manière particulièrement  
préférée dans le rapport 150 mg:20 mg:50 mg. En présence  
d'une sensibilité importante aux effets bêta-bloqueurs et  
particulièrement chez des malades où la fréquence cardiaque  
20    initiale est basse, on peut envisager une dose moins  
importante d'aténolol, par exemple : 25 mg au lieu de 50 mg  
et d'un rapport amiodarone / isosorbide initrate / atenolol  
de 15 : 2 : 2,5.

Dans les cas où existe une hyper sensibilité aux bêta-  
25    bloqueurs, la combinaison selon l'invention fait partie  
d'une unité posologique, de préférence, d'un comprimé en  
particulier d'un rapport en poids (approximatifs à exact)  
amiodarone/isosorbide dinitrate variant de 10:1 à 5:1 de  
préférence de 7,5 : 1 et plus particulièrement dans le  
30    support 150 mg / 20 mg.

Voie orale : 2. Traitement d'urgence :

En cas d'urgence, lors de la survenue d'une insuffisance coronarienne sévère, la combinaison préférée est celle des trois substances actives décrites ci-dessus, associés  
5 simultanément à l'administration d'un dérivé nitré à délitement rapide ou absorption rapide, notamment la voie sub-linguale, de préférence sous la forme de Trinitrine ou de l'isosorbide dinitrate. Selon l'invention cette  
10 combinaison fait partie d'une unité posologique mais pour des raisons pratiques et de coût de développements l'invention comprend également deux unités posologiques dont l'une décrite ci-dessus par voie orale et l'autre par voie sub-linguale, par voie d'inhalation ou d'autres voies parenterales ou transcutanées convenables .

15 Dans ce cas aussi, s'il existe une hyper sensibilité aux bêta-bloqueurs, la combinaison selon l'invention, fait partie d'une unité posologique de préférence d'un comprimé en particulier d'un rapport en poids.

(approximatifs à exact) amiodarone / isosorbide  
20 dinitrate variant de 20:1 à 5:1. et de façon la plus préférée dans le rapport 400 mg / 20 mg. Cette dernière forme préférée est bien sûr, réservée à l'épisode d'insuffisance coronarienne aigue très sévère et non au traitement d'entretien quotidien sauf en cas de trouble de  
25 rythme grave.

Voie Intra-veineuse :

Cette voie est la forme de réalisation préférée de l'invention en présence d'une insuffisance coronarienne sévère, notamment d'un infarctus constitué ou en voie de  
30 constitution car elle permet la posologie la plus adaptée à la condition des malades; elle est modulable en fonction de l'évolution clinique et des susceptibilités individuelles.

De préférence la combinaison idéale proposée par l'invention est celle qui permet l'administration simultanée de l'amiodarone intra-veineux et de l'isosorbide dinitrate aux doses suivantes :

5 Dans les trois premières heures l'administration de l'amiodarone de 2 à 6 mg/kg et de 2,5 à 7,5 mg/heure d'isosorbide dinitrate. Les posologies doivent être subséquemment adaptées à l'évolution clinique en particulier dans un rapport en poids (approximatif à  
10 exact) amiodarone / ISDN de 7:1 de manière particulièrement préféré dans le rapport 700 mg : 100 mg à être administré en 24 heures. Ces posologies représentent la moyenne des doses de l'association inventée, mais l'inventeur insiste sur la nécessité d'adapter les doses en  
15 fonction de l'état initial des malades, du poids du malade et de l'évolution dans les 30 premières minutes des paramètres cliniques, voire hémodynamiques, vu l'existence de réponses hémodynamiques variables en fonction de l'état initial. Il a été découvert par exemple que la dose nécessaire est  
20 plus basse chez les malades ayant une pression capillaire normale, des résistances artériolaires normales que chez ceux ayant une pression capillaire et des résistances artériolaires systémique élevées. De même les doses efficaces sont moins importantes dans les infarctus  
25 inférieurs par rapport aux infarctus antérieurs, dans les cardiopathies ischémiques de longue date et chez le sujet agé par rapport aux infarctus inaugurant la maladie coronarienne ou chez un malade jeune. Pour des raisons de variabilité posologique et de rapports variables entre la  
30 dose d'amiodarone et la dose de dérivé nitré, l'inventeur préconise dans le but de prévenir les morts subites, un procédé mettant à la disposition des malades et des membres

du public à haut risque de succomber à une mort subite un coffret comprenant (i) une seringue toute prête contenant de l'amiodarone à la dose de 25 mg pour une injection en embol rapide, une seringue contenant de l'amiodarone à la  
5 dose de 100 mg pour être administrée dans un délai variant de 2 à 5 minutes après la première injection et une seringue de 200 mg pour être administrée dans un délai de 15 à 60 minutes après la deuxième injection (ii) une seringue contenant 2 mg d'isosorbide dinitrate , une  
10 seringue contenant 4 mg d'isosorbide dinitrate , une plaquette de dragées de Trinitrine et/ou de l'isosorbide dinitrate pour administration sub-linguale et/ou un inhalateur de dérivé nitré notamment de l'isosorbide dinitrate. La disponibilité de ce coffret permettra au  
15 réanimateur ou au médecin généraliste de mettre en route la thérapeutique qui fait l'objet de l'invention pour la prévention de la mort subite et la limitation de la taille de l'infarctus. La forme préférée de l'invention est une seringue, prêt à l'usage, à deux compartiments contenant  
20 les deux substances actives ou un procédé contenant deux seringues prêtes à être rattachées à un robinet à trois voies dont l'une est fixée à une aiguille prête à être utilisée et les deux autres aux seringues contenant les substances actives préalablement dosées dans le rapport  
25 Amiodarone / ISDN variant de 25:1 à 50:1 pour injection immédiate initiale dans les premières minutes de l'intervention médicale, et aussi dans le rapport 100 mg:4 mg, pour injections à répéter dans les premières heures du syndrome infarctoïde. L'invention concerne également une  
30 présentation unique contenant en solution les deux substances actives amiodarone et isosorbide dinitrate dans un rapport variant de 100 à 1 et de préférence dans le

rapport 25 : 1.La disponibilité immédiate d'une des formes décrites ci-dessus peut sauver des vies humaines et ou permettre de limiter la taille de l'infarctus en voie de constitution.En conclusion:

- 5 (i) la forme de réalisation préférée de l'invention dans le traitement des insuffisances coronariennes extrêmement sévères mettant la vie en danger est celle des préparations liquides convenant pour l'administration parentérale.
- (ii) la forme de réalisation préférée de l'invention dans  
10 le traitement des insuffisances coronariennes chroniques qui ne mettent pas la vie du malade en danger, de façon évidente et immédiate, est celle de la combinaison des substances actives en préparation solide, convenant pour l'administration orale, en particulier des comprimés. En  
15 tant qu'excipients on peut utiliser des matières solides pharmaceutiquement inertes comme, par exemple, le lactose l'amidon, le mais, etc. On peut utiliser les liants et les autres additifs nécessaires pour la fragmentation des comprimés comme, par exemple, l'amidon, des lubrifiants et des  
20 correctifs de saveur. Les substances peuvent être de la manière habituelle mélangées avec les adjuvants puis granulées à l'état humide ou à sec. Selon la nature des additifs utilisés, on peut obtenir le cas échéant, par simple mélange, une poudre susceptible d'être transformée  
25 directement en comprimés. Le granulé ou la poudre peut être chargé directement dans des capsules ou, de préférence, être pressé de la manière habituelle en noyaux de comprimés.
- L'invention comprend donc un procédé pour le traitement de l'insuffisance coronarienne, pour le traitement de  
30 l'infarctus du myocarde, pour la limitation de la taille de l'infarctus et pour la prévention de la mort subite.
- La combinaison des substances actives selon l'invention a

une action thérapeutique qui dépasse celle de ses différents composants. Il y a lieu de souligner que cette action peut être produite avec des doses relativement faibles des composants individuels. Il y a lieu également de souligner que ce procédé d'association permet d'annuler les effets secondaires de l'un des composants (e.g annulation des effets adrénergiques d'un dérivé nitré et certains effets bêta-bloqueurs indésirables d'un bêta-bloqueur). Dans le cas de l'association à un bêta-bloqueur, elle permet un effet plus important à une dose plus faible de bêta-bloqueur et dans le cadre de l'association de l'amiodarone à un dérivé nitré, d'obtenir des effets similaires à une dose plus faible du dérivé nitré. Ce procédé, par sa combinaison des formes intra-veineuses, représente une nouveauté de conséquences pratiques très importantes pour la limitation de la taille de l'infarctus dont l'intérêt est considérable. Une nouveauté surprenante dans l'art technique de ce jour est la découverte d'une efficacité supérieure de l'association d'un bêta-bloqueur à de l'amiodarone sans effets secondaires importants dans certains sous-groupes de malades dès lors qu'une hyper-sensibilité aux bêta-bloqueurs ait été préalablement recherchée systématiquement et éliminée.

Variations possibles dans l'intervention :

(i) La combinaison peut comprendre à la place de l'aténolol un autre bêta-bloqueur notamment l'acébutolol et le metoprolol qui ont fait l'objet des recherches de l'inventeur et dont l'efficacité ont été vérifiées dans la combinaison. La dose d'acébutolol pouvant remplacer l'aténolol dans la préparation est celle de 100 mg d'acebutolol pour remplacer 50 mg d'aténolol dans les rapports mentionnés ci-dessus. La dose de metoprolol pouvant



remplacer l'atenolol dans la préparation est celle de 100 mg de metoprolol pour remplacer 50 mg d'atenolol. D'autres bêta-bloqueurs peuvent être utilisés à condition qu'ils n'induisent pas de torsades de pointe.

5 (ii). La combinaison peut comprendre à la place de l'isosorbide dinitrate un autre dérivé nitré, et notamment la Trinitrine qui a été utilisée par l'inventeur dans ses recherches et dont l'efficacité a été vérifiée dans la combinaison. Les combinaisons comprenant la Trinitrine  
10 faisant l'objet de l'invention sont similaires à celles décrites ci-dessus en substituant la fourchette de 2,5 à 7,5 mg/heure de l'isosorbide dinitrate par 15 à 300 µg/minute de trinitrine pour la voie intra-veineuse. Pour la voie orale, la combinaison est similaire à celle utilisant  
15 l'isosorbide dinitrate en substituant 20 mg d'isosorbide dinitrate par 5 à 7,5 mg de Trinitrine dépendant des constantes de libération et de bio-disponibilité de la Trinitrine à l'intérieur de la préparation pharmaceutique inventée.

20 (iii) L'inventeur, en décrivant les différentes combinaisons possibles a pour objectif de mettre à la disposition des malades les formes les plus adaptées à leurs conditions (par exemple: insuffisances coronariennes aiguës ou chroniques, sévères ou modérées ) et les molécules chimiques les plus  
25 appropriées en fonction des disponibilités régionales ou nationales dans le but de permettre un choix où le coût entre autres facteurs, peut influencer la combinaison préférée. Il ne démontre pas, à ce stade, de supériorité généralisée d'une des combinaisons qu'il propose par  
30 rapport à une autre sauf dans les cas des susceptibilités individuelles décrites ci-dessus et les présentations cliniques de la maladie dont découlent les indications.

Indications nouvelles où l'efficacité de l'association des substances actives a été démontrée:

1. Réduction de la mortalité dans l'infarctus du myocarde.
2. Réduction de la taille de l'infarctus.

5 Les recherches effectuées ont montré à partir de l'analyse des enzymes cardiaques et des paramètres électriques d'ischémie, une réduction significative de la taille de l'infarctus avec l'association du dinitrate d'isosorbide et de l'amiodarone par rapport à un groupe contrôle. Des  
10 résultats aussi significatifs ne sont pas obtenus avec l'utilisation de l'amiodarone utilisée isolément. Les travaux relatés ci-dessus montrent une supériorité de l'association évaluée par ces deux paramètres.

L'indication la plus importante en médecine est la réduction  
15 de la mortalité et la prévention de la mort subite. Les études effectuées avec l'amiodarone et l'isosorbide dinitrate isolément ne montrent pas, par rapport à un groupe contrôle, une diminution de la mortalité ni à 7 jours ni à 1 an. Dans le cas de l'administration précoce dans les  
20 premières heures de l'infarctus de l'association de l'isosorbide dinitrate et de l'amiodarone avec prolongement à long terme de cette association, il a été constaté par l'inventeur une réduction de la mortalité à un an dans l'infarctus du myocarde. Cette réduction, qui n'est pas  
25 observée par l'administration isolée de l'un ou l'autre composant, représente donc une indication nouvelle majeure de l'association des deux substances actives.

REVENDEICATIONS

1. Préparations pharmaceutiques à action cardio-protectrice à être utilisée dans l'insuffisance coronarienne, dans la prévention de la constitution de l'infarctus du myocarde et de la mort subite caractérisée par l'association de  
5 l'amiodarone, un dérivé nitré notamment l'isosorbide dinitrate ou alternativement la Trinitrine et un bêta-bloqueur notamment l'aténolol ou alternativement l'acébutolol ou le metoprolol.
2. Préparations pharmaceutiques à action cardio-protectrice  
10 à être utilisée dans l'insuffisance coronarienne, dans la prévention de la constitution de l'infarctus du myocarde et de la mort subite caractérisée par l'association de l'amiodarone et d'un dérivé nitré notamment l'isosorbide dinitrate ou alternativement la trininitrine ou un autre  
15 dérivé nitré.
3. Préparations pharmaceutiques selon l'une quelconque des revendications 1 et 2 sous toutes les formes administrables des substances actives et notamment la voie orale, la voie intra-veineuse et la voie d'inhalation.
- 20 4. Préparations pharmaceutiques selon l'une quelconque des revendications 1 et 2 sous une forme associant une voie parentérale à une autre voie notamment les voies orales, sub-linguales ou la voie d'inhalation orale.

5. Préparations pharmaceutiques selon l'une quelconque des revendications 1 à 2 caractérisées en ce qu'elles contiennent sous la forme d'une unité posologique ou d'un ensemble renfermant dans un seul emballage (boîte, coffret, sac, etc) conçu pour être utilisé par un malade ou un agent de santé notamment dans une équipe de réanimation.
6. Préparations pharmaceutiques selon l'une quelconque des revendications 1 à 2 caractérisées en ce qu'elles contiennent un rapport en poids approximatif à exact : (a) amiodarone / isosorbide dinitrate / aténolol de 15:2:5 : de manière particulièrement préférée dans le rapport 150 mg : 20 mg : 50 mg. (b) amiodarone / isosorbide dinitrate / acébutolol de 15 : 2 : 10 : de manière particulièrement préférée dans le rapport 150 mg : 20 mg : 100 mg pour l'acébutolol d'action rapide et (c) amiodarone / isosorbide dinitrate / acebutol de 15 : 2 : 25 et de manière particulièrement préférée dans le rapport 150 mg : 20 mg : 100 mg pour l'acébutolol à delitement progressif. (d) amiodarone / isosorbide dinitrate / aténolol de 30 : 4 : 5 : de manière particulièrement préférée dans le rapport 150 mg : 20 mg : 25 mg. (e) amiodarone / isosorbide dinitrate / metoprolol de 15 : 2 : 10 : de manière particulièrement préférée dans le rapport 150 mg : 20 mg : 100 mg.
7. Préparations pharmaceutiques selon l'une quelconque des revendications 1 à 2 caractérisées en ce qu'elles contiennent un rapport en poids approximatif à exact , amiodarone / isosorbide dinitrate 10 : 1 de manière particulièrement préférée dans le rapport 200 mg : 20 mg .
8. Préparation pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 1 à 5 caractérisée en ce qu'elle contient un

-- 20 --

rapport en poids approximatif à exact , amiodarone /  
Trinitrine 80 : 3 de manière particulièrement préférée  
dans le rapport 200 mg : 7,5 mg .

9. Préparation pharmaceutique selon l'une quelconque des  
5 revendications 1 à 5 caractérisée en ce qu'elle contient  
un rapport en poids approximatif à exact , amiodarone /  
Trinitrine 40 : 1 de manière particulièrement préférée  
dans le rapport 200 mg : 5 mg

10. Préparations pharmaceutiques contenant les substances  
10 actives selon les revendications 1 et 2 caractérisées en ce  
qu'elles contiennent dans un emballage unique ces substances  
actives dans une ou plusieurs seringues, dans un ou plusieurs  
autres récipients, dans un ou plusieurs comprimés .

11. Utilisation de la substance active selon l'une quelconque  
15 des revendications 1 et 2 pour la préparation d'un médicament  
destiné à être utilisé dans les indications suivantes :

- 1... Réduction de la mortalité dans l'infarctus du myocarde.
- 2... Réduction de la taille de l'infarctus.
- 3... Prévention de la mort subite.