

ROYAUME DU MAROC  
-----  
OFFICE MAROCAIN DE LA PROPRIÉTÉ (19)  
INDUSTRIELLE ET COMMERCIALE  
-----



المملكة المغربية  
-----  
المكتب المغربي  
للملكية الصناعية والتجارية  
-----

## (12) FASCICULE DE BREVET

(11) N° de publication : **MA 32356 B1** (51) Cl. internationale : **A61K 31/343; A61P 9/04**

(43) Date de publication :  
**01.06.2011**

---

(21) N° Dépôt :  
**33319**

(22) Date de Dépôt :  
**03.11.2010**

(30) Données de Priorité :  
**18.04.2008 US 61/045,995 ; 24.06.2008 FR 0803525**

(86) Données relatives à l'entrée en phase nationale selon le PCT :  
**PCT/IB2009/005605 16.04.2009**

(71) Demandeur(s) :  
**SANOFI-AVENTIS, 174 Avenue de France F-75013 Paris (FR)**

(72) Inventeur(s) :  
**GAUDIN, Christophe ; HAMDANI, Nacéra ; RADZIK, Davide ; VAN EICKELS, Martin**

(74) Mandataire :  
**ABU-GHAZALEH INTELLECTUAL PROPERTY (TMP AGENTS)**

---

(54) Titre : **UTILISATION DE LA DRONÉDARONE OU UN SEL PHARMACEUTIQUEMENT ACCEPTABLE DE CELLE-CI, POUR LA PRÉPARATION D'UN MÉDICAMENT PERMETTANT LA RÉGULATION DU NIVEAU DE POTASSIUM DANS LE SANG**

(57) Abrégé : La présente invention concerne l'utilisation de la dronédarone ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celle-ci, pour la préparation d'un médicament permettant la régulation du niveau de potassium dans le sang.

## ABRÉGÉ

Utilisation de la dronédarone ou d'un sel  
pharmaceutiquement acceptable de celle-ci, pour la  
5 préparation d'un médicament pour utilisation dans la  
régulation du taux de potassium dans le sang.

WO2009/144551

32356

PCT/IB2009/005605

01 JUIN 2011

UTILISATION DE LA DRONÉDARONE OU D'UN SEL  
PHARMACEUTIQUEMENT ACCEPTABLE DE CELLE-CI, POUR LA  
PRÉPARATION D'UN MÉDICAMENT POUR RÉGULER LE TAUX DE  
POTASSIUM DANS LE SANG

5

La présente invention concerne l'utilisation de la  
dronédarone ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable  
de celle-ci, pour la préparation d'un médicament pour  
utilisation dans la régulation du taux de potassium  
10 dans le sang.

Le 2-n-butyl-3-[4-(3-di-n-butylaminopropoxy)benzoyl]-5-  
méthylsulfonamidobenzofurane, ou dronédarone, et des  
sels pharmaceutiquement acceptables de celle-ci sont  
15 décrits dans le brevet européen EP 0 471 609 B1.

La dronédarone bloque les canaux potassiques, sodiques  
et calciques et possède également des propriétés anti-  
adrénergiques.

20

La dronédarone est un antiarythmique qui est efficace  
dans le maintien du rythme sinusal chez les patients  
présentant une fibrillation auriculaire ou un flutter  
auriculaire.

25

Spécifiquement, cet ion est le principal ion  
intracellulaire actif sur le plan osmotique et joue un  
rôle important dans la régulation du volume  
intracellulaire.

30

Une concentration de potassium constante et stable est  
essentielle pour la fonction de systèmes enzymatiques  
et également pour une croissance et une division  
cellulaires satisfaisantes.

35

Le potassium contribue à l'établissement du potentiel  
de repos de la membrane cellulaire et, par conséquent,  
des changements de concentration de potassium, en

particulier dans le compartiment extracellulaire, ont des effets sur l'excitabilité cellulaire dans le système nerveux, musculaire et cardiaque.

- 5 Il est connu qu'une diminution de la concentration de potassium augmente l'hyperexcitabilité cardiaque au niveau ventriculaire, qui peut conduire à des troubles du rythme graves et potentiellement mortels.
- 10 Le rôle délétère d'une diminution de la concentration de potassium a été documenté dans des situations cliniques diverses.

15 Par exemple, chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque, la diminution de la concentration de potassium peut conduire à des troubles du rythme mortels ; il a été démontré que des diurétiques ayant un effet « d'épargne potassique » ont un effet bénéfique dans cette population.

20 La diminution rapide des concentrations de potassium se produisant à la suite de l'arrêt brusque d'un exercice physique intense pourrait également être responsable de certaines morts subites.

25 Le terme « mort subite » désigne, en général, un décès survenant dans l'heure ou moins d'une heure après l'apparition de nouveaux symptômes ou un décès inattendu sans signe précurseur.

30 Une contribution possible de la diminution des concentrations de potassium a été mentionnée dans la mort subite de patients traités avec des antipsychotiques et également dans les syndromes de  
35 sevrage alcoolique aigus.

Les habitudes alimentaires avec un apport de potassium réduit peuvent conduire à une mort subite chez des individus prédisposés, même sans aucune pathologie structurale.

5

Le risque d'hyperexcitabilité cardiaque létale est particulièrement important chez les patients qui reçoivent un traitement antiarythmique qui prolonge la durée de repolarisation cellulaire, tel que le sotalol (Sotalex®). Ces agents peuvent en fait induire une torsade de pointe, qui est une tachycardie ventriculaire grave et potentiellement létale. Les torsades de pointe sont facilitées par la diminution de la concentration de potassium.

15

Enfin, il a été démontré que la diminution de la concentration de potassium induit des fibrillations auriculaires (Manoach M., J. Mol. Cell. Cardiol., 1998, 30(6) : A4[8]).

20

Une autre situation clinique dans laquelle le risque de troubles du rythme cardiaque potentiellement létaux est élevé est représentée par des patients traités avec des diurétiques, ces médicaments, qui sont largement prescrits dans de nombreuses indications, la plus courante étant l'hypertension artérielle, mais également l'insuffisance cardiaque, l'insuffisance rénale, le syndrome néphrotique, la cirrhose et le glaucome, exposent le patient au risque d'une diminution de la concentration de potassium sauf pour des diurétiques « d'épargne de potassium ».

30

Une complication de la diminution de la concentration de potassium consécutive au traitement avec des diurétiques peuvent être la mort subite, en particulier chez les patients qui présentent une altération de la

35

fonction contractile du cœur ou un dysfonctionnement ventriculaire gauche ou après un infarctus du myocarde.

5 Par conséquent, la régulation de la concentration de potassium peut jouer un rôle bénéfique important, en particulier dans la population de patients qui requièrent un traitement antiarythmique (pour fibrillation auriculaire) et qui présentent éventuellement d'autres facteurs de risque.

10

Des diurétiques sont largement prescrits pour leur efficacité dans le traitement de diverses affections, telles que l'hypertension artérielle, l'insuffisance cardiaque congestive, l'insuffisance rénale, le syndrome néphrotique, la cirrhose ou le glaucome.

15

Une des conséquences majeures d'un traitement à base de diurétiques, sauf pour les diurétiques d'épargne potassique, est une excrétion de potassium augmentée qui peut conduire à une hypokaliémie.

20

Aujourd'hui, il est connu que l'hypokaliémie augmente l'excitabilité cardiaque, ce qui conduit, chez certains patients, à une arythmie ventriculaire et à la mort subite (Cooper et al., Circulation, 1999, 100, pages 1311-1315).

25

Désormais, aucun antiarythmique, à ce jour, en thérapie, n'a présenté d'effets en ce qui concerne la régulation du taux de potassium dans le sang.

30

Le sujet de la présente invention est l'utilisation de la dronédarone ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable de celle-ci, pour la préparation d'un médicament pour réguler le taux de potassium dans le sang, en particulier pour utilisation dans la prévention et/ou le traitement de l'hypokaliémie, en

35

particulier chez les patients ayant des antécédents de fibrillation auriculaire ou flutter auriculaire et/ou des patients recevant un traitement à base de diurétique, en particulier un traitement à base de  
5 diurétiques non-épargne potassique.

Ledit diurétique est administré à des doses thérapeutiquement actives choisies entre 1 mg/jour et 2 g/jour.  
10

Parmi les sels pharmaceutiquement acceptables de la dronédarone, il peut être mentionné le chlorhydrate.

Le terme « diurétique non-épargne potassique » est  
15 destiné à désigner un diurétique qui augmente l'excrétion de potassium.

Il est également spécifié que l'expression « ayant des antécédents de fibrillation auriculaire ou de flutter  
20 auriculaire » ou « avec fibrillation ou flutter auriculaire paroxystique ou persistant » ou « avec des antécédents ou un épisode actuel de fibrillation ou flutter auriculaire » désigne un patient qui, dans le passé, a présenté un ou plusieurs épisodes de  
25 fibrillation ou flutter auriculaire et/ou qui souffre de fibrillation auriculaire ou flutter auriculaire lorsque la dronédarone ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celle-ci est utilisée.

30 Plus particulièrement, patient qui, dans le passé, a présenté un ou plusieurs épisodes de fibrillation ou flutter auriculaire, peut avoir présenté de tels épisodes au moins trois mois ou plus avant la randomisation, par exemple, entre trois et six mois.

35

L'hypokaliémie peut être définie comme étant une concentration d'ion potassium [K<sup>+</sup>] inférieure à 3 mmol/l.

- 5 Parmi les patients ayant des antécédents de fibrillation auriculaire ou de flutter auriculaire, il peut également être mentionné des patients présentant en outre au moins un des facteurs de risque suivants :
- 10 - âge égal ou supérieur à 70 ans, ou même supérieur à 75 ans,  
- hypertension,  
- diabète,  
- antécédents d'accident vasculaire cérébral ou d'embolie systémique,
- 15 - diamètre auriculaire gauche supérieur ou égal à 50 mm mesuré par échocardiographie,  
- fraction d'éjection ventriculaire gauche inférieure à 40 %, mesurée par échographie bidimensionnelle.
- 20 Parmi les patients ayant des antécédents de fibrillation auriculaire ou de flutter auriculaire, il peut également être mentionné les patients présentant des facteurs de risque additionnels, c'est-à-dire au moins une des pathologies suivantes :
- 25 - hypertension,  
- cardiopathie structurale sous-jacente,  
- tachycardie,  
- maladie coronarienne,  
- valvulopathie non rhumatismale,
- 30 - myocardopathie dilatée d'origine ischémique,  
- ablation par cathéter de fibrillation ou flutter auriculaire, par exemple ablation par cathéter ou ablation endomyocardique,  
- tachycardie supraventriculaire autre qu'une
- 35 fibrillation ou un flutter auriculaire,  
- antécédents de chirurgie valvulaire,  
- myocardopathie dilatée non ischémique,

- myocardiopathie hypertrophique,
  - valvulopathie rhumatismale,
  - tachycardie ventriculaire prolongée,
  - cardiopathie congénitale,
- 5 - ablation, par exemple, ablation par cathéter pour une tachycardie autre que pour une fibrillation ou un flutter auriculaire,
- fibrillation ventriculaire,
- et/ou au moins un dispositif cardiaque choisi parmi :
- 10 - un stimulateur cardiaque,
- un défibrillateur implantable (« ICD »)

15 L'expression « régulation du taux de potassium dans le sang » entend désigner la prévention de la diminution ou une augmentation possible dudit taux.

Les principales classes de diurétiques non-épargne potassique sont :

- diurétiques de type thiazide,
- 20 - diurétiques de l'anse,
- diurétiques proximaux (osmotiques, inhibiteurs d'anhydrase carbonique).

25 Pour leur utilisation thérapeutique, la dronédarone et les sels pharmaceutiquement acceptables de celle-ci sont généralement introduits dans des compositions pharmaceutiques.

30 Ces compositions pharmaceutiques contiennent une dose efficace de dronédarone ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable de celle-ci, et également au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable.

35 Lesdits excipients sont choisis selon la forme pharmaceutique et le procédé d'administration souhaités, parmi les excipients usuels qui sont connus de l'homme du métier.

Dans lesdites compositions pharmaceutiques pour administration orale, sublinguale, sous-cutanée, intramusculaire, intraveineuse, topique, locale, intratrachéale, intranasale, transdermique ou rectale, la dronédarone, ou le sel de celle-ci, peut être administrée sous forme d'administration unitaire, sous la forme d'un mélange avec des excipients pharmaceutiques conventionnels, à des animaux et des humains dans les cas mentionnés ci-dessus.

Les formes d'administration unitaires adaptées comprennent des formes pour administration orale, telles que des comprimés, des capsules molles ou des gélules, des poudres, des granules et des solutions ou suspensions orales, des formes pour administration sublinguale, buccale, intratrachéale, intraoculaire ou intranasale, des formes pour administration par inhalation, des formes pour administration topique, transdermique, sous-cutanée, intramusculaire ou intraveineuse, des formes pour administration rectale, et des implants. Pour l'application topique, la dronédarone et des sels pharmaceutiquement acceptables de celle-ci peut être utilisée en crèmes, en gels, en pommades ou en lotions.

À titre d'exemple, une forme d'administration unitaire de dronédarone ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celle-ci, sous forme de comprimé, peut correspondre à un des exemples suivants :

Composants	mg	%
Chlorhydrate de dronédarone (correspondant à 400 mg de base)	426	65,5
Méthylhydroxypropylcellulose	21,1	3,25
Lactose monohydraté	46,55	7,2

Amidon de maïs	45,5	7
Polyvinylpyrrolidone	65	10
Poloxamer 407	40	6,15
Silice colloïdale anhydre	2,6	0,4
Stéarate de magnésium	3,25	0,5
	650	100

Composants	mg	%
Chlorhydrate de dronédarone (correspondant à 400 mg de base)	426	65,5
Cellulose microcristalline	65	10
Silice colloïdale anhydre	2,6	0,4
Lactose anhydre	42,65	6,6
Polyvinylpyrrolidone	13	2
Poloxamer 407	40	6,15
Macrogol 6000	57,5	8,85
Stéarate de magnésium	3,25	0,5
	650	100

Composants	mg
Chlorhydrate de dronédarone (correspondant à 400 mg de base)	426
Cellulose microcristalline	25
Amidon de maïs	45,5
Polyvinylpyrrolidone	65
Poloxamer 407	40
Silice colloïdale anhydre	3,25
Stéarate de magnésium	3,25
Lactose monohydraté	41,65
	650

Composants	mg
Chlorhydrate de dronédarone (correspondant à 400 mg de	213

base)	
Cellulose microcristalline	13
Amidon de maïs	22,75
Polyvinylpyrrolidone	32,5
Poloxamer 407	20
Silice colloïdale anhydre	1,3
Stéarate de magnésium	1,625
Lactose monohydraté	20,825
	650

La dose de dronédarone administrée par jour, par voie orale, peut atteindre 800 mg, prise en une ou plusieurs prises.

5

Plus spécifiquement, la dose de dronédarone administrée peut être prise avec des aliments.

10 Plus spécifiquement, la dose de dronédarone administrée par jour, par voie orale, peut atteindre 800 mg, prise en deux prises avec un repas.

15 La dose de dronédarone administrée par jour, par voie orale peut être prise à un taux de deux fois par jour avec un repas, par exemple avec le repas du matin et du soir.

Plus spécifiquement, les deux prises peuvent comprendre la même quantité de dronédarone.

20

Il peut exister des cas spécifiques dans lesquels des doses plus élevées ou plus faibles sont appropriées ; de telles doses ne s'écartent pas du contexte de l'invention. Selon la pratique usuelle, la posologie appropriée pour chaque patient est déterminée par le  
25 médecin selon le procédé d'administration, le poids, la pathologie, la surface corporelle, le débit cardiaque et la réponse dudit patient.

Selon un autre de ses aspects, la présente invention concerne en outre un procédé pour traiter les pathologies indiquées ci-dessus, qui comprend  
5 l'administration, à un patient, d'une dose efficace de dronédarone ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celle-ci.

La présente invention est illustrée par les données ci-  
10 après en référence aux dessins annexés dans lesquels :

La figure 1 représente les variations moyennes du potassium entre la première et la dernière administration sur une période de 30 mois.  
15

L'efficacité, par rapport à un placebo, de la dronédarone et de sels pharmaceutiquement acceptables de celle-ci, dans la prévention des hospitalisations cardiovasculaires ou de la mortalité a été démontrée,  
20 au moyen du chlorhydrate de dronédarone, dans une étude clinique prospective, internationale, multicentrique, en double insu avec répartition aléatoire dans deux groupes de traitement (groupe traité avec le chlorhydrate de dronédarone et groupe traité avec un  
25 placebo) de patients ayant des antécédents de fibrillation auriculaire ou de flutter auriculaire.

#### I. Sélection des patients

Les patients devaient avoir un antécédent de  
30 fibrillation ou flutter auriculaire et/ou pouvaient être en rythme sinusal normal ou en fibrillation ou flutter auriculaire lors de l'inclusion.

Le recrutement des patient a été conduit en prenant en  
35 compte les critères d'inclusion suivants :

#### Critères d'inclusion :

1) Un des facteurs de risque suivants devait être présent :

- âge égal ou supérieur à 70 ans, ou même à 75 ans, éventuellement combiné avec au moins un des facteurs de

5 risque ci-dessous :

- hypertension (prise d'antihypertenseurs d'au moins deux différent classes),

- diabète,

10 - antécédent d'accident vasculaire cérébral (événement ischémique transitoire ou accident vasculaire cérébral complet) ou d'embolie systémique,

- diamètre auriculaire gauche supérieur ou égal à 50 mm mesuré par échocardiographie,

15 - fraction d'éjection ventriculaire gauche inférieure à 40 %, mesuré par échographie bidimensionnelle ;

2) disponibilité d'un électrocardiogramme effectué pendant les 6 derniers mois afin de documenter la présence ou les antécédents de fibrillation ou flutter auriculaire ;

20 3) disponibilité d'un électrocardiogramme conduit pendant les 6 derniers mois afin de documenter la présence ou l'absence de rythme sinusal normal.

## II. Durée et Traitement

25 Le traitement est initié en utilisant des comprimés contenant le placebo ou une quantité de chlorhydrate de dronédarone correspondant à 400 mg de dronédarone à une fréquence d'un comprimé le matin pendant ou peu après le petit-déjeuner et un comprimé le soir pendant ou peu  
30 après le dîner.

La durée prévue du traitement est variable en fonction du temps auquel chaque patient a été inclus dans l'étude, et peut être dans la plage d'un minimum de  
35 12 mois pour le dernier patient inclus jusqu'à un maximum correspondant à la durée entière de l'étude (12 mois + durée de l'inclusion), c'est-à-dire

approximativement 30 mois pour les premiers patients inclus.

### III. Résultats

5

#### III.1. Régulation du taux sanguin de potassium

L'effet de modulation de concentration de potassium est clairement documenté dans l'étude grâce aux résultats des analyses d'échantillons de sang normaux prélevés pendant toute la durée de l'étude dans le contexte de la surveillance des paramètres vitaux.

Les variations de potassium (en mmoles/l) entre la première et la dernière administration du médicament de l'étude sont inclus sur la figure 1, dans laquelle B désigne le niveau basal, J signifie jour et M signifie mois.

Une analyse de covariance du changement de taux sanguin de potassium, en tenant compte de la valeur initiale pendant l'étude après le 24<sup>ème</sup> mois, indique une différence significative en faveur de la dronédarone par rapport au placebo ( $p < 0,0001$ ).

Par conséquent, la dronédarone permet de réguler le taux de potassium dans le sang.

#### III.2. Résultats concernant les patients dans l'étude recevant, en outre, un traitement à base de diurétique

Les résultats cliniques de l'étude corroborent l'hypothèse selon laquelle la modulation du potassium diminue le risque de mort subite, en particulier chez les patients exposés au risque d'une diminution du potassium exacerbée par l'administration d'un traitement diurétique : la réduction du risque de mort subite par la dronédarone, c'est-à-dire la prévention de la mort subite par rapport au placebo, est de 70,4 %

chez les patients sous diurétiques et de 34 % chez les patients ne prenant pas de diurétiques.

De plus, la réduction du risque est supérieure dans les groupes de patients susceptibles d'être traités avec des diurétiques, tels que des patients hypertendus, la réduction du risque étant de 62 %, contre une réduction de 45,5 % observée chez les patients qui n'étaient pas hypertendus.

10

### III.3. Résultats relatifs à l'hypokaliémie

Le nombre de patients avec une hypokaliémie a été comparé en utilisant le test exact de Fisher.

15 L'hypokaliémie est définie comme étant une concentration d'ion potassium [K<sup>+</sup>] au-dessous de 3 mmol/l.

20 Sur 2297 patients inclus dans le groupe placebo et qui ont subi une mesure de potassium pendant l'étude, 26 patients avaient une hypokaliémie lors de la randomisation et jusqu'à la dernière administration, c'est-à-dire 1,1 %.

25 Sur 2255 patients inclus dans le groupe traité avec le chlorhydrate de dronédarone et qui ont subi une mesure de potassium pendant l'étude, 14 patients avaient une hypokaliémie lors de la randomisation et jusqu'à la dernière administration, c'est-à-dire 0,6 %.

## REVENDEICATIONS

1. Utilisation de la dronédarone ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable de celle-ci, pour la  
5 préparation d'un médicament pour utilisation dans la régulation du taux de potassium dans le sang.
2. Utilisation selon la revendication 1, pour la  
10 préparation d'un médicament pour utilisation dans la prévention et/ou le traitement de l'hypokaliémie.
3. Utilisation selon l'une des revendications 1 et  
15 2, caractérisée en ce que les patients traités ont des antécédents de fibrillation auriculaire ou flutter auriculaire.
4. Utilisation selon l'une des revendications 1 à  
20 3, caractérisée en ce que les patients reçoivent un traitement à base de diurétique.
5. Utilisation selon l'une des revendications  
précédentes, caractérisée en ce que les patients  
présentent en outre au moins un des facteurs de risque  
suivants :
- 25 - âge,  
- hypertension,  
- diabète,  
- antécédents d'accident vasculaire cérébral ou  
d'embolie systémique,
- 30 - diamètre auriculaire gauche supérieur ou égal à 50 mm  
mesuré par échocardiographie,  
- fraction d'éjection ventriculaire gauche inférieure à  
40 %, mesurée par échographie bidimensionnelle.
- 35 6. Utilisation selon l'une des revendications  
précédentes, caractérisée en ce que les patients  
présentent en outre des facteurs de risque

additionnels, c'est-à-dire au moins une des pathologies suivantes :

- hypertension,
  - cardiopathie structurale sous-jacente,
  - 5 - tachycardie,
  - maladie coronarienne,
  - valvulopathie non rhumatismale,
  - myocardiopathie dilatée d'origine ischémique,
  - ablation par cathéter de fibrillation ou flutter
  - 10 auriculaire,
  - tachycardie supraventriculaire autre qu'une fibrillation ou un flutter auriculaire,
  - antécédents de chirurgie valvulaire,
  - myocardiopathie dilatée non ischémique,
  - 15 - myocardiopathie hypertrophique,
  - valvulopathie rhumatismale,
  - tachycardie ventriculaire prolongée,
  - cardiopathie congénitale,
  - ablation par cathéter pour une tachycardie autre que
  - 20 pour une fibrillation ou un flutter auriculaire,
  - fibrillation ventriculaire,
- et/ou au moins un dispositif cardiaque choisi parmi :
- un stimulateur cardiaque,
  - un défibrillateur implantable (« ICD »).

25

7. Utilisation selon l'une des revendications précédentes, caractérisée en ce que la dose de dronédarone administrée par jour, par voie orale, peut atteindre 800 mg, pris en une ou plusieurs prises.

30

1/1

FIGURE 1

