



(12) FASCICULE DE BREVET

- (11) N° de publication : **MA 34483 B1**
- (51) Cl. internationale : **A61K 31/221; A61K 31/41;
A61P 9/00; A61P 9/04;
A61P 9/12**
- (43) Date de publication : **01.08.2013**
-
- (21) N° Dépôt : **35688**
- (22) Date de Dépôt : **22.02.2013**
- (30) Données de Priorité : **24.08.2010 US 61/376,417**
- (86) Données relatives à l'entrée en phase nationale selon le PCT : **PCT/US2011/048542 22.08.2011**
- (71) Demandeur(s) : **NOVARTIS AG, Lichtstrasse 35 CH-4056 Basel (CH)**
- (72) Inventeur(s) : **ALBRECHT, Diego ; CHANDRA, Priyamvada ; GODTFREDSSEN, Sven ; JORDAAN, Pierre ; LEFKOWITZ, Martin**
- (74) Mandataire : **SABA & CO**
-
- (54) Titre : **TRAITEMENT DE L'HYPERTENSION ET/OU PRÉVENTION OU TRAITEMENT DE L'INSUFFISANCE CARDIAQUE L'INSUFFISANCE CARDIAQUE CHEZ UN MAMMIFÈRE RECEVANT UNE THÉRAPIE ANTICOAGULANTE**
- (57) Abrégé : L'invention concerne des méthodes et des compositions pharmaceutiques pour le traitement de l'hypertension et/ou la prévention ou le traitement de l'insuffisance cardiaque chez un mammifère recevant une thérapie anticoagulante à l'aide d'un ou de plusieurs composés qui sont thérapeutiquement efficaces mais n'ont pas d'impact sur le ou les effets pharmacocinétiques ou pharmacodynamiques de l'anticoagulant, tels que la warfarine.

Abrégé descriptif

L'invention concerne des procédés et compositions pharmaceutiques destinés au
5 traitement de l'hypertension et/ou à la prévention ou au traitement de l'insuffisance
cardiaque chez un mammifère bénéficiant d'une thérapie aux anticoagulants, en utilisant
un ou des composés qui sont efficaces sur le plan thérapeutique mais n'ont pas d'impact
sur la pharmacocinétique ou sur la pharmacodynamique de l'anticoagulant, tel que la
warfarine.

10



1
01 AOUT 2013

Arrière-plan de l'invention

À mesure que l'espérance de vie de la population augmente, ce qui se traduit par
5 une augmentation de la prévalence des facteurs de risque et maladies cardiovasculaires, et
à mesure que le taux de survie post infarctus aigu du myocarde (IDM) augmente, le
nombre de patients vivant avec une insuffisance cardiaque congestive (ICC) augmente.
Parallèlement, on assiste à une augmentation concomitante du nombre d'hospitalisations
pour insuffisance cardiaque en décompensation aiguë (ICDA). Pour les seuls États-Unis,
10 l'insuffisance cardiaque (IC) affecte 5,7 millions d'Étatsuniens, plus de 650 000
nouveaux cas sont diagnostiqués chaque année, et on enregistre une hausse des taux
d'hospitalisation.

L'insuffisance cardiaque reste un besoin médical à couvrir impérativement, et le
taux annuel de mortalité est d'environ 20 %. Les bloquants du SRAA (inhibiteurs de
15 l'enzyme de conversion de l'angiotensine, ou IECA, et agents bloquant les récepteurs de
l'angiotensine, ou ARA) et les bêtabloquants (β -bloquants) ont permis de réduire la
mortalité et la morbidité cardiovasculaire dans l'insuffisance cardiaque. Cependant,
l'effet thérapeutique du blocage du SRAA par des IECA et/ou des ARA est limité,
probablement en raison (a) d'un échappement de l'angiotensine II du fait d'une inhibition
20 incomplète de l'ECA ou d'angiotensine II issue d'autres voies non-ECA, et (b) de
mécanismes neurohormonaux et d'autres mécanismes contribuant à la maladie et aux
événements cardiaques.

Les composés et compositions pharmaceutiques divulgués ici incluent de
nouveaux médicaments candidats utiles dans le traitement de l'hypertension et/ou de
25 l'insuffisance cardiaque. De tels composés ou compositions pharmaceutiques ont été
précédemment divulgués dans les documents WO2007/056546, WO 2009/061713, la
publication de la demande de brevet des États-Unis n° 20 090 156 585 & et le brevet des
États-Unis n° 7 468 390, incorporés ici à titre de référence.

Les patients souffrant d'insuffisance cardiaque reçoivent aussi fréquemment une
30 thérapie aux anticoagulants. La warfarine est un anticoagulant ayant une fenêtre
thérapeutique étroite. La warfarine est connue pour provoquer des hémorragies et une

nécrose de la peau et d'autres tissus. Les effets indésirables rapportés selon une fréquence peu élevée sont les suivants : hypersensibilité / réactions allergiques, notamment réactions anaphylactiques, microembolisation systémique associée au cholestérol, orteils cyanosés, dermatite, notamment éruptions bulleuses, prurit, rash, urticaire, œdème, 5 hépatite, atteinte hépatique cholestatique, ictère, élévation des enzymes hépatiques, hypotension, angéite, anémie, pâleur, fièvre, syndrome angineux, douleur thoracique, douleur abdominale, notamment crampes, flatulence/ballonement, nausées, vomissement, diarrhée, fatigue, léthargie, malaise, asthénie, douleur, céphalée, étourdissement, perte de conscience, syncope, coma, perversion du goût, alopecie, 10 frilosité et paresthésie, notamment sensation de froid et de grand froid.

Le potentiel d'interaction médicamenteuse de la warfarine avec d'autres médicaments est important. De ce fait, la coadministration de la warfarine est souvent contre-indiquée, ou un ajustement des doses peut être nécessaire chez les patients recevant de la warfarine ou un autre agent anticoagulant, étant donné le risque associé à 15 l'altération des profils pharmacocinétique et pharmacodynamique de la warfarine, à l'origine d'un saignement excessif ou d'une activité anticoagulante réduite.

Chez les patients suivant une thérapie aux anticoagulants, les situations qui exigent une surveillance attentive sont l'hémorragie et la nécrose, ou la présence de toute condition prédisposante associée à l'existence d'un risque supplémentaire d'hémorragie, 20 de nécrose et/ou de gangrène, la thrombocytopénie sous héparine, la thrombose veineuse profonde, la coagulation intravasculaire disséminée (C.I.D.), l'hypercoagulabilité, la lactation, l'insuffisance hépatique ou rénale modérée à sévère, la maladie infectieuse, une perturbation du microbiote intestinal, un trauma qui peut provoquer une hémorragie interne, une intervention chirurgicale, une hypertension modérée à grave, une mauvaise 25 réponse anticoagulante à la protéine C et différentes conditions telles que l'érythémie, l'angéite et le diabète sévère.

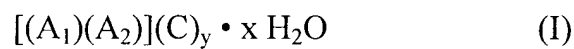
Une surveillance stricte de l'utilisation de la warfarine est indiquée dans ces situations pour prévenir toute évolution indésirable. Il subsiste un besoin de procédés et compositions pharmaceutiques permettant de traiter l'hypertension et/ou de prévenir ou 30 traiter l'insuffisance cardiaque chez les personnes recevant un traitement aux anticoagulants et qui seraient sans impact sur le traitement à la warfarine afin d'éviter les

événements indésirables chez les sujets recevant un traitement aux anticoagulants par warfarine.

Résumé de l'invention

La présente invention concerne un procédé de traitement de l'hypertension et/ou de prévention ou de traitement de l'insuffisance cardiaque chez un mammifère recevant un traitement aux anticoagulants, comprenant l'administration audit mammifère :

a) d'une composition pharmaceutique comprenant une quantité efficace sur le plan thérapeutique du composé de formule :



10 dans laquelle

A_1 est la S-N-valéryl-N-{[2'-(1H-tétrazol-5-yl)-biphényl-4-yl]-méthyl}-valine sous forme d'un anion ;

A_2 est un éthylester d'acide (2R,4S)-5-biphényl-4-yl-4-(3-carboxy-propionylamino)-2-méthyl-pentanoïque sous la forme d'un anion ;

15 (Cat) est un cation ;

y est compris entre 1 et 3 ; et

x vaut 0 à 3 ;

ou

20 b) d'une composition pharmaceutique comprenant une quantité efficace sur le plan thérapeutique

(i) de valsartan ou d'un sel de celui-ci acceptable sur le plan pharmaceutique ; et

(ii) d'éthylester d'acide N-(3-carboxy-1-oxopropyl)-(4S)-(p-phénylphénylméthyl)-4-amino-2R-méthylbutanoïque ou d'acide (2R,4S)-5-biphényl-4-yl-4-(3-carboxy-propionyl amino)-2-méthyl-pentanoïque ou d'un sel de celui-ci acceptable sur le plan pharmaceutique.

25

Le mammifère est de préférence un humain. On préfère également que le composé de formule (I) soit le [3-((1S,3R)-1-biphényl-4-ylméthyl-3-éthoxycarbonyl-1-butylcarbamoyl)propionate-(S)-3'-méthyl-2'-(pentanoyl{2''-(tétrazol-5-ylate)biphényl-4'-ylméthyl}amino)butyrate] de trisodium hémipentahydraté.

30

Le traitement aux anticoagulants comprend de préférence l'administration de warfarine ou d'un sel de celle-ci acceptable sur le plan pharmaceutique.

L'insuffisance cardiaque qui peut être traitée par la présente invention comprend l'insuffisance cardiaque congestive, l'insuffisance cardiaque gauche, l'insuffisance cardiaque droite, l'insuffisance cardiaque chronique, l'insuffisance cardiaque avancée, l'insuffisance cardiaque aiguë, l'insuffisance cardiaque en décompensation aiguë, l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection basse, l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée, et l'insuffisance cardiaque associée de façon primaire ou secondaire à l'hypertension pulmonaire.

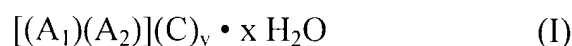
Selon la présente invention, le composé de formule (I) est efficace pour induire au moins un événement physiologique chez le sujet humain, notamment une vasodilatation, une diurèse, une natriurèse et des combinaisons de celles-ci.

Selon la présente invention, une quantité efficace sur le plan thérapeutique de composé de formule (I) est efficace pour inhiber un ou plusieurs mécanismes physiologiques chez le sujet humain, notamment la vasoconstriction, le remodelage, l'hypertrophie, l'hyperprolifération, l'œdème et des combinaisons de ceux-ci.

La présente invention peut inclure des humains ayant précédemment souffert d'un infarctus du myocarde ou ayant une hypertrophie du cœur. La présente invention peut inclure un humain qui a souffert ou souffre d'athérosclérose ou d'hypertension.

Dans un autre mode de réalisation, la présente invention concerne une composition pharmaceutique destinée au traitement de l'hypertension et/ou à la prévention ou au traitement de l'insuffisance cardiaque chez un mammifère recevant un traitement aux anticoagulants, comprenant :

a) une quantité efficace sur le plan thérapeutique du composé de formule :



dans laquelle

A_1 est la S-N-valéryl-N- $\{2'-(1H-tétrazol-5-yl)-biphényl-4-yl\}$ -méthyl}-valine sous la forme d'un anion ;

A_2 est un éthylester d'acide (2R,4S)-5-biphényl-4-yl-4-(3-carboxy-propionylamino)-2-méthyl-pentanoïque sous la forme d'un anion ;

(Cat) est un cation ;

y est compris entre 1 et 3 ; et

x vaut 0 à 3 ;

ou

b) une quantité efficace sur le plan thérapeutique

(i) de valsartan ou d'un sel de celui-ci acceptable sur le plan pharmaceutique ; et

(ii) d'éthylester d'acide N-(3-carboxy-1-oxopropyl)-(4S)-(p-phénylphénylméthyl)-4-amino-2R-méthylbutanoïque ou d'acide (2R,4S)-5-biphényl-4-yl-4-(3-carboxy-propionyl amino)-2-méthyl-pentanoïque ou d'un sel de celui-ci acceptable sur le plan pharmaceutique.

De préférence, le composé de formule (I) ou les composés (i)/(ii) se présentent en combinaison avec un ou plusieurs véhicules acceptables sur le plan pharmaceutique.

10 Brève description des dessins

Figure 1a : étude d'interaction médicamenteuse (médicament-médicament ou DDI) montrant la moyenne arithmétique des profils de concentration en fonction du temps à l'état d'équilibre (+/- écart type ET) de la R-warfarine en présence et en l'absence de LCZ696 (composé L). La figure 1a montre l'absence d'interaction pharmacocinétique entre la R-warfarine et le LCZ696.

Figure 1b : étude DDI montrant la moyenne arithmétique des profils de concentration en fonction du temps à l'état d'équilibre (+/- écart type, ET) de la S-warfarine en présence et en l'absence de LCZ696. La figure 1b montre l'absence d'interaction pharmacocinétique entre la S-warfarine et le LCZ696.

Figure 2 : temps de Quick (PT) moyen avec écart type, en secondes (s) suite à l'administration de warfarine (racémique) en présence et en absence (placebo) de LCZ696. La figure 2 montre l'absence d'interaction entre la warfarine et le LCZ696, tel qu'indiqué par les temps de prothrombine.

Figure 3 : rapport international normalisé (RIN) moyen avec écart type (ET) suivant l'administration de warfarine (racémique). La figure 3 montre l'absence d'interaction entre la warfarine et le LCZ696, tel qu'indiqué par le RIN.

Description détaillée de l'invention

La présente invention repose sur la découverte surprenante et inattendue selon laquelle certains médicaments (à savoir le LCZ696) efficaces pour le traitement d'une maladie ou d'états cardiovasculaires, tels que l'insuffisance cardiaque ou l'hypertension, chez des sujets humains bénéficiant d'une thérapie aux anticoagulants par warfarine n'ont

d'impact ni sur le profil pharmacocinétique (PC), ni sur le profil pharmacodynamique (PD) du médicament anticoagulant (à savoir de la warfarine). Ainsi, l'invention comprend un procédé de traitement de l'hypertension et/ou de prévention / retard de la survenue de ou de traitement de l'insuffisance cardiaque chez un mammifère (à savoir
5 chez un humain) recevant de la warfarine ou une autre thérapie aux anticoagulants par l'administration d'une quantité efficace sur le plan thérapeutique des composés ou compositions pharmaceutiques décrits ici sans qu'il soit nécessaire de surveiller et/ou d'ajuster le dosage de la warfarine.

Les types d'insuffisance cardiaque qui peuvent être traités par les procédés de
10 l'invention comprennent, mais sans limitation, l'insuffisance cardiaque aiguë, l'insuffisance cardiaque en décompensation aiguë, l'insuffisance cardiaque chronique, l'insuffisance cardiaque gauche, l'insuffisance cardiaque droite, l'insuffisance cardiaque chronique décompensée, l'insuffisance cardiaque congestive, et l'insuffisance cardiaque primaire ou secondaire. Les types d'insuffisance cardiaque qui peuvent être traités par les
15 procédés de l'invention comprennent également une insuffisance cardiaque à fraction d'éjection basse (insuffisance cardiaque systolique) et une insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée (insuffisance cardiaque diastolique).

Les types d'hypertension qui peuvent être traités par les procédés de l'invention comprennent une pression artérielle moyenne élevée, une pression artérielle systolique
20 élevée, une pression diastolique élevée ou des combinaisons de celles-ci incluant une tension différentielle élevée. D'autres types d'hypertension qui peuvent être traités par les procédés de l'invention comprennent l'hypertension primaire et secondaire, l'hypertension pulmonaire et l'hypertension rénovasculaire.

D'autres types de maladies ou états qui peuvent être associés à des sujets
25 humains bénéficiant d'une thérapie aux anticoagulants et qui peuvent être traités par les procédés de l'invention comprennent un dysfonctionnement du ventricule droite et/ou gauche, une cardiomyopathie hypertrophique, une cardiomyopathie diabétique, des arythmies supraventriculaires et ventriculaires, une fibrillation auriculaire ou un flutter auriculaire, un remodelage cardiovasculaire indésirable, un infarctus du myocarde et ses
30 séquelles, l'athérosclérose, l'angor (instable ou stable), l'insuffisance rénale (diabétique et non diabétique), un diabète (notamment le diabète de type 2), l'aldostéronisme

secondaire, des états d'insuffisance rénale, comme la néphropathie diabétique, la glomérulonéphrite, la sclérodermie, la sclérose glomérulaire, la protéinurie d'une maladie rénale primaire, la rétinopathie diabétique, d'autres troubles vasculaires tels que la migraine, un acrosyndrome, la maladie de Raynaud, l'hyperplasie intraluminale et un
5 dysfonctionnement cognitif (tel que la maladie d'Alzheimer), un glaucome et un AVC.

Dans certains des modes de réalisation de l'invention, les procédés de traitement de l'insuffisance cardiaque chez des humains bénéficiant d'une thérapie aux anticoagulants en utilisant les composés décrits ici peuvent résulter de l'induction d'une vasodilatation, d'une diurèse et/ou d'une natriurèse et/ou de l'inhibition d'une
10 vasoconstriction, d'une hypertrophie, d'une hyperprolifération et d'un œdème.

Les types représentatifs de thérapie aux anticoagulants comprennent, mais sans limitation, des substances de type warfarine/coumarine, telles que la warfarine, l'acénocoumarol, la phenprocoumone, la phénindione, l'héparine (notamment l'héparine de faible poids moléculaire), des inhibiteurs pentasaccharide synthétiques du facteur Xa
15 tels que le fondaparinux et l'idraparinux, et des inhibiteurs directs de la thrombine tels que l'argatroban, la lépirudine et la bivalirudine.

La coagulation fait référence au processus de transformation du sang liquide en une masse solide, aussi appelée thrombus.

Les mammifères (animaux à sang chaud) qui peuvent être traités par le procédé
20 de la présente invention comprennent les humains, les chiens, les chats, les chevaux, le bétail et équivalent.

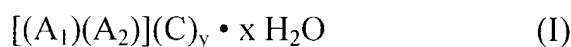
La warfarine est un médicament anticoagulant, également connu en tant que (*RS*)-4-hydroxy-3-(3-oxo-1-phénylbutyl)-2*H*-chromén-2-one. La warfarine se compose d'un mélange racémique de deux énantiomères actifs, la *R*- et la *S*-warfarine, chacune
25 étant éliminée par des voies différentes. La warfarine est un dérivé synthétique du dicoumarol, un anticoagulant mycotoxine dérivé de la 4-hydroxycoumarine que l'on trouve dans les rebuts d'aliments pour animaux à base de trèfle avarié. Le dicoumarol lui-même est un dérivé de la coumarine, agent chimique naturellement présent dans de nombreuses plantes. La warfarine est souvent prescrite aux personnes présentant un
30 risque accru de thrombose ou en tant que prophylaxie primaire ou secondaire (prévention des épisodes) chez des individus ayant ou non formé d'un caillot sanguin (thrombus). Un

traitement à la warfarine peut aider à prévenir la formation de futurs caillots sanguins et à réduire le risque d'embolie, la migration d'un thrombus qui pourrait empêcher l'apport de sang vers un organe. La warfarine est de façon type administrée par voie orale sous la forme de fractions ou de multiples de comprimés de 5 mg.

5 Le temps de Quick (TQ) et ses mesures dérivées taux de prothrombine (TP) et rapport international normalisé (RIN) sont des mesures de la voie extrinsèque de la coagulation. Elles sont utilisées pour déterminer la tendance à l'hémorragie ou à la coagulation du sang, afin de déterminer le dosage de la warfarine, et dans une atteinte hépatique et d'autres états pouvant affecter l'état de la vitamine K. Le temps de Quick est
10 la durée que met le plasma sanguin à coaguler après addition d'un facteur tissulaire (prélevé sur des animaux). Le résultat (en secondes) du temps de Quick réalisé chez un individu normal variera en fonction du système d'analyse et du procédé utilisé. Cela est dû aux différences entre différents lots du facteur tissulaire du fabricant utilisé pour réaliser le test.

15 Le rapport international normalisé (RIN) a été conçu pour normaliser les résultats. Le RIN est le rapport du temps de Quick (TQ) d'un patient à celui d'un échantillon normal (contrôle), élevé à la puissance de la valeur de l'indice de sensibilité international (ISI) pour le système d'analyse utilisé.

20 Les composés de l'invention utilisés pour le traitement de l'hypertension et la prévention et/ou le traitement de l'insuffisance cardiaque comprennent, mais sans limitation, un composé de formule :



dans laquelle

25 A_1 est la S-N-valéryl-N- $\{[2'-(1H-tétrazol-5-yl)-biphényl-4-yl]-méthyl\}$ -valine sous la forme d'un anion ;

A_2 est l'éthylester d'acide (2R,4S)-5-biphényl-4-yl-4-(3-carboxy-propionylamino)-2-méthyl-pentanoïque sous la forme d'un anion ;

(C) est un cation ;

y vaut 1, 2 ou 3 ; et

30 x vaut 0, 1, 2 ou 3.

Dans différents modes de réalisation, (C) est un cation approprié sélectionné dans le groupe composé de Na, K, Ca, Mg, Zn, NH⁴ et Fe. (C) peut aussi être un proton (H). Dans un mode de réalisation, (C) est Na, y vaut 3 et x vaut 2,5.

Dans un mode de réalisation préféré, l'invention comprend un procédé de traitement de l'insuffisance cardiaque et/ou de l'hypertension chez un sujet mammifère ou humain recevant de la warfarine ou une autre thérapie aux anticoagulants telle que décrite ici, comprenant l'administration d'une quantité efficace sur le plan thérapeutique de [3-((1*S*,3*R*)-1-biphényl-4-ylméthyl-3-éthoxycarbonyl-1-butylcarbamoyle)-propionate-(*S*)-3'-méthyl-2'-(pentanoyle{2''-(tétrazole-5-ylate)biphényl-4'-ylméthyl}amino)butyrate] de trisodium hémipentahydraté (composé L, aussi désigné LCZ696). De tels composés et compositions pharmaceutiques ont été précédemment divulgués dans les documents WO 2007/056 546, WO 2009/061 713, dont les enseignements préparatoires sont incorporés ici à titre de référence.

Dans certains modes de réalisation, l'invention comprend des procédés de traitement de l'insuffisance cardiaque chez un sujet humain recevant de la warfarine ou une autre thérapie aux anticoagulants tel que décrit précédemment, comprenant l'administration d'une composition pharmaceutique comprenant une quantité efficace sur le plan thérapeutique (i) de valsartan ou d'un sel de celui-ci acceptable sur le plan pharmaceutique ; et (ii) d'éthylester d'acide N-(3-carboxy-1-oxopropyl)-(4*S*)-(p-phénylphénylméthyl)-4-amino-2*R*-méthylbutanoïque ou d'acide (2*R*,4*S*)-5-biphényl-4-yl-4(3-carboxy-propionyle-amino)-2-méthyl-pentanoïque, ou de sels de ceux-ci acceptables sur le plan pharmaceutique.

(i) Le valsartan ou la (*S*)-*N*-valéryl-*N*-{[2'-(1*H*-tétrazole-5-yl)-biphényl-4-yl]-méthyl}-valine), ou un sel de celui-ci acceptable sur le plan pharmaceutique, peut être acheté auprès de sources commerciales ou préparé selon des procédés connus, tel que décrit dans le brevet des États-Unis n° 5 399 578 et dans le brevet EP 0 443 983, dont les enseignements préparatoires sont incorporés ici à titre de référence. Le valsartan peut être utilisé dans certains modes de réalisation de l'invention sous sa forme d'acide libre, ainsi que sous toute forme de sel appropriée. Selon la circonstance, des esters ou autres dérivés du groupement carboxylique peuvent aussi être employés, ainsi que des sels et dérivés du groupement tétrazole.

f

(ii) L'éthylester d'acide N-(3-carboxy-1-oxopropyl)-(4S)-(p-phénylphénylméthyl)-4-amino-2R-méthylbutanoïque ou l'acide (2R,4S)-5-biphényl-4-yl-4(3-carboxy-propionyl-amino)-2-méthyl-pentanoïque peut être préparé par des procédés connus tels que décrits dans le brevet des États-Unis n° 5 217 996 qui est incorporé ici à titre de référence. L'un ou l'autre composé peut être mélangé au valsartan pour préparer les composés de formule (i)/(ii). Les composés acide 5-biphényl-4-yl-4(3-carboxy-propionyl-amino)-2-méthyl-pentanoïque peuvent exister en tant qu'isomères (2R,4S), (2R,4S), (2R,4S) ou (2R,4S). On préfère l'éthylester d'acide N-(3-carboxy-1-oxopropyl)-(4S)-(p-phénylphénylméthyl)-4-amino-2R-méthylbutanoïque. Ces composés peuvent être utilisés aux fins de la présente invention sous leur forme libre ou sous forme d'ester. L'ingrédient actif correspondant ou un sel de celui-ci acceptable sur le plan pharmaceutique peut aussi être utilisé sous la forme d'un hydrate ou comporter d'autres solvants utilisés pour la cristallisation.

De préférence, le composé (I) ou L, ou les composés (i)/(ii) sont essentiellement purs ou sous une forme essentiellement pure. Telle qu'utilisée ici, l'expression « essentiellement pure » fait référence à au moins environ 90 % de pureté, de façon plus préférentielle à au moins environ 95 % de pureté et de façon la plus préférentielle à au moins environ 98 % de pureté.

On préfère aussi que le composé (I) ou L, ou que les composés (i)/(ii) soient solides ou se présentent sous une forme solide ou à l'état solide. Le solide, la forme solide ou l'état solide peut être cristallin, partiellement cristallin, amorphe ou polyamorphe, et être de préférence sous la forme cristalline.

Une quantité efficace sur le plan thérapeutique du ou de chacun des composés de la composition pharmaceutique précédente dans les procédés de la présente invention peut être administrée simultanément ou séquentiellement, et dans un ordre quelconque. Le dosage et/ou le rapport du ou des composés actifs dans la composition pharmaceutique peu(ven)t varier en fonction de différents facteurs, tels que du mode d'administration, de l'espèce homéotherme, de l'âge et/ou de la condition de l'individu. Les dosages du composé (I) ou des composés (i)/(ii) dans la composition pharmaceutique peuvent inclure, mais sans limitation, 5 mg, 20 mg, 25 mg, 40 mg, 50 mg, 80 mg, 100 mg, 200 mg, 400 mg, 800 mg et 1 000 mg. De tels dosages pour le composé (I) ou les

composés (i)/(ii) peuvent être considérés comme des quantités ou dosages efficaces sur le plan thérapeutique. Le rapport de quantité de chaque composé dans la composition pharmaceutique (i)/(ii) peut être compris entre 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5 et 2:1, 3:1, 4:1, 5:1 (rapport molaire ou pondéral). L'efficacité envisagée dans des modèles de maladie animale va d'environ 0,1 mg/kg/jour à environ 1000 mg/kg/jour administrés par voie orale, et la dose envisagée pour un traitement humain va d'environ 0,1 mg/jour à environ 2 000 mg/jour. Les plages préférées sont comprises entre environ 40 mg/jour et environ 960 mg/jour du promédicament associé, de préférence entre environ 40 mg/jour et environ 640 mg/jour. Le composant valsartan est administré selon un dosage compris entre environ 40 mg/jour et environ 320 mg/jour et l'éthylester d'acide N-(3-carboxy-1-oxopropyl)-(4S)-(p-phénylphénylméthyl)-4-amino-2R-méthylbutanoïque ou l'acide (2R,4S)-5-biphényl-4-yl-4(3-carboxy-propionyl-amino)-2-méthyl-pentanoïque est administré selon un dosage compris entre environ 40 mg/jour et environ 320 mg/jour. Dans le cas d'une administration par voie orale, une dose quotidienne approximative comprise entre environ 1 mg et environ 360 mg doit être envisagée par exemple pour un patient pesant environ 75 kg. Les compositions pharmaceutiques contenant un composé de formule (I) (tel que le composé L), ou des composés (i)/(ii) peuvent être administrées un nombre quelconque de fois par jour, à savoir une fois, deux fois, trois fois, quatre fois, etc. dans une formulation à libération immédiate ou, moins fréquemment, dans une formulation à libération modifiée ou prolongée. De préférence, la composition pharmaceutique est administrée deux fois par jour. Des doses correspondantes peuvent être prises par exemple le matin, le midi ou le soir.

Les compositions pharmaceutiques en accord avec l'invention peuvent être préparées de façon connue en soi et sont celles qui sont appropriées pour une administration entérale, par exemple orale ou rectale, et pour une administration parentérale à des mammifères (animaux à sang chaud), notamment à des humains, et comprennent une quantité efficace sur le plan thérapeutique du composé pharmacologiquement actif, seul ou en combinaison avec un ou plusieurs véhicules acceptables sur le plan pharmaceutique, en particulier appropriés pour une application entérale ou parentérale. Des formulations orales typiques comprennent des comprimés,

p

des capsules, des sirops, des élixirs et des suspensions. Des formulations injectables typiques comprennent des solutions et des suspensions.

Les supports typiques acceptables sur le plan pharmaceutique à utiliser dans les formulations précédemment décrites sont exemplifiés par des sucres, tels que le lactose, le saccharose, le mannitol et le sorbitol ; des amidons, tels que l'amidon de maïs, la fécula de tapioca et la fécula de pomme de terre ; la cellulose et des dérivés de celle-ci, tels que la carboxyméthylcellulose sodique, l'éthylcellulose et la méthylcellulose ; des phosphates de calcium, tels que le phosphate dicalcique et le phosphate tricalcique ; le sulfate de sodium ; le sulfate de calcium ; la polyvinylpyrrolidone ; l'alcool de polyvinyle ; l'acide stéarique ; des stéarates de métaux alcalinoterreux, tels que le stéarate de magnésium et le stéarate de calcium ; l'acide stéarique ; des huiles végétales, telles que l'huile d'arachide, l'huile de graine de coton, l'huile de sésame, l'huile d'olive et l'huile de maïs ; des tensioactifs non ioniques, cationiques et anioniques ; des polymères d'éthylèneglycol ; la bêtacyclodextrine ; des alcools gras ; et des solides de céréale hydrolysée, ainsi que d'autres charges compatibles non toxiques, des liants, des agents délitants, des tampons, des conservateurs, des antioxydants, des lubrifiants, des arômes et équivalents couramment utilisés dans les formulations pharmaceutiques.

L'invention concerne également la combinaison de compositions pharmaceutiques séparées sous la forme d'un kit, à savoir un kit combinant deux substances séparées : une composition pharmaceutique de valsartan et une composition pharmaceutique comprenant un éthylester d'acide N-(3-carboxy-1-oxopropyl)-(4S)-(p-phénylphénylméthyl)-4-amino-2R-méthylbutanoïque ou un acide (2R,4S)-5-biphényl-4-yl-4(3-carboxy-propionyl-amino)-2-méthyl-pentanoïque. La forme de kit est particulièrement avantageuse lorsque les composants séparés doivent être administrés dans des formes galéniques différentes, par exemple une formulation parentérale de valsartan et une formulation orale d'éthylester d'acide N-(3-carboxy-1-oxopropyl)-(4S)-(p-phénylphénylméthyl)-4-amino-2R-méthylbutanoïque ou d'acide (2R,4S)-5-biphényl-4-yl-4(3-carboxy-propionyl amino)-2-méthyl-pentanoïque ; ou sont administrés à différents intervalles de dosage.

Ces préparations pharmaceutiques sont destinées à une administration entérale, telle qu'orale, et aussi rectale, ou parentérale, à des sujets humains, les préparations

comprenant le composé pharmacologique actif soit seul, soit avec des substances pharmaceutiques auxiliaires courantes. Par exemple, les préparations pharmaceutiques se composent de 0,1 à 90 %, de préférence de 1 % à environ 80 %, des composés actifs. Les préparations pharmaceutiques destinées à une administration entérale ou parentérale se présentent par exemple dans des formes de dosage unitaire, telles que des comprimés enrobés, des cachets, des capsules, des suppositoires ou des ampoules. Elles sont préparées d'une façon qui est connue en soi, par exemple en utilisant des procédés conventionnels de mélange, de granulation, d'enrobage, de solubilisation ou de lyophilisation. Ainsi, les préparations pharmaceutiques destinées à une utilisation orale peuvent être obtenues en combinant les composés actifs avec des excipients solides, si désiré en granulant un mélange qui a été obtenu, et si requis ou nécessaire, en traitant le mélange ou les granulés en comprimés ou noyaux de comprimés enrobés après avoir ajouté des substances auxiliaires appropriées. De préférence, le composé de formule (I) ou le composé (i) et le composé (ii) sont fournis dans une pilule, une capsule ou un comprimé unique.

L'invention englobe le traitement de l'hypertension et/ou de l'insuffisance cardiaque avec des sels acceptables sur le plan pharmaceutique des composés décrits ici. Les formes de sel préférées incluent des sels d'addition d'acides. Les composés ayant au moins un groupe acide (par exemple COOH ou 5-tétrazole) peuvent aussi former des sels avec des bases. Les sels appropriés avec des bases sont par exemple des sels de métaux, tels que des sels de métaux alcalins ou alcalinoterreux, par exemple des sels de sodium, de potassium, de calcium ou de magnésium, ou des sels avec de l'ammoniac ou une amine organique, telle que la morpholine, la thiomorpholine, la pipéridine, la pyrrolidine, une mono-, di- ou tri-(alkyl inférieur)-amine, par exemple l'éthyl-, la tert-butyl-, la diéthyl-, la diisopropyl-, la triéthyl-, la tributyl- ou la diméthylpropyl-amine, ou une mono-, di- ou trihydroxy-(alkyl inférieur)-amine, par exemple la mono-, di- ou triéthanolamine. Des sels internes correspondants peuvent de plus être formés. Les sels qui ne sont pas appropriés pour des utilisations pharmaceutiques mais qui peuvent être employés par exemple pour l'isolement ou la purification de composés libres ou de leurs sels acceptables sur le plan pharmaceutique sont aussi inclus. Les sels préférés sont par exemple sélectionnés parmi un sel monosodique, un sel disodique ; un sel de mono-

potassium ; un sel de di-potassium ; un sel de calcium ; un sel de magnésium ; un sel mixte de calcium/magnésium ; un sel de bis-diéthylammonium ; un sel de bis-dipropylammonium ; un sel de bis-dibutylammonium ; un sel de mono-L-arginine ; un sel de bis-L-arginine ; un sel de mono-L-lysine ; ou un sel de bis-L-lysine.

5 Sans description supplémentaire, on pense qu'un spécialiste ordinaire de la technique peut, en utilisant la description précédente et les exemples illustratifs suivants, réaliser et utiliser la présente invention et mettre en pratique les procédés revendiqués. Par conséquent, les exemples de travail suivants soulignent de façon spécifique des modes de réalisation préférés de la présente invention, et ne doivent pas être considérés
10 comme limitant d'une façon quelconque le reste de la divulgation.

Exemples

1.1 Conception de l'étude clinique

Un objectif de cette étude consiste à déterminer l'interaction pharmacocinétique et pharmacodynamique de la warfarine et du [3-((1S,3R)-1-biphényl-4-ylméthyl-3-éthoxycarbonyl-1-butylcarbamoyl)propionate-(S)-3'-méthyl-2'-(pentanoyl{2''-(tétrazol-5-ylate)biphényl-4'-ylméthyl}amino)butyrate] de trisodium hémipentahydraté (composé L). On s'attend à ce qu'un nombre significatif de patients souffrant d'insuffisance cardiaque ou d'hypertension soient sous traitement à la warfarine conjointement avec un autre médicament. Lorsque cette étude a été conduite, nous ne disposions pas d'informations sur l'effet du [3-((1S,3R)-1-biphényl-4-ylméthyl-3-éthoxycarbonyl-1-butylcarbamoyl)-propionate-(S)-3'-méthyl-2'-(pentanoyl{2''-(tétrazol-5-ylate)biphényl-4'-ylméthyl}amino)butyrate] de trisodium hémipentahydraté (composé L) sur les profils pharmacocinétique et pharmacodynamique de la warfarine. Attendu qu'il a été identifié que l'acide (2R,4S)-5-biphényl-4-yl-4(3-carboxy-propionyl-amino)-2-méthyl-pentanoïque est un faible inhibiteur de CYP 2C9, une enzyme métabolisante majeure de la (S)-warfarine, les résultats de l'étude proposée seraient utiles pour déterminer si le composé L et la warfarine peuvent être co-administrés en toute sécurité à des patients.

1.2 Justification de la conception de l'étude

Cette étude emploie une conception d'étude croisée à simple insu, randomisée et en deux périodes. Tous les sujets reçoivent le traitement en aveugle pour éliminer toute partialité de l'étude. Chaque sujet prend part à une période de sélection, à deux périodes en ligne de base et à deux périodes de traitement. Une période sans traitement d'au moins 10 jours mais ne dépassant pas 14 jours sépare chaque période de traitement.

Du fait de la variabilité élevée associée à la pharmacocinétique et à la pharmacodynamique de la warfarine, une conception en essai croisé est proposée pour réduire la variabilité inter-sujets. Comme la warfarine est éliminée avec une demi-vie d'environ 40 heures, une période d'interruption d'au moins 10 jours est proposée entre les phases de traitement.

1.3 Présentation de la conception d'étude

L'étude emploie une conception d'étude croisée à simple insu, randomisée, en deux périodes. Vingt-six sujets sains hommes et femmes sont enrôlés pour garantir qu'au

moins 20 terminent l'étude. Chaque sujet prend part à une période de sélection (Jour -21 à Jour -2), à deux périodes en ligne de base (Jour -1), à deux périodes de traitement, à une période d'interruption d'au moins 10 jours séparant les périodes de traitement, et à l'évaluation en fin d'étude. Les sujets subissent des épreuves d'innocuité de routine au cours de la période de sélection, notamment un examen physique, une hématologie de routine, une analyse biochimique, une analyse d'urine, un dépistage de sérologie virale, un test de grossesse (femmes), un dépistage de drogues dans les urines, un dépistage d'alcool, un électrocardiogramme 12 dérivations standard (ECG), et des évaluations des signes vitaux afin d'établir l'admissibilité.

10 Les sujets sont randomisés dans les deux séquences de traitement suivantes au cours de la période de traitement 1 et de la période de traitement 2, tel qu'indiqué.

Tableau 1: conception de l'étude

Séquence	Période 1		Période 2
I	200 mg de composé L deux fois par jour pendant 10 jours. Une dose unique de warfarine sodique 25 mg est administrée le Jour 5 avec la dose du matin du composé L	Période d'interruption (minimum de 10 jours)	Comprimé placebo deux fois par jour pendant 10 jours. Une dose unique de warfarine sodique 25 mg est administrée le Jour 5 avec la dose du matin du placebo
II	Comprimé placebo deux fois par jour pendant 10 jours. Une dose unique de warfarine sodique 25 mg est administrée au Jour 5 avec la dose du matin du placebo		200 mg de composé L deux fois par jour pendant 10 jours. Une dose unique de warfarine sodique 25 mg est administrée le Jour 5 avec la dose du matin du composé L

Période de traitement 1: les sujets qui ont réussi la période de sélection (Jours – 21 à –2) se rendent dans le centre d'étude le matin du jour précédant le dosage initial (Jour -1) pour l'admission, moment auquel ils subissent des évaluations d'innocuité en ligne de base telles que conduites pendant la sélection (à l'exception de la sérologie virale). Tous les résultats de l'évaluation d'innocuité en ligne de base doivent être disponibles avant le premier dosage. Les sujets restent sur place pendant au moins 11 jours pendant chaque période de traitement. Les évaluations de la prothrombine sont réalisées à des moments multiples (dose post-warfarine) sur chaque période.

Le Jour 1, on administre au sujet le médicament à l'étude, 200 mg de [3-((1S,3R)-1-biphényl-4-ylméthyl-3-éthoxycarbonyl-1-butylcarbamoyl)propionate-(S)-3'-

méthyl-2'-(pentanoyl{2''-(tétrazol-5-ylate)biphényl-4'-ylméthyl}amino)butyrate] de trisodium hémipentahydraté deux fois par jour ou son placebo correspondant, en fonction de la séquence de traitement dans laquelle le sujet a été affecté de façon aléatoire, et il continue à recevoir le même pendant 10 jours. Le Jour 5, une dose unique de 25 mg de warfarine est co-administrée avec la dose matinale de [3-((1S,3R)-1-biphényl-4-ylméthyl-3-éthoxycarbonyl-1-butylcarbamoyl)-propionate-(S)-3'-méthyl-2'-(pentanoyl{2''-(tétrazol-5-ylate)biphényl-4'-ylméthyl}amino)butyrate] de trisodium hémipentahydraté ou de placebo.

Des échantillons pharmacocinétiques en pré-dose de [3-((1S,3R)-1-biphényl-4-ylméthyl-3-éthoxycarbonyl-1-butylcarbamoyl)-propionate-(S)-3'-méthyl-2'-(pentanoyl{2''-(tétrazol-5-ylate)biphényl-4'-ylméthyl}amino)butyrate] de trisodium hémipentahydraté sont recueillis le Jour 3 [lors du dosage du médicament/placebo du matin et du soir] et le Jour 4 (matin uniquement). Des échantillons sériels de pharmacocinétique du médicament/du placebo sont recueillis le Jour 4 jusqu'à 12 heures suivant la dose du matin. Le Jour 5, des échantillons sériels de pharmacocinétique sont obtenus, et jusqu'à 144 heures pour la warfarine (traitements médicament/placebo et warfarine) et jusqu'à 12 heures pour le médicament/placebo.

Le matin avant chacun des jours précédant une évaluation complète de pharmacocinétique (PC) (Jour 4 & Jour 5), les sujets jeûnent la nuit (10-12 heures) avant le dosage, et continuent à jeûner jusqu'à 4 heures post-dose. Les Jours 1, 2, 3, 6, 7, 8, 9 et 10, on dose les sujets après une nuit de 10-12 heures à jeun, et les sujets reçoivent un petit-déjeuner 30 minutes post-dose ; des collations du soir sont fournies 30 minutes après chaque dosage du soir tous les jours de dosage.

Période de traitement 2 : on demande aux sujets de revenir au centre d'étude après une période d'interruption d'au moins 10 jours pour une évaluation en ligne de base de la période 2 (Jour -1). Toutes les activités associées à l'étude, notamment la collecte des échantillons de pharmacocinétique pour tous les traitements, suivent le même schéma que pendant la Période 1.

Tableau 2: Résultats de pharmacocinétique (PC)

Analyte	Paramètre	Traitement	N	Moyenne géométrique ajustée	Rapport (± LCZ696)	CI 90 % pour rapport
R-warfarine	AUCinf [h*ng/ml]	LCZ696 200 mg +25 warfarine 25 mg		64 891,96	0,98	0,96, 1,00
		Placebo + warfarine 25 mg	25	66 153,48		
	AUClast [h*ng/ml]	LCZ696 200 mg +25 warfarine 25 mg		58 796,87	0,99	0,97, 1,01
		Placebo + warfarine 25 mg	25	59 534,11		
	Cmax [ng/ml]	LCZ696 200 mg +25 warfarine 25 mg		1 325,29	0,96	0,91, 1,03
		Placebo + warfarine 25 mg	25	1 373,71		
S-warfarine	AUCinf [h*ng/ml]	LCZ696 200 mg +25 warfarine 25 mg		50 677,20	0,97	0,95, 1,00
		Placebo + warfarine 25 mg	25	52 027,31		
	AUClast [h*ng/ml]	LCZ696 200 mg +25 warfarine 25 mg		46 647,81	0,98	0,95, 1,01
		Placebo + warfarine 25 mg	25	47 570,37		
	Cmax [ng/ml]	LCZ696 200 mg +25 warfarine 25 mg		1 344,45	0,95	0,88, 1,03
		Placebo + warfarine 25 mg	25	1 414,20		

AUCinf fait référence à l'aire sous la courbe à l'infini en [h ng/ml], indiquant la quantité intégrée d'analyte ou de médicament (la courbe de concentration dans le sérum) après dosage.

AUClast fait référence à l'aire sous la courbe du dernier échantillon en [h ng/ml] où l'activité peut être détectée.

1

Cmax fait référence à la concentration maximum de l'analyte ou du médicament, en [ng/ml] obtenue après dosage.

Tableau 3: résultats de pharmacodynamique (PD)

					Rapport de moyenne géométrique (± LCZ696)	
Variable	Traitement	N	Moyenne géométrique	Estimation ponctuelle	CI 90 %	
Temps de Quick moyen (AUCPT/144) (sec)	LCZ696 200 mg + warfarine 25 mg	25	16,45	1,00	0,99,	1,01
	Placebo + warfarine 25 mg	25	16,51			
Pic de temps de Quick* (sec)	LCZ696 200 mg + warfarine 25 mg	25	21,88	0,99	0,97,	1,02
	Placebo + warfarine 25 mg	25	22,00			
RIN moyen (AUCRIN/144)	LCZ696 200 mg + warfarine 25 mg	25	1,29	1,00	0,98,	1,01
	Placebo + warfarine 25 mg	25	1,30			
Pic de RIN §	LCZ696 200 mg + warfarine 25 mg	25	1,88	0,99	0,95,	1,03
	Placebo + warfarine 25 mg	25	1,90			

5 * Temps moyen au pic de PT : 36 heures pour LCZ696 + warfarine ; 36 heures pour placebo + warfarine

§ Temps moyen au pic de RIN : 36 heures pour LCZ696 + warfarine ; 36 heures pour placebo + warfarine

Résultats

10 Les résultats de l'analyse de pharmacocinétique (PC) du tableau 2 indiquent que les intervalles de confiance de 90 % (CI) du rapport de la moyenne géométrique pour AUC et pour Cmax de la R- et S-warfarine, avec LCZ696 et sans LCZ696 (placebo), étaient au sein de la plage de 80 à 125 % (Figures 1a et 1b). Par conséquent, aucune

interaction médicamenteuse à l'état d'équilibre n'a été trouvée lorsque LCZ696 200 mg deux fois par jour et la warfarine 25 mg en dose unique ont été co-administrés à un sujet humain. La co-administration de LCZ696 et de warfarine n'a pas modifié la pharmacocinétique de LCZ696.

5 Les résultats de l'analyse de pharmacodynamique (PD) du tableau Table 3 indiquent que LCZ696 200 mg deux fois par jour n'a pas affecté les propriétés anticoagulantes de la warfarine, tel que reflété par le temps de Quick et l'évolution du RIN en fonction du temps suite à la prise de la dose unique de warfarine 25 mg en dose unique (Figures 2 et 3).

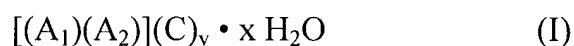
10 En résumé, on a découvert que LCZ696 (composé L) peut être co-administré en toute sécurité à une personne recevant un traitement à la warfarine sans que tout autre ajustement du dosage de la warfarine soit nécessaire du fait de l'absence d'interaction entre LCZ696 et warfarine.

15 Bien que la présente invention ait été décrite dans le détail en faisant référence aux exemples précédents, on comprendra que différentes modifications peuvent être réalisées sans déroger à l'esprit de l'invention.

Revendications

1. Procédé de traitement de l'hypertension et/ou de prévention ou de traitement de l'insuffisance cardiaque chez un mammifère bénéficiant d'une thérapie aux anticoagulants, comprenant l'administration audit mammifère :

a) d'une composition pharmaceutique comprenant une quantité efficace sur le plan thérapeutique du composé de formule :



dans laquelle

10 A_1 est la S-N-valéryl-N-{[2'-(1H-tétrazol-5-yl)-biphényl-4-yl]-méthyl}-valine sous la forme d'un anion ;

A_2 est un éthylester d'acide (2R,4S)-5-biphényl-4-yl-4-(3-carboxy-propionylamino)-2-méthyl-pentanoïque sous la forme d'un anion ;

(Cat) est un cation ;

15 y vaut 1 à 3 ; et

x vaut 0 à 3 ;

ou

b) d'une composition pharmaceutique comprenant une quantité efficace sur le plan thérapeutique

20 (i) de valsartan ou d'un sel de celui-ci acceptable sur le plan pharmaceutique ;

(ii) d'éthylester d'acide N-(3-carboxy-1-oxopropyl)-(4S)-(p-phénylphénylméthyl)-4-amino-2R-méthylbutanoïque ou d'acide (2R,4S)-5-biphényl-4-yl-4-(3-carboxy-propionyl amino)-2-méthyl-pentanoïque ou d'un sel de celui-ci acceptable sur le plan pharmaceutique ; et

25 (iii) d'un véhicule acceptable sur le plan pharmaceutique.

2. Procédé selon la revendication 1, dans lequel le mammifère est un humain.

3. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans lequel le composé de formule (I) est le [3-(((1S,3R)-1-biphényl-4-ylméthyl-3-éthoxycarbonyl-1-butylcarbamoyl)propionate-(S)-3'-méthyl-2'-(pentanoyl{2''-(tétrazol-5-ylate)biphényl-4'-ylméthyl}amino)butyrate] de trisodium hémipentahydraté.

4. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans lequel le traitement anticoagulant comprend l'administration de warfarine ou d'un sel de celle-ci acceptable sur le plan pharmaceutique.

5. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans lequel l'insuffisance cardiaque est l'insuffisance cardiaque congestive, l'insuffisance cardiaque gauche, l'insuffisance cardiaque droite, l'insuffisance cardiaque chronique, l'insuffisance cardiaque avancée, l'insuffisance cardiaque aiguë, l'insuffisance cardiaque en décompensation aiguë, l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection basse ou l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée.

10. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans lequel la quantité efficace sur le plan thérapeutique du composé de formule (I) est efficace pour induire au moins un effet physiologique chez le sujet humain, notamment une vasodilatation, une diurèse, une natriurèse et des combinaisons de celles-ci.

15. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans lequel la quantité efficace sur le plan thérapeutique du composé de formule (I) est efficace pour inhiber un ou plusieurs événements physiologiques chez un humain, notamment une vasoconstriction, une hypertrophie, une hyperprolifération, un œdème et des combinaisons de ceux-ci.

20. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans lequel l'humain a précédemment souffert d'un infarctus du myocarde.

9. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans lequel l'humain a une hypertrophie du cœur.

10. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans lequel l'humain souffre d'athérosclérose.

25. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans lequel l'humain souffre d'hypertension.

12. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans lequel le composé de formule (I) est administré en combinaison avec un ou plusieurs supports acceptables sur le plan pharmaceutique.

13. Composition pharmaceutique destinée au traitement de l'hypertension et/ou à la prévention ou au traitement de l'insuffisance cardiaque chez un mammifère bénéficiant d'une thérapie aux anticoagulants, comprenant :

a) une quantité efficace sur le plan thérapeutique du composé de formule :



dans laquelle

A_1 est la S-N-valéryl-N-{[2'-(1H-tétrazol-5-yl)-biphényl-4-yl]-méthyl}-valine sous la forme d'un anion ;

10 A_2 est un éthylester d'acide (2R,4S)-5-biphényl-4-yl-4-(3-carboxy-propionylamino)-2-méthyl-pentanoïque sous la forme d'un anion ;

(Cat) est un cation ;

y vaut 1 à 3 ; et

x vaut 0 à 3 ;

ou

15 b) une quantité efficace sur le plan thérapeutique

(i) de valsartan ou d'un sel de celui-ci acceptable sur le plan pharmaceutique ; et

20 (ii) d'éthylester d'acide N-(3-carboxy-1-oxopropyl)-(4S)-(p-phénylphénylméthyl)-4-amino-2R-méthylbutanoïque ou d'acide (2R,4S)-5-biphényl-4-yl-4-(3-carboxy-propionyl amino)-2-méthyl-pentanoïque ou d'un sel de celui-ci acceptable sur le plan pharmaceutique.

14. Composition pharmaceutique selon la revendication 13, dans laquelle le composé de formule (I) est une combinaison avec un ou plusieurs supports acceptables sur le plan pharmaceutique.

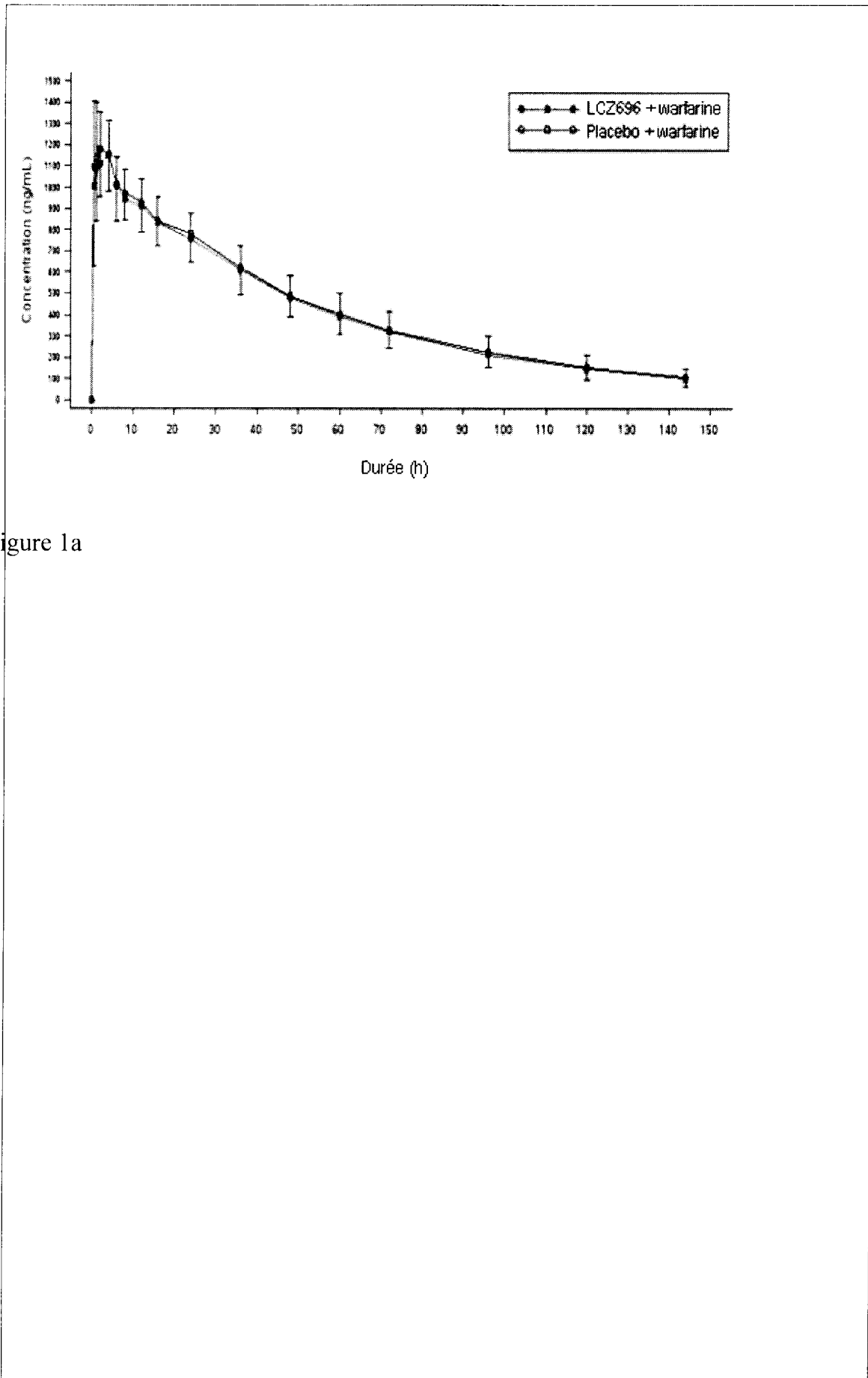


Figure 1a

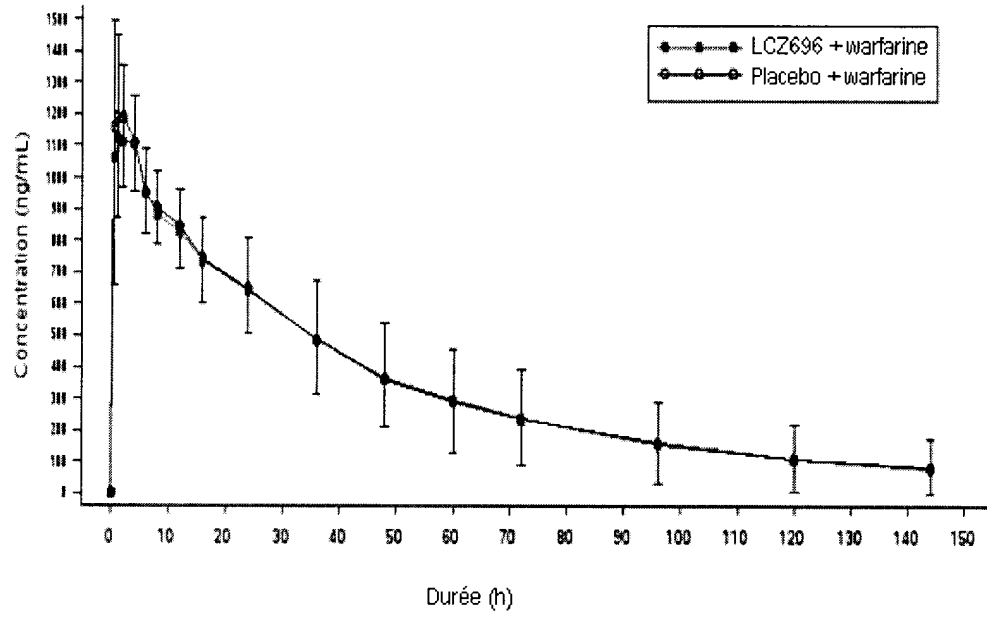


Figure 1b

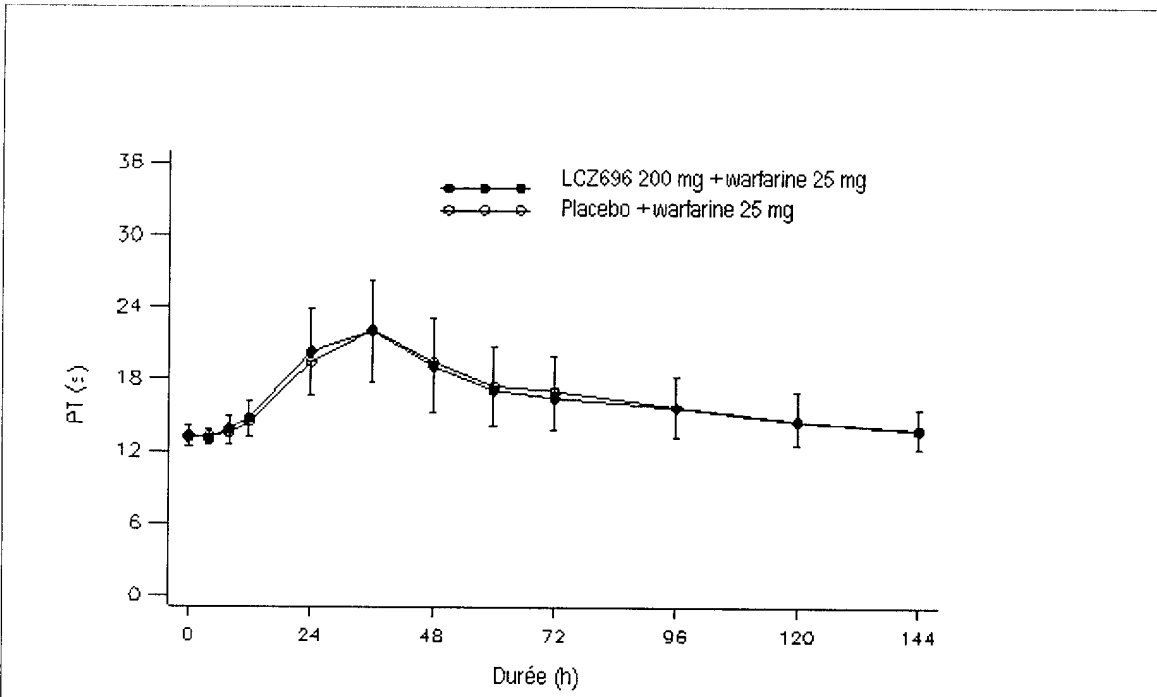


Figure 2

1

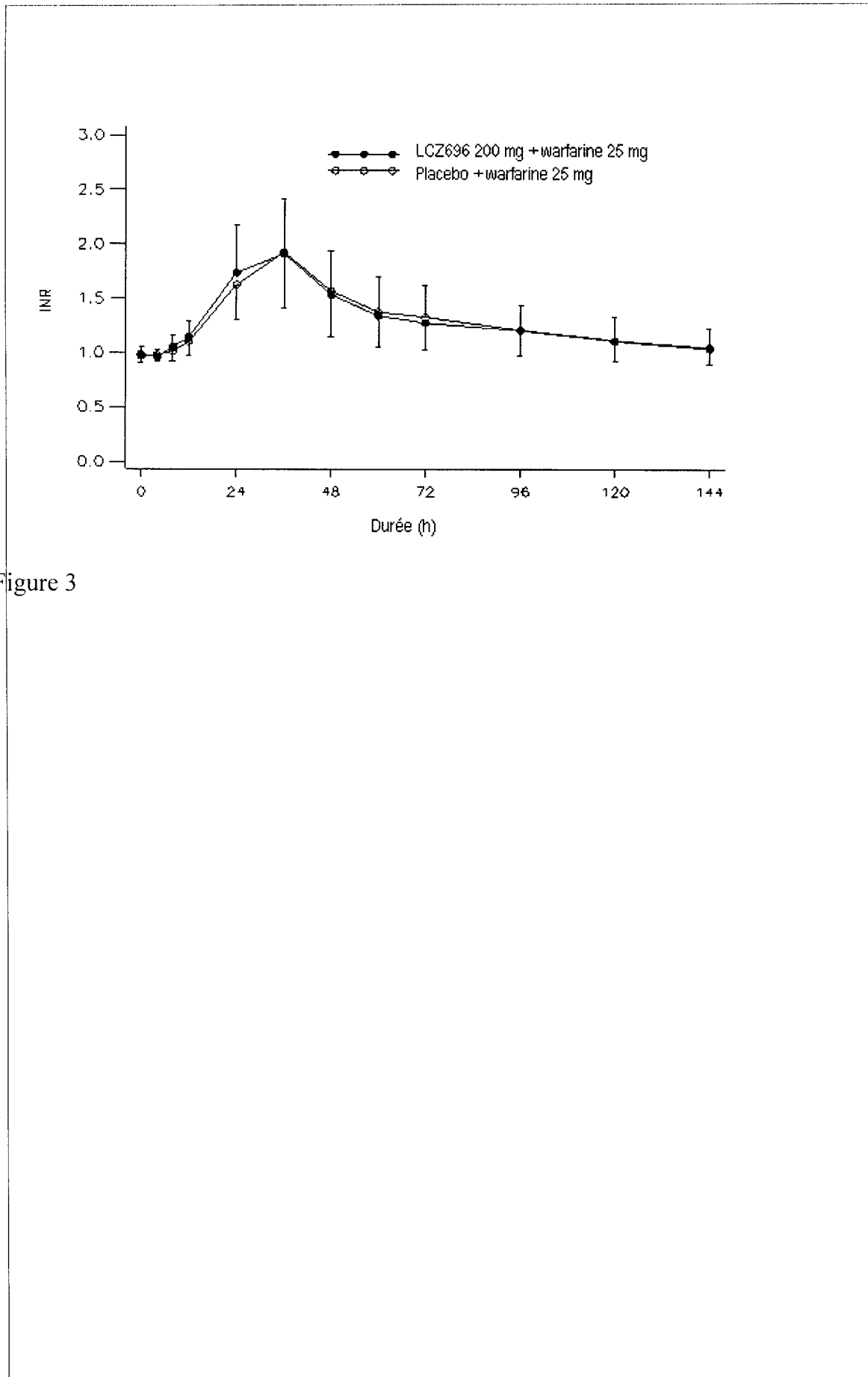


Figure 3