

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

①1 N° de publication : **2 641 971**
(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

②1 N° d'enregistrement national : **90 00612**

⑤1 Int Cl⁵ : A 61 K 31/33, 37/64.

①2 **DEMANDE DE BREVET D'INVENTION**

A1

②2 Date de dépôt : 19 janvier 1990.

③0 Priorité : US, 23 janvier 1989, n° 300.383.

④3 Date de la mise à disposition du public de la
demande : BOPI « Brevets » n° 30 du 27 juillet 1990.

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

⑦1 Demandeur(s) : CIBA-GEIGY AG. — CH.

⑦2 Inventeur(s) : Armel Rosselet.

⑦3 Titulaire(s) :

⑦4 Mandataire(s) : Cabinet Regimbeau, Martin, Schimpf,
Warcoïn et Ahner.

⑤4 Composition pharmaceutique antihypertensive associant le bémazépril et un diurétique thiazidique.

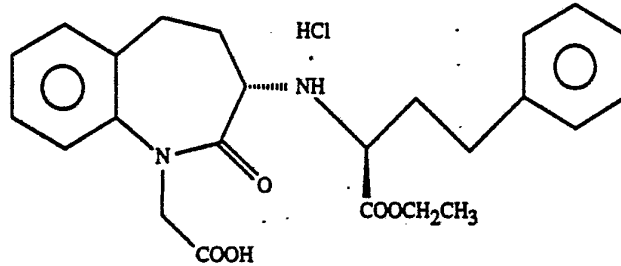
⑤7 L'invention concerne une composition pharmaceutique antihypertensive associant le bémazépril ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci et un diurétique thiazidique. Une composition particulièrement préférée contient environ 4 à 6 mg de chlorhydrate de bémazépril et environ 5 à 7,5 mg d'hydrochlorothiazide par forme unitaire d'administration.

FR 2 641 971 - A1

D

L'invention concerne une composition pharmaceutique antihypertensive associant le bénazépril et un diurétique thiazidique. Plus particulièrement l'invention concerne une composition pharmaceutique, utile pour traiter une hypertension faible à modérée, contenant l'inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine qu'est le bénazépril, en association avec un diurétique thiazidique.

Le chlorhydrate de bénazépril est un nouvel inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine actif par voie orale et ne contenant pas de radical sulfhydryle répondant à la structure



Ce composé est décrit dans le brevet US 4 410 520. Les diurétiques thiazidiques, parmi lesquels on choisit le second composant de la présente composition, sont depuis longtemps des médicaments de base des traitements antihypertensifs. Tous les agents actifs de l'invention sont des composés bien connus dans l'art ; leur synthèse, leurs voies d'administration, etc. sont bien connus. De plus, ces dernières années sont parues des publications traitant de l'association d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine avec des diurétiques thiazidiques. Voir par exemple l'US 4 472 380, en particulier colonnes 9 et 10 et l'exemple 127 ; l'US 4 217 347, en particulier colonnes 2 et 3 et les exemples ; American J. Hypert. 1(1), 38-41 (1988) ; la demande de brevet européen 0 215 357 ; J. Hypertension 1 (Suppl. 2) 384-386 (1983) ; et Amer. J. Hypert. 1 (3 part 2), 13A-14A, Abstract 1226 (1988). Cependant, chacune de ces publications concerne des médicaments inhibant l'enzyme de conversion de l'angiotensine autres que le bénazépril et/ou des diurétiques en des quantités sensiblement supérieures à celles de la présente invention. La référence qui est

sans doute la plus importante est la demande de brevet d'Afrique du Sud 83 3903 de Merck revendiquant la priorité de la demande de brevet US 383 435. Cette référence décrit des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine du type bénazépril en des quantités de 2,5 à 100 mg/jour en association avec des diurétiques en des quantités comprises, de façon générale, dans la gamme de 0,5 à 100 mg/jour. L'hydrochlorothiazide n'est mentionné qu'en des quantités d'au moins 10 mg/jour.

Un but de l'invention est de fournir une composition pharmaceutique et un procédé pour le traitement d'une hypertension faible à modérée avec une quantité minimale d'agent actif, tout en assurant une baisse de pression qu'il est impossible d'obtenir avec les agents actifs individuels à la même posologie.

L'invention concerne une association à faible dose, dans un rapport déterminé, constituée de 4 à 6 mg de bénazépril ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci et de 80 à 120 % de 1/8 de la dose antihypertensive journalière initiale cliniquement recommandée d'un diurétique thiazidique, administrée en une seule prise journalière. La composition de l'invention comprend environ 4 à environ 6 mg, de préférence environ 5 mg, de chlorhydrate de bénazépril ou d'un autre sel pharmaceutiquement acceptable du bénazépril et environ 80 % à environ 120 %, de préférence environ 100 %, de 1/8 de la dose clinique antihypertensive initiale habituellement administrée à l'adulte, lorsque ce diurétique est utilisé seul.

Les sels pharmaceutiquement acceptables du bénazépril sont des sels d'addition d'acides formés avec des acides ne présentant pas d'inconvénients pharmacologiques, par exemple avec un acide minéral, comme l'acide chlorhydrique, l'acide sulfurique ou l'acide phosphorique, ou avec un acide organique, carbonique ou sulfonique ou un sulfoacide, comme l'acide acétique, propionique, glycolique, maléique, fumarique, tartrique, citrique, benzoïque, méthane-sulfonique, éthanesulfonique ou 2-hydroxyéthanesulfonique. On préfère le chlorhydrate, c'est-à-dire le sel d'addition d'acide formé avec l'acide chlorhydrique.

De préférence le diurétique est choisi parmi

	bendrofluméthiazide	(5 mg)	0,5-0,75 mg ;
	chlorthalidone	(25 mg)	2,5-3,75 mg ;
	chlorothiazide	(500 mg)	50-75 mg ;
5	hydrochlorothiazide	(50 mg)	5-7,5 mg ;
	hydrofluméthiazide	(50 mg)	5-7,5 mg ;
	méthylchlorothiazide	(2,5 mg)	0,25-0,38 mg ;
	polythiazide	(2 mg)	0,2-0,3 mg ;
	trichlorméthiazide	(2 mg)	0,2-0,3 mg ;
10	benzthiazide	(50 mg)	0,5-0,75 mg ;
	cyclothiazide	(2 mg)	0,2-0,3 mg.

La dose antihypertensive clinique initiale minimale habituelle pour l'adulte est indiquée entre parenthèses et est suivie de la gamme posologique utile dans l'invention. La dose clinique initiale utilisée actuellement peut différer de la dose indiquée entre parenthèses dans la liste ci-dessus dans certains cas. Par exemple, l'hydrochlorothiazide est souvent administré à une dose initiale de 25 mg.

Plus préférablement, le diurétique thiazidique est choisi parmi le chlorothiazide, l'hydrochlorothiazide, le méthylchlorothiazide et la chlorthalidone. Tout préférablement, le diurétique thiazidique est choisi parmi le chlorothiazide et l'hydrochlorothiazide ; c'est en particulier l'hydrochlorothiazide.

La composition la plus avantageuse comprend le chlorhydrate de bénazépril et l'hydrochlorothiazide dans un rapport pondéral d'environ 0,8 à 1, par exemple environ 5 mg de chlorhydrate de bénazépril et environ 6,25 mg d'hydrochlorothiazide.

Dans un essai clinique à double insu avec tirage au sort portant sur 334 hommes et femmes ayant une pression sanguine diastolique en position assise de 95-114 mm Hg, l'efficacité de l'association préférée de l'invention, comprenant 5 mg de chlorhydrate de bénazépril et 6,25 mg d'hydrochlorothiazide, administrée une fois par jour, a été comparée à l'efficacité d'autres compositions et des médicaments individuels pendant six semaines. Les résultats sont regroupés dans le tableau suivant :

	5 mg bénazépril ^{a)} + 6,25 mg hydrochlorothiazide	- 9,9 mm Hg ^{b)}
	10 mg bénazépril + 12,5 mg hydrochlorothiazide	- 9,6 mm Hg
	20 mg bénazépril + 25 mg hydrochlorothiazide	- 13,9 mm Hg
	20 mg bénazépril	- 9,8 mm Hg
5	25 mg hydrochlorothiazide	- 6,9 mm Hg
	20 mg bénazépril + 6,25 mg hydrochlorothiazide	- 10,3 mm Hg
	5 mg bénazépril + 25 mg hydrochlorothiazide	- 10,7 mm Hg
	placebo	- 3,9 mm Hg

a) sous forme du chlorhydrate

10 b) baisse de la pression sanguine diastolique en position assise.

Les résultats cliniques démontrent que la composition à faible dose de l'invention a une efficacité surprenante.

15 La composition peut être préparée selon des procédés standard dans l'art sous une forme d'administration appropriée quelconque, y compris des comprimés, des capsules, des poudres, etc. On peut également incorporer tout adjuvant ou véhicule pharmaceutique approprié. L'administration peut être effectuée selon

20 une voie quelconque permettant l'administration simultanée du bénazépril et du diurétique thiazidique, mais on préfère tout particulièrement la voie orale. La forme d'administration la mieux appropriée est une forme d'administration orale solide, telle qu'un comprimé ou une capsule. Bien que d'autres agents actifs antihypertensifs puissent être ajoutés, on préfère tout

25 particulièrement que la composition ne contienne que du bénazépril et un seul diurétique thiazidique.

L'invention sera mieux comprise à la lecture de l'exemple suivant qui illustre l'invention sans la limiter.

Exemple

30 On prépare des comprimés pelliculés contenant 6,25 mg de 6-chloro-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiazine-7-sulfonamide-1,1-dioxyde et 5,0 mg de chlorhydrate de 1-carboxyméthyl-3S-(1S-éthoxy-carbonyl-3-phénylpropylamino)-2,3,4,5-tétrahydro-1H-[1]benzazépine-2-one comme suit :

35

Ingrédients (pour 2 000 comprimés)Constituants du noyau

	6-chloro-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiazine-7-sulfonamide-1,1-dioxyde (micronisé)	12,50 g
5	1-carboxyméthyl-3S-(1S-éthoxycarbonyl-3-phénylpropylamino)-2,3,4,5-tétrahydro-1H-[1]benzazépine-2-one	10,00 g
	Hydroxypropylméthylcellulose	6,00 g
	Huile de ricin hydrogénée	12,00 g
10	Lactose (broyé)	423,50 g
	Polyvinyl-polypyrrolidone	20,00 g

Matières de la pellicule

	Hydroxypropylméthylcellulose	7,34 g
15	Polyéthylèneglycol 8000 (paillettes)	1,34 g
	Talc	5,32 g
	Dioxyde de titane	2,00 g

On mélange le 6-chloro-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiazine-7-sulfonamide-1,1-dioxyde, le chlorhydrate de 1-carboxyméthyl-3S-(1S-éthoxycarbonyl-3-phénylpropylamino)-2,3,4,5-tétrahydro-1H-[1]benzazépine-2-one et l'hydroxypropylméthylcellulose du noyau avec une partie du lactose. On ajoute le reste du lactose et on granule le mélange avec de l'eau, on sèche et on broie. On mélange avec les ingrédients restants du noyau et on presse le mélange homogène en comprimés que l'on enrobe d'une suspension aqueuse des matières d'enrobage ci-dessus.

30

35

REVENDICATIONS

1. Composition pharmaceutique à faible dose pour le traitement de l'hypertension faible à modérée, caractérisée en ce qu'elle comprend environ 4 à environ 6 mg de bénazépril ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable du bénazépril et un diurétique thiazidique en une quantité d'environ 80 % à 120 % du 1/8 de la dose antihypertensive initiale recommandée minimale dudit diurétique thiazidique lorsqu'on l'utilise seul, chaque quantité correspondant à une dose unitaire de ladite composition.
2. Composition selon la revendication 1, dans laquelle le diurétique thiazidique est choisi parmi le bendrofluméthiazide, la chlorthalidone, le chlorothiazide, l'hydrochlorothiazide, l'hydrofluméthiazide, le méthylchlorothiazide, le polythiazide, le trichlorméthiazide, le benzthiazide et le cyclothiazide.
3. Composition selon la revendication 2, dans laquelle le diurétique thiazidique est l'hydrochlorothiazide.
4. Composition selon la revendication 1, dans laquelle le diurétique thiazidique est présent en une quantité qui est le 1/8 de la dose antihypertensive initiale recommandée minimale lorsque le diurétique thiazidique est utilisé seul.
5. Composition selon la revendication 3, dans laquelle l'hydrochlorothiazide est présent en une quantité d'environ 5 mg à environ 7,5 mg par dose.
6. Composition selon la revendication 5, dans laquelle ledit hydrochlorothiazide est présent en une quantité d'environ 6,25 mg par dose.
7. Composition selon la revendication 1, dans laquelle ledit bénazépril ou son sel pharmaceutiquement acceptable est le chlorhydrate de bénazépril.
8. Composition selon la revendication 7, dans laquelle le chlorhydrate de bénazépril est présent en une quantité d'environ 5 mg par dose.
9. Composition selon la revendication 1 comprenant 5 mg de chlorhydrate de bénazépril et 6,25 mg d'hydrochlorothiazide par dose.

10. Composition selon la revendication 1 sous forme d'un comprimé, d'une poudre ou d'une capsule.

11. Composition selon la revendication 1 sous forme d'un comprimé oral ou d'une capsule orale.

5

10

15

20

25

30

35