



MINISTERE DES AFFAIRES ECONOMIQUES

NUMERO DE PUBLICATION : 1002966A5

NUMERO DE DEPOT : 8901158

Classif. Internat.: A61K

Date de délivrance : 08 Octobre 1991

---

**Le Ministre des Affaires Economiques,**

Vu la Convention de Paris du 20 Mars 1883 pour la Protection de la propriété industrielle;

Vu la loi du 28 Mars 1984 sur les brevets d' invention, notamment l' article 22;

Vu l' arrêté royal du 2 Décembre 1986 relatif à la demande, à la délivrance et au maintien en vigueur des brevets d' invention, notamment l' article 28;

Vu le procès verbal dressé le 31 Octobre 1989 à 14h20  
à l' Office de la Propriété Industrielle

**ARRETE :**

ARTICLE 1.- Il est délivré à : FISONS PLC.  
Fison House Princes Street, IPSWICH(ROYAUME-UNI)

représenté(e)(s) par : PLUCKER Guy, OFFICE KIRKPATRICK, Square de Meeus, 4  
- B-1040 BRUXELLES.

un brevet d' invention d' une durée de 20 ans, sous réserve du paiement des taxes annuelles, pour : COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES.

Priorité(s) 01.11.88 GB GBA 8825541

ARTICLE 2.- Ce brevet est délivré sans examen préalable de la brevetabilité de l' invention, sans garantie du mérite de l' invention ou de l' exactitude de la description de celle-ci et aux risques et périls du(des) demandeur(s).

Bruxelles, le 08 Octobre 1991  
PAR DELEGATION SPECIALE :

Compositions pharmaceutiques.

La présente invention concerne de nouvelles compositions pharmaceutiques et des procédés pour les préparer.

Les compositions connues comprenant des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ACE) contiennent généralement des doses relativement élevées du constituant actif. Ces compositions ont l'inconvénient que les doses élevées des inhibiteurs de l'ACE peuvent exercer des effets secondaires indésirables de longue durée chez le patient, par exemple de l'insuffisance rénale ou de la toux. Les inhibiteurs de l'ACE requièrent aussi une prescription prudente pour les patients nécessitant une surveillance diabétique et/ou rénale.

L'acide 5-t-butyl-3-[N-(1-(S)-éthoxycarbonyl-3-phénylpropyl)-L-alanyl]-2,3-dihydro-1,3,4-thiadiazole-2-(S)-carboxylique est décrit dans la demande de brevet européen n° 0 217 519. Le composé précité est utile, entre autres, comme inhibiteur de l'ACE.

Les compositions habituelles des inhibiteurs de l'ACE comprennent le constituant actif en mélange avec un excipient sec. Ces compositions, lorsqu'il s'agit de doses unitaires faibles, ont pour inconvénient que la répartition du constituant actif peut manquer d'uniformité et donner lieu au risque qu'un comprimé ou une capsule comprenne individuellement une quantité de constituant actif inférieure à la dose requise. Les compositions d'acide 5-t-butyl-3-[N-(1-(S)-éthoxycarbonyl-3-phénylpropyl)-L-alanyl]-2,3-dihydro-1,3,4-thiadiazole-2-(S)-carboxylique en comprimés et capsules contenant des doses relativement plus importantes du constituant actif sont nouvelles aussi.

La Demanderesse a découvert à présent, avec surprise, des compositions, en particulier des compositions en unités faiblement dosées, d'acide 5-t-butyl-3-[N-(1-(S)-

éthoxycarbonyl-3-phénylpropyl)-L-alanyl]-2,3-dihydro-1,3,4-thiadiazole-2-(S)-carboxylique qui évitent ou atténuent les inconvénients des compositions connues.

L'invention a pour objet une composition en doses unitaires comprenant 1  $\mu\text{g}$  à 1 mg d'acide 5-t-butyl-3-[N-(1-(S)-éthoxycarbonyl-3-phénylpropyl)-L-alanyl]-2,3-dihydro-1,3,4-thiadiazole-2-(S)-carboxylique, ou d'un sel, ester ou amide pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, comme constituant actif en mélange avec un adjuvant, diluant ou excipient pharmaceutiquement acceptable.

La composition conforme à l'invention comprend de préférence 100  $\mu\text{g}$  à 1 mg, plus avantageusement 250  $\mu\text{g}$  à 1 mg et le plus favorablement 500  $\mu\text{g}$  à 1 mg, par exemple 750  $\mu\text{g}$ .

Suivant une autre particularité, l'invention a pour objet une composition pharmaceutique comprenant de l'acide 5-t-butyl-3-[N-(1-(S)-éthoxycarbonyl-3-phénylpropyl)-L-alanyl]-2,3-dihydro-1,3,4-thiadiazole-2-(S)-carboxylique, ou un sel, ester ou amide pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, en mélange avec un adjuvant, diluant ou excipient pharmaceutiquement acceptable sous une forme se prêtant au pressage en un comprimé propre à l'administration par voie orale.

Les compositions en comprimés conformes à l'invention peuvent comprendre 1  $\mu\text{g}$  à 500 mg, de préférence 1  $\mu\text{g}$  à 50 mg, plus avantageusement 1  $\mu\text{g}$  à 10 mg et le plus favorablement 1  $\mu\text{g}$  à 5 mg, par exemple 1 ou 2 mg, d'acide 5-t-butyl-3-[N-(1-(S)-éthoxycarbonyl-3-phénylpropyl)-L-alanyl]-2,3-dihydro-1,3,4-thiadiazole-2-(S)-carboxylique, ou d'un sel, ester ou amide pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, comme constituant actif en mélange avec un adjuvant, diluant ou excipient pharmaceutiquement acceptable.

Les compositions en comprimés conformes à cet aspect de l'invention peuvent également apporter une dose unitaire faible du constituant actif. Par conséquent, l'invention a pour objet une composition en comprimés telle

que décrite ci-dessus, qui comprend 1  $\mu$ g à 1 mg de  
constituant actif, de préférence 100  $\mu$ g à 1 mg, plus  
avantageusement 250  $\mu$ g à 1 mg et le plus favorablement  
500  $\mu$ g à 1 mg du constituant actif en mélange avec un  
5 adjuvant, diluant ou excipient pharmaceutiquement  
acceptable.

L'invention a aussi pour objet un procédé de  
préparation d'une composition pharmaceutique conforme à  
l'invention, qui comprend l'incorporation du constituant  
10 actif à un adjuvant, diluant ou excipient pharmaceutiquement  
acceptable.

Les compositions en comprimés peuvent être  
préparées à partir de compositions pour le pressage direct  
ou de compositions pour la granulation.

15 Suivant une autre particularité, l'invention a  
pour objet une composition pharmaceutique comprenant de  
l'acide 5-t-butyl-3-[N-(1-(S)-éthoxycarbonyl-3-  
phénylpropyl)-L-alanyl]-2,3-dihydro-1,3,4-thiadiazole-2-  
(S)-carboxylique, ou un sel, ester ou amide  
20 pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, en mélange avec  
un adjuvant, diluant ou excipient pharmaceutiquement  
acceptable sous une forme se prêtant au conditionnement dans  
une capsule propre à l'administration par voie orale.

La composition en capsules décrite ci-dessus peut  
25 comprendre 1  $\mu$ g à 500 mg, de préférence 1  $\mu$ g à 50 mg, plus  
avantageusement 1  $\mu$ g à 10 mg et le plus favorablement 1  $\mu$ g  
à 5 mg, par exemple 1 ou 2 mg, d'acide 5-t-butyl-3-[N-(1-  
(S)-éthoxycarbonyl-3-phénylpropyl)-L-alanyl]-2,3-dihydro-  
1,3,4-thiadiazole-2-(S)-carboxylique, ou d'un sel, ester ou  
30 amide pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, comme  
constituant actif en mélange avec un adjuvant, diluant ou  
excipient pharmaceutiquement acceptable.

Les compositions en capsules conformes à  
l'invention peuvent apporter une dose unitaire faible du  
35 constituant actif. Par conséquent, l'invention a pour objet  
une composition en capsules telle que décrite ci-dessus, qui

comprend 1  $\mu\text{g}$  à 1 mg de constituant actif, de préférence 100  $\mu\text{g}$  à 1 mg, plus avantageusement 250  $\mu\text{g}$  à 1 mg et le plus favorablement 500  $\mu\text{g}$  à 1 mg, par exemple 750  $\mu\text{g}$ , de constituant actif en mélange avec un adjuvant, diluant ou  
5 excipient pharmaceutiquement acceptable.

La composition en capsules conforme à l'invention peut comprendre le constituant actif dispersé dans un excipient inerte, où le constituant actif est présent pour au moins 90% p/p à l'état de dispersion monomoléculaire dans  
10 un porteur thermodurcissable ou thixotrope, lequel porteur peut être hydrophobe ou hydrophile.

La Demanderesse préfère une composition dans laquelle le constituant actif est présent pour au moins 95% p/p, de préférence au moins 96% p/p et plus avantageusement  
15 97% p/p à l'état de dispersion monomoléculaire dans un porteur thermodurcissable ou thixotrope tel que décrit ci-dessus.

L'invention a, en outre, pour objet un procédé pour la préparation d'une composition en capsules conforme  
20 à l'invention, qui comprend la dissolution du constituant actif dans un porteur thermodurcissable ou thixotrope fondu.

Des porteurs inertes qui peuvent être utilisés sont, notamment, des polyalcoylèneglycols ayant un poids moléculaire moyen, par exemple, de 1000 à 8000; de tels  
25 polyalcoylèneglycols sont notamment les polypropylèneglycols ayant un poids moléculaire moyen, par exemple, de 1000 à 8000, et de préférence, les polyéthylèneglycols (PEG) ayant un poids moléculaire moyen de 1000 à 8000, par exemple de PEG 1000 à PEG 8000, comme PEG 1500, PEG 4000, PEG 6000,  
30 PEG 8000, mais spécialement PEG 1000; des polyglycols; le LUTROL 9, les CARBOWAX; les porteurs inertes commercialisés sous le nom de GELUCIRE; les huiles naturelles ou durcies, les cires, etc.; les bases émulsionnantes, par exemple, les bases "Witepsol" consistant en triglycérides hydrogénés de  
35 l'acide laurique avec des monoglycérides ajoutés; les bases "Massupol" consistant en esters glycéryliques d'acide

laurique avec une très petite quantité de monostéarate de glycéryle; les silicates colloïdaux, par exemple le dioxyde de silicium; les alcools inférieurs comptant 2 à 8 atomes de carbone et 1 à 3 radicaux hydroxyle, par exemple le  
5 glycérol, le propylèneglycol, le butylèneglycol ou l'alcool benzylique. (GELUCIRE, LUTROL et CARBOWAX sont des marques déposées).

L'invention a, en outre, pour objet une composition telle que décrite ci-dessus dans laquelle la  
10 granulométrie d'une quantité sensible du constituant actif est inférieure à 53  $\mu\text{m}$  en diamètre, de préférence inférieure à 25  $\mu\text{m}$  en diamètre, plus avantageusement inférieure à 10  $\mu\text{m}$  en diamètre et le plus favorablement inférieure à 6  $\mu\text{m}$  en diamètre, par exemple inférieure à 5  $\mu\text{m}$ . La granulométrie  
15 d'une quantité sensible du constituant actif peut être supérieure à 1  $\mu\text{m}$  en diamètre, de préférence supérieure à 2  $\mu\text{m}$  en diamètre, plus avantageusement de 2,5  $\mu\text{m}$  en diamètre et le plus favorablement de 3  $\mu\text{m}$  en diamètre. La granulométrie préférée d'une quantité sensible du  
20 constituant actif est de 3 à 5  $\mu\text{m}$  en diamètre. La granulométrie des adjuvants et excipients peut être modifiée suivant la composition souhaitée.

Par le terme quantité sensible du constituant actif, on entend une quantité supérieure à 50% p/p du  
25 constituant actif, de préférence supérieure à 60% p/p, plus avantageusement supérieure à 70% p/p, plus favorablement supérieure à 80% p/p, mais spécialement supérieure à 90% p/p, par exemple supérieure à 95% p/p.

Les sels pharmaceutiquement acceptables de  
30 l'acide 5-t-butyl-3-[N-(1-(S)-éthoxycarbonyl-3-phénylpropyl)-L-alanyl]-2,3-dihydro-1,3,4-thiadiazole-2-(S)-carboxylique sont notamment les sels d'ammonium; les sels de métaux alcalins, par exemple les sels de sodium et de potassium; les sels de métaux alcalino-terreux, par  
35 exemple les sels de calcium et de magnésium; les sels avec des bases organiques, par exemple les sels avec la

dicyclohexylamine ou la N-méthyl-D-glucamine; et les sels avec des acides aminés, par exemple avec l'arginine, la lysine, etc., et aussi, lorsque la molécule contient un radical basique, les sels avec des acides organiques ou inorganiques, par exemple avec l'acide chlorhydrique, l'acide bromhydrique, l'acide sulfurique, l'acide phosphorique, l'acide méthanesulfonique, l'acide toluènesulfonique, l'acide maléique, l'acide fumarique ou l'acide camphosulfonique. Les sels physiologiquement acceptables non toxiques sont préférés, bien que les autres sels soient utiles également, par exemple pour isoler ou purifier le produit.

Les esters pharmaceutiquement acceptables sont notamment les esters avec les alcools en C1 à C10, par exemple les esters alcoyliques en C1 à C6, outre les esters avec l'alcool benzylique. Les amides peuvent être, par exemple, non substitués ou être les mono- ou di-(C1-6-alcoyl)amides et peuvent être préparés suivant les techniques traditionnelles, par exemple par réaction d'un ester de l'acide correspondant avec l'ammoniac ou une amine appropriée.

Les compositions de l'invention offrent l'avantage qu'elles peuvent être plus efficaces, exercer moins d'effets secondaires, agir plus longtemps, être mieux absorbées, être moins toxiques, se répartir d'une façon différente dans les tissus de l'organisme, avoir une action plus sélective, être excrétées de façon différente ou présenter d'autres propriétés avantageuses, par comparaison avec d'autres compositions semblables.

Les compositions de l'invention sont utiles parce qu'elles ont des propriétés pharmacologiques. En particulier, elles inhibent l'enzyme de conversion de l'angiotensine et bloquent, par conséquent, la conversion de l'angiotensine I, qui est un décapeptide, en angiotensine II (voir exemple A). L'angiotensine II est un puissant vasoconstricteur chez les mammifères. Elle stimule

également le dégagement de l'aldostérone, ce qui a pour effet une rétention de sel et de liquide. Une augmentation de la tension artérielle est le résultat physiologique de ces altérations. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine sont donc d'efficaces agents antihypertenseurs dans différents modèles animaux et sont indiqués pour l'usage clinique (voir exemple B), par exemple chez les patients atteints d'hypertension rénovasculaire, maligne ou essentielle ou d'insuffisance cardiaque congestive chronique. Voir, par exemple, D W Cushman et col., Biochemistry 16, 5484 (1977), outre E W Petrillo et M A Ondetti, Med. Res. Rev. 2, 93 (1982).

Par conséquent, les compositions de la présente invention sont utiles comme agents antihypertenseurs pour le traitement des mammifères, y compris l'être humain, souffrant d'hypertension et elles peuvent être administrées pour obtenir une baisse de la tension artérielle, ou pour le traitement ou le soulagement de l'hypertrophie du myocarde, de l'ischémie ou de l'arythmie, par exemple sous forme de compositions contenant des excipients, diluants ou véhicules pharmaceutiquement acceptables. Les compositions de l'invention peuvent être administrées (aux animaux ou à l'être humain) en doses unitaires de 1 à 500 mg, données en général plusieurs fois, par exemple 1 à 4 fois, par jour, ce qui fait donc une dose quotidienne totale de 1 à 2000 mg par jour. Les unités faiblement dosées conformes à la présente invention peuvent être administrées pour former des doses de 1  $\mu$ g à 1 mg, généralement données plusieurs fois, par exemple 1 à 4 fois, par jour, ce qui fait donc une dose quotidienne totale de 1  $\mu$ g à 4 mg par jour. Une dose unitaire est de préférence de 100  $\mu$ g à 1 mg, plus avantageusement de 250  $\mu$ g à 1 mg et le plus favorablement de 500  $\mu$ g à 1 mg.

Les doses ci-dessus varient avec la nature et la gravité de l'affection, le poids du patient et divers autres facteurs connus de l'homme de métier.

Suivant une autre particularité, l'invention a pour objet l'utilisation de l'acide 5-t-butyl-3-[N-(1-(S)-éthoxycarbonyl-3-phénylpropyl)-L-alanyl]-2,3-dihydro-1,3,4-thiadiazole-2-(S)-carboxylique, ou d'un sel, ester ou amide pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, pour la  
5 préparation d'un médicament se prêtant au traitement ou au soulagement de l'hypertension.

L'invention a aussi pour objet un procédé de traitement de l'hypertension, qui comprend l'administration  
10 d'une quantité thérapeutiquement efficace d'une composition telle que décrite ci-dessus à un patient souffrant d'hypertension.

L'invention a aussi pour objet une composition pharmaceutique telle que décrite ci-dessus qui comprend  
15 jusqu'à 5% p/p d'acide 5-t-butyl-3-[N-(1-(S)-éthoxycarbonyl-3-phénylpropyl)-L-alanyl]-2,3-dihydro-1,3,4-thiadiazole-2-(S)-carboxylique, ou d'un sel, ester ou amide pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, comme constituant actif en mélange avec un adjuvant, diluant ou excipient  
20 pharmaceutiquement acceptable, de préférence jusqu'à 2% p/p, plus avantageusement jusqu'à 1% p/p, par exemple 0,25% p/p ou 0,5% p/p.

Les compositions en unités faiblement dosées de l'invention peuvent être administrées par des voies très  
25 diverses et peuvent agir de façon systémique ou locale. Par conséquent, les compositions peuvent être administrées par inhalation orale ou nasale dans les poumons, directement dans le nez ou les yeux, dans la cavité bucale, par voie oesophagienne ou rectale, par voie topique sur la peau ou  
30 sur d'autres surfaces accessibles du corps, par exemple par installation dans la vessie, par injection, par exemple intraveineuse, intramusculaire, ou intrapéritonéale, ou par implantation chirurgicale. Les compositions peuvent être administrées directement sur l'organe ou la partie du corps  
35 manifestant les symptômes ou sur un endroit éloigné de celui manifestant les symptômes. Ainsi, les affections de la peau

peuvent être traitées par application directe à l'endroit atteint, ou par administration systémique, par exemple oesophagienne.

Par conséquent, les compositions peuvent être  
5 préparées d'une façon permettant l'application sur la peau de l'animal, par exemple à l'état de pommade, à l'état de crème qui peut être du type huile-dans-eau ou du type eau-dans-huile, à l'état de lotion ou de liniment, ou à l'état de pâte ou de gel. Une base semi-solide qui peut être  
10 mentionnée comprend un mélange alcool gras/glycol.

Lorsque les compositions sont à utiliser en solution aqueuse, la Demanderesse préfère que la solution soit limpide et, à cet effet, il peut être nécessaire de préparer la solution avec de l'eau très pure, par exemple  
15 contenant des quantités très faibles d'ions dibasiques, par exemple d'ions calcium ou magnésium, ou d'incorporer un agent chélatant ou séquestrant à la solution.

Les compositions peuvent être préparées sous la forme de dentifrice, par exemple une pâte dentifrice ou une  
20 poudre dentifrice, qui peut contenir, par exemple, un abrasif, un détergent et/ou un humectant.

Lorsque les compositions sont à utiliser pour le traitement de l'oeil, elles peuvent être administrées, par exemple, sous la forme d'une solution aqueuse ou d'un  
25 onguent ophtalmique (par exemple dans une base huileuse) ou bien d'une préparation à dégagement ménagé, par exemple un dispositif conçu pour être inséré sous la paupière et dégager le nouveau composé à une allure imposée.

Pour l'administration par voie orale ou rectale,  
30 les compositions peuvent être formées avec des adjuvants ou excipients organiques ou inorganiques pharmaceutiquement acceptables. Des exemples de ces adjuvants sont les suivants.

Pour les comprimés, pastilles à sucer et  
35 dragées : les liants, par exemple la povidone et les matières cellulosiques, comme la cellulose microcristalline

et la méthylcellulose; les agents de désintégration, par exemple les amidons, comme l'amidon de maïs; les stabilisants, par exemple contre l'hydrolyse des constituants actifs; les aromatisants, par exemple les  
5 sucres tels que le lactose; les charges; les stéarates et les lubrifiants inorganiques, par exemple le talc.

Pour les sirops, suspensions, émulsions ou dispersions : un véhicule liquide dans lequel les constituants actifs peuvent être mis en solution ou en  
10 suspension, par exemple l'eau; et les agents de mise en suspension, comme les dérivés cellulosiques, les gommes, etc.

Pour les capsules dures ou molles : les diluants, par exemple le lactose; les agents de coulance, par exemple  
15 les stéarates; les matières inorganiques, par exemple la silice ou le talc; les stabilisants et les dispersants.

Pour les suppositoires : les huiles naturelles ou durcies, les cires, etc. Des bases émulsionnantes sont disponibles en grand nombre comme spécialités et conviennent  
20 pour la fabrication des suppositoires. Ce sont notamment les bases "Witepsol", consistant en triglycérides hydrogénés d'acide laurique avec des monoglycérides ajoutés; et les bases "Massupol" consistant en esters glycéryliques d'acide laurique avec une très petite quantité de monostéarate de  
25 glycérol.

Pour les lavements : l'eau, le chlorure de sodium, les tampons, etc., et éventuellement des agents moussants.

Les adjuvants et excipients précités peuvent être  
30 utilisés dans l'une quelconque des compositions en comprimés et capsules décrites ci-dessus.

Les compositions peuvent aussi contenir d'autres adjuvants, par exemple une composition à administrer sous forme de comprimés peut contenir des agents de coulance et  
35 auxiliaires de mobilité qui favorisent le façonnage en comprimés, comme le stéarate de magnésium ou la silice

colloïdale; ou des agents mouillants qui favorisent la granulation, comme le dioctylsulfosuccinate de sodium. Si la chose est souhaitée, la composition peut aussi contenir un colorant pharmaceutiquement acceptable et, si la chose  
5 est désirée, elle peut être enrobée suivant les techniques habituelles d'enrobage dans une pellicule ou du sucre.

Pour les compositions destinées au pressage direct en comprimés, les adjuvants ou excipients préférés sont notamment l'amidon de maïs, par exemple à raison de 0  
10 à 5% p/p; le phosphate de calcium dibasique, par exemple à raison de 0 à 50% p/p; la cellulose microcristalline, par exemple à raison de 50 à 90% p/p; l'amidon-glycolate de sodium, par exemple à raison de 2 à 10% p/p et le stéarate de magnésium, par exemple à raison de 1 à 4% p/p.

15 Pour les compositions destinées à la granulation humide, les adjuvants ou excipients préférés sont notamment l'amidon de maïs, par exemple à raison de 0 à 5% p/p; le phosphate de calcium dibasique, par exemple à raison de 0 à 50% p/p; la cellulose microcristalline, par exemple à  
20 raison de 50 à 90% p/p; l'amidon-glycolate de sodium, par exemple à raison de 2 à 10% p/p; le stéarate de magnésium, par exemple à raison de 1 à 4% p/p; la povidone, par exemple à raison de 0,5% à 3% p/p et l'eau, suivant les besoins.

Si la chose est souhaitée, les compositions  
25 peuvent être présentées sous une forme à dégagement prolongé, par exemple par enrobage des particules du médicament dans une couche d'une substance dont il est à prévoir qu'elle soit lentement dissoute ou digérée ou agisse comme membrane semi-perméable à travers laquelle le  
30 médicament peut diffuser lorsque les compositions sont ingérées. Spécifiquement, on peut citer les compositions kératinisées.

Pour l'administration par inhalation, les compositions peuvent être préparées avec un gaz comprimé,  
35 par exemple l'azote, ou avec un propulseur liquéfié, à l'état de composition en aérosol sous pression.

Les compositions de l'invention peuvent être utilisées suivant différents schémas posologiques, comme décrit précédemment, soit telles quelles, soit conjointement avec un ou plusieurs des autres constituants actifs énumérés  
5 ici. Ainsi, une dose d'attaque de la composition de la présente invention peut être suivie d'une dose d'entretien de la même composition ou d'une autre. La dose d'attaque peut être sensiblement plus petite ou plus grande que la dose d'entretien. Les nouvelles compositions, lorsqu'elles  
10 sont utilisées conjointement avec un autre constituant actif, peuvent être administrées avant, avec ou après l'autre constituant actif, suivant l'effet combiné souhaité pour la composition. Les différents agents actifs peuvent être administrés par la même voie ou des voies différentes.

15 Les autres composés pharmaceutiquement actifs peuvent être, par exemple, des diurétiques ou des antihypertenseurs. La dose de l'autre composé pharmaceutiquement actif peut être celle d'usage habituel lorsque le composé est administré seul, mais elle est de  
20 préférence quelque peu plus faible. Pour illustrer ces combinaisons, les compositions de la présente invention qui sont cliniquement efficaces dans l'intervalle, par exemple, de 1 µg à 500 mg par jour, peuvent être combinées en quantités s'échelonnant, par exemple, de 1 à 200 mg par jour  
25 avec les antihypertenseurs et diurétiques ci-après en les doses quotidiennes dont les intervalles sont précisés : hydrochlorothiazide (15 à 200 mg), chlorothiazide (125 à 2000 mg), acide éthacrynique (15 à 200 mg), amiloride (5 à 20 mg), furosémide (5 à 80 mg), propranolol (20 à 480 mg),  
30 timolol (5 à 50 mg), nifédipine (20 à 100 mg), vérapamil (120 à 480 mg) et méthyldopa (65 à 2000 mg). En outre, les combinaisons médicamenteuses ternaires d'hydrochlorothiazide (15 à 200 mg), plus de l'amiloride (5 à 20 mg), plus l'inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'invention (1 à  
35 200 mg) ou bien d'hydrochlorothiazide (15 à 200 mg), plus du timolol (5 à 50 mg), plus la composition de l'invention

de 1  $\mu\text{g}$  à 5 mg sont à envisager. Les intervalles de doses ci-dessus peuvent être ajustés sur base unitaire suivant les besoins pour permettre une administration fractionnée répartie sur la journée. De même, la dose peut varier avec  
 5 la gravité de l'affection, le poids du patient et d'autres facteurs qui sont connus de l'homme de métier.

L'invention est illustrée sans être limitée par les exemples suivants, dans lesquels les températures sont en degrés Celsius.

10 EXEMPLE 1.-

Composition en capsules.

On mélange du polyéthylèneglycol d'un poids moléculaire moyen de 1000 (PEG 1000) et de l'acide 5-t-butyl-3-[N-(1-(S)-éthoxycarbonyl-3-phénylpropyl)-L-alanyl]-  
 15 2,3-dihydro-1,3,4-thiadiazole-2-(S)-carboxylique (constituant actif) ensemble pour obtenir un mélange à 0,25% p/p du constituant actif dans le PEG 1000. On chauffe le mélange à 60° et on l'introduit par fractions de 100 mg dans des capsules de gélatine. On laisse ensuite le mélange  
 20 refroidir pour obtenir des capsules contenant 250  $\mu\text{g}$  de constituant actif.

EXEMPLE 2.-

Composition en comprimés.

i) Composition pour le pressage direct.

25	<u>Constituant</u>	<u>Quantité par comprimé</u>
	Constituant actif	0,25 mg
	Amidon de maïs	1,00 mg
	Phosphate de calcium dibasique	30,00 mg
	Cellulose microcristalline	62,45 mg
30	Amidon-glycolate de sodium	5,00 mg
	Stéarate de magnésium	1,30 mg

ii) Composition pour la granulation humide.

	<u>Constituant</u>	<u>Quantité par comprimé</u>
	Constituant actif	0,25 mg
	Amidon de maïs	2,25 mg
5	Phosphate de calcium dibasique	30,00 mg
	Cellulose microcristalline	59,70 mg
	Amidon-glycolate de sodium	5,00 mg
	Stéarate de magnésium	1,30 mg
	Povidone	1,50 mg
10	Eau (purifiée)	30,00 mg

iii) Composition pour le pressage direct.

	<u>Constituant</u>	<u>Quantité par comprimé</u>
	Constituant actif	1,00 mg
	Amidon de maïs	1,00 mg
15	Phosphate de calcium dibasique	30,00 mg
	Cellulose microcristalline	61,70 mg
	Amidon-glycolate de sodium	5,00 mg
	Stéarate de magnésium	1,30 mg

iv) Composition pour le pressage humide.

	<u>Constituant</u>	<u>Quantité par comprimé</u>
20	Constituant actif	2,00 mg
	Amidon de maïs	2,25 mg
	Phosphate de calcium dibasique	30,00 mg
	Cellulose microcristalline	57,95 mg
25	Amidon-glycolate de sodium	5,00 mg
	Stéarate de magnésium	1,30 mg
	Povidone	1,50 mg
	Eau (purifiée)	30,00 mg

EXEMPLE A.-

- 30 Epreuve in vitro des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine.

Le procédé est basé sur celui de Cushman et Cheung (1971), mais utilise un substrat radioactif [glycine- $^{14}\text{C}$ ] et de l'hippuryl-L-histidyl-L-leucine (HHL)  
 35 dont l'hydrolyse peut être déterminée en effectuant en milieu liquide le comptage des scintillations de l'acide

[<sup>14</sup>C]-hippurique dégagé. L'hydrolyse de la HHL 2 mM par un extrait de poudre acétonique de poumon de lapin (Sigma) en une durée d'incubation de 30 minutes à 37° est suivie de l'acidification du mélange de réaction et de l'extraction  
5 du [<sup>14</sup>C]-hippurate dans de l'acétate d'éthyle.

Les inhibiteurs potentiels sont testés initialement à 0,01 mM et s'ils apparaissent actifs, ils sont essayés à nouveau à des concentrations plus basses pour la détermination de la CI<sub>50</sub>. Le diméthylsulfoxyde à la  
10 concentration finale de 1% peut être utilisé comme auxiliaire de solubilisation sans influencer l'activité enzymatique. Les composés d'un intérêt spécial sont étudiés sur divers substrats et à diverses concentrations en inhibiteur pour déterminer la nature de l'inhibition et  
15 sont aussi essayés contre d'autres enzymes, par exemple la carboxypeptidase A, pour établir leur spécificité à l'égard de l'ACE.

#### EXEMPLE B.-

Les effets antihypertenseurs sont étudiés sur des  
20 rats spontanément hypertendus conscients (SHR) de la souche Okamoto. La pression artérielle systolique et le rythme cardiaque sont mesurés par le procédé de détection à la queue au moyen d'un électrosphygmomanomètre 1 heure avant et aussi 1, 3, 5 et 24 heures après administration par voie  
25 orale du composé (en dose de 0,1 à 100 mg/kg, p.o.). Le pourcentage de modification de chaque paramètre est mesuré par rapport à la valeur témoin avant le traitement.

#### EXEMPLE C.-

Des doses orales uniques de 10 µg à 1 mg d'acide  
30 5-t-butyl-3-[N-(1-(S)-éthoxycarbonyl-3-phénylpropyl)-L-alanyl]-2,3-dihydro-1,3,4-thiadiazole-2-(S)-carboxylique sont administrées à des groupes de huit hommes volontaires bien portants. Les incréments de doses au nombre de sept suivent l'ordre croissant, à savoir 10 µg, 20 µg, 50 µg,  
35 100 µg, 250 µg, 500 µg et 1,0 mg. Dans chaque groupe, cinq sujets sont sélectionnés au hasard pour recevoir le composé

actif, les trois autres recevant un placebo témoin.

Les données relatives à la sûreté, la tolérance et la pharmacodynamique (tension artérielle, rythme cardiaque, électrocardiogramme) sont relevées sur tous les volontaires et les concentrations en enzyme de conversion de l'angiotensine (ACE) du plasma sont mesurées pendant 72 heures après les doses de 250  $\mu\text{g}$  et davantage. Aux doses inférieures (10  $\mu\text{g}$  à 100  $\mu\text{g}$ ), les prélèvements sont faits à 0, 2 et 24 heures pour le dosage de l'ACE. Des échantillons de plasma pour le dosage de l'acide 5-t-butyl-3-[N-(1-(S)-éthoxycarbonyl-3-phénylpropyl)-L-alanyl]-2,3-dihydro-1,3,4-thiadiazole-2-(S)-carboxylique et de ses métabolites sont prélevés chez les sujets recevant les doses de 250  $\mu\text{g}$  ou davantage pendant 48 heures après l'administration.

Les échantillons de sang sont recueillis aux moments suivants : avant administration, 0,25, 0,5, 0,75, 1,0, 1,5, 2, 4, 6, 8, 24 et 48 heures.

Chaque échantillon est centrifugé et le liquide surnageant est introduit dans des tubes en matière plastique, puis congelé et conservé à  $-20^{\circ}\text{C}$  dans l'attente du dosage.

## R E V E N D I C A T I O N S

-----

1.- Composition en doses unitaires, caractérisée en ce qu'elle comprend de 1  $\mu$ g à 750  $\mu$ g d'acide 5-t-butyl-3-[N-(1-(S)-éthoxycarbonyl-3-phénylpropyl)-L-alanyl]-2,3-dihydro-1,3,4-thiadiazole-2-(S)-carboxylique, ou un sel, ester ou amide pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, comme constituant actif, en mélange avec un excipient pharmaceutiquement acceptable.

2.- Composition suivant la revendication 1, caractérisée en ce qu'elle comprend de 100  $\mu$ g à 750  $\mu$ g de constituant actif.

3.- Composition caractérisée en ce qu'elle comprend de 1  $\mu$ g à 1 mg d'acide 5-t-butyl-3-[N-(1-(S)-éthoxycarbonyl-3-phénylpropyl)-L-alanyl]-2,3-dihydro-1,3,4-thiadiazole-2-(S)-carboxylique, ou d'un sel, ester ou amide pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, comme constituant actif, en mélange avec un excipient pharmaceutiquement acceptable dans lequel la granulométrie d'une quantité sensible du constituant actif est inférieure à 53  $\mu$ m en diamètre.

4.- Composition suivant la revendication 3, caractérisée en ce que la granulométrie est supérieure à 1  $\mu$ m en diamètre.

5.- Composition pharmaceutique suivant l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce qu'elle comprend de 1  $\mu$ g à 750  $\mu$ g d'acide 5-t-butyl-3-[N-(1-(S)-éthoxycarbonyl-3-phénylpropyl)-L-alanyl]-2,3-dihydro-1,3,4-thiadiazole-2-(S)-carboxylique, ou un sel, ester ou amide pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, en mélange avec un adjuvant, diluant ou excipient pharmaceutiquement acceptable et qu'elle se présente sous une forme se prêtant au conditionnement dans une capsule propre à l'administration par voie orale.

6.- Composition suivant l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce qu'elle

A8.

comprend le constituant actif dispersé dans un excipient  
inerte où le constituant actif est présent pour au moins  
90% p/p à l'état de dispersion monomoléculaire dans un  
porteur thermodurcissable ou thixotrope, lequel porteur peut  
5 être hydrophobe ou hydrophile.

7.- Composition suivant l'une quelconque des  
revendications précédentes, caractérisée en ce qu'elle  
comprend jusqu'à 5% p/p de constituant actif.

8.- Utilisation d'une composition suivant l'une  
10 quelconque des revendications précédentes dans la  
préparation d'un produit pharmaceutique pour le traitement  
de l'hypertension.

9.- Procédé de préparation d'une composition  
suivant l'une quelconque des revendications 1 à 7,  
15 caractérisé en ce qu'il comprend l'incorporation de l'acide  
5-t-butyl-3-[N-(1-(S)-éthoxycarbonyl-3-phénylpropyl)-L-  
alanyl]-2,3-dihydro-1,3,4-thiadiazole-2-(S)-carboxylique,  
ou d'un sel, ester ou amide pharmaceutiquement acceptable  
de celui-ci, à un adjuvant, diluant ou excipient  
20 pharmaceutiquement acceptable.



Office européen  
des brevets

**RAPPORT DE RECHERCHE**  
établi en vertu de l'article 21 § 1 et 2  
de la loi belge sur les brevets d'invention  
du 28 mars 1984

Numero de la demande  
nationale

BE 8901158  
BO 1979

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS			
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	Revendication concernée	CLASSEMENT DE LA DEMANDE (Int. Cl.5)
X, D	EP-A-217519 (FISONS PLC) * le document en entier * ---	1-3, 6, 9-11	A61K31/425 A61K9/20 A61K9/48
A	US-A-4178374 (CHARLES S. SWEET) * le document en entier * ---	1-11	
A	EP-A-105996 (MERCK & CO. INC.) * le document en entier * ---	1-11	
A	DE-A-2838387 (LILLY INDUSTRIES LTD.) * le document en entier * -----	1-11	
			DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int. Cl.5)
			A61K C07D C12N C07K
		Date d'achèvement de la recherche	Examineur
BERLIN		08 MARS 1991	SIATOU, E.
CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES		T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet antérieur, mais publié à la date de dépôt ou après cette date D : cité dans la demande I : cité pour d'autres raisons ..... & : membre de la même famille, document correspondant	
X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire			

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE  
RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET BELGE NO.**

BE 8901158  
BO 1979

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche visé ci-dessus.

Lesdits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du

Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets.

08/03/91

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP-A-217519	08-04-87	AU-B- 591165	30-11-89
		AU-A- 6179886	05-03-87
		BE-A- 905351	02-03-87
		CH-A- 671397	31-08-89
		FR-A, B 2586679	06-03-87
		GB-A- 2179655	11-03-87
		JP-A- 62053976	09-03-87
		LU-A- 86569	02-12-86
		US-A- 4927822	22-05-90
US-A-4178374	11-12-79	AU-B- 505455	22-11-79
		AU-A- 8371375	10-02-77
		BE-A- 832252	09-02-76
		CA-A- 1044141	12-12-78
		DE-A- 2536349	26-02-76
		FR-A, B 2281757	12-03-76
		GB-A- 1495034	14-12-77
		NL-A- 7508856	18-02-76
EP-A-105996	25-04-84	Aucun	
DE-A-2838387	31-10-79	GB-A- 1590864	10-06-81
		CA-A- 1135623	16-11-82