



CH 679554 A5



CONFÉDÉRATION SUISSE  
OFFICE FÉDÉRAL DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE

① CH 679554 A5

⑤ Int. Cl.<sup>5</sup>: A 61 K 31/425

**Brevet d'invention délivré pour la Suisse et le Liechtenstein**  
Traité sur les brevets. du 22 décembre 1978, entre la Suisse et le Liechtenstein

⑫ **FASCICULE DU BREVET** A5

⑳ Numéro de la demande: 3944/89

⑦ Titulaire(s):  
Fisons plc, Ipswich/Suffolk (GB)

㉒ Date de dépôt: 01.11.1989

③ Priorité(s): 01.11.1988 GB 8825541

⑦ Inventeur(s):  
Tapley, Ian Robert, Shepshed/Leics (GB)

㉔ Brevet délivré le: 13.03.1992

④ Fascicule du brevet  
publié le: 13.03.1992

⑦ Mandataire:  
Kirker & Cie SA, Genève

⑤ **Compositions pharmaceutiques contenant des dérivés de thiazoles.**

⑤ On décrit une composition pharmaceutique qui comprend de l'acide 5-t-butyl-3-[N-(1-(S)-éthoxycarbonyl-3-phénylpropyl)-L-alanyl]-2,3-dihydro-1,3,4-thiazole-2-(S)-carboxylique, ou un sel, ester ou amide pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, en mélange avec un adjuvant, diluant ou excipient pharmaceutiquement acceptable.

La composition est préférée pour inhiber par voie systémique ou locale l'enzyme de conversion de l'angiotensine.

## Description

5 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.

15 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 relative-  
20 ment 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  
25 compositions connues.

L'invention a pour objet une composition en doses unitaires comprenant 1 µg 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.

30 La composition conforme à l'invention comprend de préférence 100 µg à 1 mg, plus avantageusement 250 µg à 1 mg et le plus favorablement 500 µg à 1 mg, par exemple 750 µg.

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  
35 pressage en un comprimé propre à l'administration par voie orale.

Les compositions en comprimés conformes à l'invention peuvent comprendre 1 µg à 500 mg, de préférence 1 µg à 50 mg, plus avantageusement 1 µg à 10 mg et le plus favorablement 1 µg 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.

45 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 µg à 1 mg de constituant actif, de préférence 100 µg à 1 mg, plus avantageusement 250 µg à 1 mg et le plus favorablement 500 µg à 1 mg du constituant actif en mélange avec un 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 actif à un adjuvant, diluant ou excipient pharmaceutiquement acceptable.

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

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 conditionnement dans une capsule propre à l'administration par voie orale.

55 La composition en capsules décrite ci-dessus peut comprendre 1 µg à 500 mg, de préférence 1 µg à 50 mg, plus avantageusement 1 µg à 10 mg et le plus favorablement 1 µg 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.

60 Les compositions en capsules conformes à l'invention peuvent apporter une dose unitaire faible du constituant actif. Par conséquent, l'invention a pour objet une composition en capsules telle que décrite ci-dessus, qui comprend 1 µg à 1 mg de constituant actif, de préférence 100 µg à 1 mg, plus avantageuse-  
65

ment 250 µg à 1 mg et le plus favorablement 500 µg à 1 mg, par exemple 750 µg, de constituant actif en mélange avec un adjuvant, diluant ou excipient pharmaceutiquement acceptable.

La composition en capsules conforme a 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 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 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 a 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 polyalcoylène glycols ayant un poids moléculaire moyen, par exemple, de 1000 à 8000; de tels polyalcoylène glycols sont notamment les polypropylène glycols ayant un poids moléculaire moyen, par exemple, de 1000 à 8000, et de préférence, les polyéthylène glycols (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, PEG 8000, mais spécialement PEG 1000; des polyglycols; le LUTROL 9, les CARBOWAX; les porteurs inertes commercialisés sous le nom de GELCIRE; les huiles naturelles ou durcies, les cires, etc.; les bases émulsionnantes, par exemple, les bases «Witepsol» consistant en triglycérides hydrogénés de 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 glycérile; 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 glycérol, le propylène glycol, le butylène glycol 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 granulométrie d'une quantité sensible du constituant actif est inférieure à 53 µm en diamètre, de préférence inférieure à 25 µm en diamètre, plus avantageusement inférieure à 10 µm en diamètre et le plus favorablement inférieure à 6 µm en diamètre, par exemple inférieure à 5 µm. La granulométrie d'une quantité sensible du constituant actif peut être supérieure à 1 µm en diamètre, de préférence supérieure à 2 µm en diamètre, plus avantageusement de 2,5 µm en diamètre et le plus favorablement de 3 µm en diamètre. La granulométrie préférée d'une quantité sensible du constituant actif est de 3 à 5 µm 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 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 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 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).

5 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 µg 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 µg à 4 mg par jour. Une dose unitaire est de préférence de 100 µg à 1 mg, plus avantageusement de 250 µg à 1 mg et le plus favorablement de 500 µg à 1 mg.

15 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 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 d'une quantité thérapeutiquement efficace d'une composition telle que décrite ci-dessus à un patient souffrant d'hypertension.

25 L'invention a aussi pour objet une composition pharmaceutique telle que décrite ci-dessus qui comprend 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 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.

30 Les compositions en unités faiblement dosées de l'invention peuvent être administrées par des voies très 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 œsophagienne ou rectale, par voie topique sur la peau ou 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 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 œsophagienne.

Par conséquent, les compositions peuvent être 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 mentionnée comprend un mélange alcool gras/glycol.

45 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 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.

50 Les compositions peuvent être préparées sous la forme de dentifrice, par exemple une pâte dentifrice ou une 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 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 compose a une allure imposée.

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

60 Pour les comprimés, pastilles à sucer et 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 sucres tels que le lactose; les charges; les stéarates et les lubrifiants inorganiques, par exemple le talc.

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

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

5 Pour les suppositoires: les huiles naturelles ou durcies, les cires, etc. Des bases émulsionnantes sont disponibles en grand nombre comme spécialités et conviennent 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 glycérol.

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

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

15 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 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 est désirée, elle peut être enrobée suivant les techniques habituelles d'enrobage dans une pellicule ou du sucre.

20 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 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.

25 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 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.

30 Si la chose est souhaitée, les compositions 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 médicament peut diffuser lorsque les compositions sont ingérées. Spécifiquement, on peut citer les compositions kératinisées.

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

40 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 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 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.

45 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 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 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), timolol (5 à 50 mg), nifedipine (20 à 100 mg), vérapamil (120 à 480 mg) et méthylidopa (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 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 µg 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 la gravité de l'affection, le poids du patient et d'autres facteurs qui sont connus de l'homme de métier.

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

65

EXEMPLE 1.-Composition en capsules.

5 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]-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 refroidir pour obtenir des capsules contenant 250 µg de constituant actif.

EXEMPLE 2.-Composition en comprimés.

15

i) Composition pour le pressage direct.

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

30

ii) Composition pour la granulation humide.

Constituant	Quantité par comprimé
Constituant actif	0,25 mg
Amidon de maïs	2,25 mg
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
Eau (purifiée)	30,00 mg

45

iii) Composition pour le pressage direct.

Constituant	Quantité par comprimé
Constituant actif	1,00 mg
Amidon de maïs	1,00 mg
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

55

60

65

## iv) Composition pour le pressage humide.

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

EXEMPLE A.-

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-<sup>14</sup>C] et de l'hippuryl-L-histidyl-L-leucine (HHL) 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 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 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 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 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 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 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, 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 µg et davantage. Aux doses inférieures (10 µg à 100 µg), 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 µg 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°C dans l'attente du dosage.

**Revendications**

1. - Composition pharmaceutique, caractérisée en ce qu'elle comprend 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.

2. – Composition suivant la revendication 1, caractérisée en ce qu'elle se présente sous une forme se prêtant au pressage en un comprimé propre à l'administration par voie orale.

3. – Composition suivant la revendication 1, caractérisée en ce qu'elle se présente sous une forme se prêtant au conditionnement dans une capsule propre à l'administration par voie orale.

5 4. – Composition suivant l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce qu'elle est une composition en doses unitaires comprenant 1 µg à 1 mg d'acide 5-t-butyl-3-[N-(1-(S)-éthoxycarbonyl-3-phenylpropyl)-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.

10 5. – Composition suivant la revendication 4, caractérisée en ce qu'elle comprend 100 µg à 1 mg de constituant actif.

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

7. – Composition suivant l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que la granulométrie d'une quantité sensible du constituant actif est inférieure à 53 µm en diamètre.

15 8. – Composition suivant l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que la granulométrie d'une quantité sensible du constituant actif est supérieure à 1 µm en diamètre.

9. – Composition suivant la revendication 3, caractérisée en ce qu'elle 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 être hydrophobe ou hydrophile.

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

11. – Procédé de préparation d'une composition suivant l'une quelconque des revendications 1 à 9, caractérisé en ce qu'il comprend l'incorporation de l'acide 5-t-butyl-3-[N-(1-(S)-éthoxycarbonyl-3-phenylpropyl)-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 pharmaceutiquement acceptable.

30

35

40

45

50

55

60

65