

CH 680568 A5



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

⑪ CH 680568 A5

⑤① Int. Cl.⁵: A 61 K 31/63

// (A 61 K 31/63, 31:55)

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein

Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

⑫ **PATENTSCHRIFT** A5

⑳ Gesuchsnummer: 112/90

㉔ Anmeldungsdatum: 15.01.1990

㉓ Priorität(en): 23.01.1989 US 300383

㉒ Patent erteilt: 30.09.1992

㉑ Patentschrift veröffentlicht: 30.09.1992

㉑ Inhaber:
CIBA-GEIGY AG, Basel

㉒ Erfinder:
Rosselet, Armel, Dr., Ettingen

⑤④ **Niedrig dosierte Zusammensetzung enthaltend Benazepril und ein Thiaziddiuretikum.**

⑤⑦ Es wird eine niedrig dosierte pharmazeutische Zusammensetzung von Benazepril und einem Thiaziddiuretikum zur Behandlung von Bluthochdruck beschrieben. Besonders bevorzugt ist eine Zusammensetzung enthaltend ungefähr 4 mg bis ungefähr 6 mg Benazepril-hydrochlorid und ungefähr 5 mg bis ungefähr 7,5 mg Hydrochlorothiazid per Einheitsdosis.

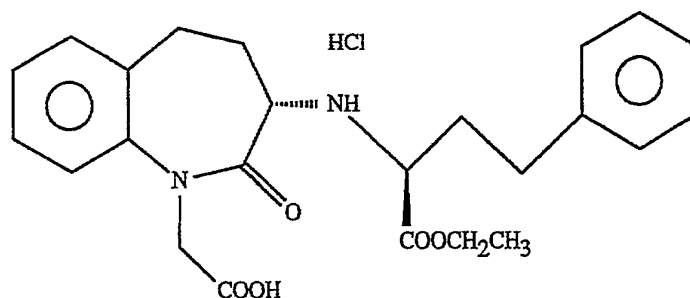


CH 680568 A5

Beschreibung

Die Erfindung betrifft eine pharmazeutische Zusammensetzung zur Behandlung von Bluthochdruck, insbesondere leichtem oder mässigem Bluthochdruck, enthaltend den «Angiotensin Converting Enzyme»-Inhibitor Benazepril in Kombination mit Thiaziddiuretika.

Benazepril-hydrochlorid ist ein neuer, oral aktiver, Sulfhydrylgruppen-freier «Angiotensin Converting Enzyme» (ACE)-Inhibitor der Formel



Die Verbindung ist in der US-Patentschrift 4 410 520 beschrieben. Thiaziddiuretika, der zweite Bestandteil der erfindungsgemässen Zusammensetzungen, werden schon lange in der Therapie von Bluthochdruck eingesetzt. Alle Wirksubstanzen der vorliegenden Erfindung sind im Stand der Technik beschrieben; ihre Synthese, Verabreichungsart usw. sind wohlbekannt. Zusätzlich wurde kürzlich Literatur über gleichzeitige Verabreichung von «Angiotensin Converting Enzyme»-Inhibitoren und Thiaziddiuretika publiziert; siehe zum Beispiel US-Patent 4 472 380, insbesondere Spalte 9 und 10 und Beispiel 127; US-Patent 4 217 347, insbesondere Spalte 2-3 und die Beispiele; American J. Hypert. 1(1), 38-41 (1988); Europäische Patentanmeldung 215 357; J. Hypertension 1 (Suppl. 2), 384-386 (1983); und Amer. J. Hypert. 1 (3, Teil 2), 13A-14A, Abstract 1226 (1988). Diese Publikationen beschreiben hingegen andere ACE-hemmende Wirkstoffe als Benazepril und/oder Diuretika in Mengen, die wesentlich über denen liegen, die in dieser Erfindung verwendet werden. Wahrscheinlich die bedeutendste Publikation ist die Südafrikanische Patentanmeldung 833 903 (Merck), die die Priorität der US-Anmeldung 383 435 beansprucht.

Diese Publikation beschreibt ACE-Inhibitoren vom Typ des Benazeprils in Mengen von 2,5 bis 100 mg/Tag in Kombination mit Diuretika im allgemeinen Bereich von 0,5 bis 100 mg/Tag. Hydrochlorothiazid ist nur in Mengen von mindestens 10 mg/Tag genannt.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist eine pharmazeutische Zusammensetzung zur Behandlung von Bluthochdruck, insbesondere leichtem bis mässigem Bluthochdruck, mit einer minimalen Menge von Wirksubstanz. Mit der erfindungsmässigen Zusammensetzung wird eine Blutdrucksenkung erreicht, die mit den einzelnen Wirksubstanzen in gleicher Dosierung nicht erreichbar ist.

Die Erfindung betrifft eine niedrig dosierte Zusammensetzung im festgelegten Verhältnis von 4 bis 6 mg Benazepril oder einem pharmazeutisch verwendbaren Salz von Benazepril zu 80 bis 120% einer Menge eines Thiaziddiuretikums, die 1/8 der üblichen, klinisch empfohlenen Anfangsdosis mit antihypertensiver Wirkung als einmal täglicher Dosis entspricht. Die erfindungsmässige Zusammensetzung ist eine tägliche Einheitsdosis zur Anwendung an erwachsenen Menschen mit Bluthochdruck, insbesondere niedrigem bis mässigem Bluthochdruck. Sie enthält pro Doseinheit ungefähr 4 bis ungefähr 6 mg, vorzugsweise ungefähr 5 mg, Benazepril-hydrochlorid oder irgendein anderes pharmazeutisch verwendbares Salz von Benazepril und 80 bis 120%, vorzugsweise ungefähr 100%, der Menge eines Thiaziddiuretikums, die 1/8 der üblichen antihypertensiven klinischen Anfangsdosis für Erwachsene entspricht, wenn solch ein Diuretikum allein angewendet wird.

Pharmazeutisch verwendbare Salze von Benazepril sind Säureadditionssalze mit pharmakologisch unbedenklichen Säuren, z.B. mit anorganischen Säuren, z.B. Salzsäure, Schwefelsäure oder Phosphorsäure, oder mit organischen Carbon-, Sulfon- oder Sulfosäuren, z.B. Essigsäure, Propionsäure, Glykolsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Weinsäure, Zitronensäure, Benzoesäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure oder 2-Hydroxyethansulfonsäure. Bevorzugt ist das Hydrochlorid, d.h. das Säureadditionssalz mit Salzsäure.

Vorzugsweise ist das Diuretikum eine der folgenden Verbindungen:

	Bendroflumethiazid	(5 mg)	0,5–0,75 mg
	Chlorthalidon	(25 mg)	2,5–3,75 mg
5	Chlorothiazid	(500 mg)	50–75 mg
	Hydrochlorothiazid	(50 mg)	5–7,5 mg
	Hydroflumethiazid	(50 mg)	5–7,5 mg
	Methyclothiazid	(2,5 mg)	0,25–0,38 mg
10	Polythiazid	(2 mg)	0,2–0,3 mg
	Trichlormethiazid	(2 mg)	0,2–0,3 mg
	Benzthiazid	(50 mg)	0,5–0,75 mg
15	Cyclothiazid	(2 mg)	0,2–0,3 mg

Die übliche minimale, klinisch blutdrucksenkende Anfangsdosis für Erwachsene ist in Klammern angegeben, gefolgt vom Dosisbereich in Zusammensetzungen gemäss der vorliegenden Erfindung. Die heute verwendeten klinischen Anfangsdosen mögen im Einzelfall von den in obiger Liste in Klammern angegebenen Werten abweichen. Beispielsweise wird Hydrochlorothiazid häufig mit einer Anfangsdosis von 25 mg verabreicht.

Besonders bevorzugt ist ein Thiaziddiuretikum ausgewählt aus Chlorothiazid, Hydrochlorothiazid, Methyclothiazid und Chlorthalidon. Ganz besonders bevorzugt als Thiaziddiuretikum sind Chlorothiazid und Hydrochlorothiazid, insbesondere Hydrochlorothiazid.

Eine bevorzugte Zusammensetzung enthält Benazepril-hydrochlorid und Hydrochlorothiazin im Gewichtsverhältnis von ungefähr 0,8 zu 1, beispielsweise ungefähr 5 mg Benazepril-hydrochlorid und ungefähr 6,25 mg Hydrochlorothiazid.

In einer klinischen Doppelblind-Studie an 334 Männern und Frauen mit einem diastolischen Blutdruck von 95–114 mmHg (sitzend) wurde während sechs Wochen die Wirkung der bevorzugten erfindungsgemässen Kombination von 5 mg Benazepril-hydrochlorid mit 6,25 mg Hydrochlorothiazid, einmal täglich verabreicht, mit der Wirkung anderer Zusammensetzungen und der einzelnen Wirkstoffe allein verglichen. Die Resultate sind in der folgenden Tabelle zusammengefasst:

35	5 mg Benazepril ^{a)} + 6,25 mg Hydrochlorothiazid	–9,9 mmHg ^{b)}
	10 mg Benazepril + 12,5 mg Hydrochlorothiazid	–9,6 mmHg
	20 mg Benazepril + 25 mg Hydrochlorothiazid	–13,9 mmHg
	20 mg Benazepril	–9,8 mmHg
40	25 mg Hydrochlorothiazid	–6,9 mmHg
	20 mg Benazepril + 6,25 mg Hydrochlorothiazid	–10,3 mmHg
	5 mg Benazepril + 25 mg Hydrochlorothiazid	–10,7 mmHg
45	Placebo	–3,9 mmHg
	a) als Hydrochlorid	
	b) Reduktion des diastolischen Blutdrucks, im Sitzen gemessen	

Die klinischen Resultate zeigen, dass die erfindungsgemässe niedrigdosierte Zusammensetzung überraschende Wirkung zeigt.

Die erfindungsgemässe pharmazeutische Zusammensetzung kann in irgendeiner Dosisform, beispielsweise Tabletten, Kapseln, Pulver usw., nach Standardmethoden hergestellt werden. Irgendein übliches pharmazeutisches Trägermaterial oder Hilfsstoff kann enthalten sein. Die Zusammensetzung kann auf irgendeine Art verabreicht werden, bei der Benazepril und das Thiaziddiuretikum gleichzeitig gegeben werden, vorzugsweise aber oral. Die bevorzugte Dosisform ist eine feste orale Dosisform, beispielsweise Tabletten oder Kapseln. Es ist möglich, auch andere blutdrucksenkende Wirksubstanzen zuzusetzen, aber vorzugsweise enthält die Zusammensetzung nur Benazepril und nur ein Thiaziddiuretikum.

Das nachfolgende Beispiel illustriert die vorliegende Erfindung, schränkt sie hingegen in keiner Weise ein.

Beispiel:

5 Filmtabletten enthaltend 6,25 mg 6-Chlor-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzthiadiazin-7-sulfonamid-1,1-dio-
xid und 5,00 mg 1-Carboxymethyl-3S-(1S-ethoxycarbonyl-3-phenylpropylamino)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-
[1]benzazepin-2-on-hydrochlorid werden folgendermassen hergestellt:

Bestandteile (für 2000 Tabletten)		
<u>Tablettenkern</u>		
10	6-Chlor-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzthiadiazin-7-sulfonamid-1,1-dioxid (mikronisiert)	12,50 g
	1-Carboxymethyl-3S-(1S-ethoxycarbonyl-3-phenylpropylamino)-2,3,4,5-tetrahydro- 1H-[1]benzazepin-2-on-hydrochlorid	10,00 g
	Hydroxypropylmethylcellulose	6,00 g
15	hydriertes Rizinusöl	12,00 g
	Lactose (gemahlen)	423,50 g
	Polyvinyl-polypyrrolidon	20,00 g
20	<u>Filmüberzug</u>	
	Hydroxypropylmethylcellulose	7,34 g
	Polyethylenglykol 8000 (Flocken)	1,34 g
25	Talk	5,32 g
	Titandioxid	2,00 g

30 Das 6-Chlor-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzthiadiazin-7-sulfonamid-1,1-dioxid, das 1-Carboxymethyl-3S-
(1S-ethoxycarbonyl-3-phenylpropylamino)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1]benzazepin-2-on-hydrochlorid und
das Kernmaterial Hydroxypropylmethylcellulose werden mit einem Teil der Lactose gemischt. Die verblei-
bende Lactose wird zugegeben und die Mischung mit Wasser granuliert, getrocknet und gemahlen. Die
verbleibenden Kernbestandteile werden dazugemischt und die homogene Mischung in Tabletten ge-
presst, welche mit einer wässrigen Suspension der obengenannten Filmbestandteile überzogen werden.

Patentansprüche

1. Eine niedrig dosierte pharmazeutische Zusammensetzung zur Behandlung von Bluthochdruck ent-
haltend pro Doseinheit 4 bis 6 mg Benazepril oder irgendein pharmazeutisch verwendbares Salz von
40 Benazepril und 80% bis 120% einer Menge eines Thiaziddiuretikums, die 1/8 der empfohlenen minimalen
Anfangsdosis mit blutdrucksenkender Wirkung dieses Thiaziddiuretikums entspricht, wenn es allein ver-
wendet wird.
2. Die Zusammensetzung gemäss Anspruch 1, worin das Thiaziddiuretikum Bendroflumethiazid, Chlor-
thalidon, Chlorothiazid, Hydrochlorothiazid, Hydroflumethiazid, Methyclothiazid, Polythiazid, Trichlor-
45 methiazid, Benzthiazid oder Cyclothiazid ist.
3. Die Zusammensetzung gemäss Anspruch 1, worin das Thiaziddiuretikum in einer Menge vorhanden
ist, die 1/8 der empfohlenen minimalen Anfangsdosis mit blutdrucksenkender Wirkung dieses Thiaziddi-
uretikums entspricht, wenn es allein verwendet wird.
4. Die Zusammensetzung gemäss Anspruch 2 enthaltend 5 mg bis 7,5 mg Hydrochlorothiazid.
5. Die Zusammensetzung gemäss Anspruch 4 enthaltend ungefähr 6,25 mg Hydrochlorothiazid.
6. Die Zusammensetzung gemäss Anspruch 1, worin Benazepril oder das pharmazeutisch verwendba-
re Salz davon Benazepril-hydrochlorid ist.
7. Die Zusammensetzung gemäss Anspruch 6 enthaltend 5 mg Benazepril-hydrochlorid.
8. Die Zusammensetzung gemäss Anspruch 1 enthaltend 5 mg Benazepril-hydrochlorid und 6,25 mg
55 Hydrochlorothiazid.
9. Die Zusammensetzung gemäss Anspruch 1 in Form einer Tablette, eines Pulvers oder einer Kapsel.
10. Die Zusammensetzung gemäss Anspruch 1 in Form einer oral verabreichbaren Tablette oder Kap-
sel.