Octrooiraad

(12) A **Terinzagelegging** (11) **8401155**

Nederland (19) **NL**

(54) **Farmaceutisch preparaat.**

(51) Int.Cl³.: A61K 31/48, A61K 45/06, C07D 211/90, C07D 401/02, C07D 413/02, C07D 417/02.

(71) Aanvrager: Sandoz A.G. te Bazel, Zwitserland.

(74) Gem.: Ir. L.W. Kooy c.s.
Octrooibureau Vriesendorp & Gaade
Dr. Kuyperstraat 6
2514 BB 's-Gravenhage.

(21) Aanvrage Nr. 8401155.

(22) Ingediend 11 april 1984.

(32) Voorrang vanaf 22 april 1983.

(33) Land van voorrang: Bondsrepubliek Duitsland (DE).

(31) Nummer van de voorrangsaanvrage: P 3314607 .

(62) - -

(43) Ter inzage gelegd 16 november 1984.

De aan dit blad gehechte stukken zijn een afdruk van de oorspronkelijk ingediende beschrijving met conclusie(s) en eventuele tekening(en).

Farmaceutisch preparaat.

De onderhavige uitvinding heeft betrekking op een nieuw farmaceutisch preparaat met een verbeterde antihypertensieve werking, dat een combinatie van twee aktieve materialen bevat, alsmede de gecombineerde toepassing van de aktieve materialen en in het bijzonder het gebruik van de betreffende combinaties voor het behandelen van verhoogde bloeddruk.

Co-dergocrine, dat eveneens bekend staat als dihydroergotoxine, is een bekende, in de handel verkrijgbare, farmaceutisch aktieve verbinding. Uit proeven op dieren blijkt dat co-dergocrine de cerebrale neurotransmissie verandert en er bestaan eveneens aanwijzingen dat het een stimulerende werking op dopamine- en serotoninereceptoren en een blokkerende werking op L-adrenoreceptoren bezit. Het verbetert een belemmerde cerebrale stofwisselfunktie, een werking, die tot uiting komt in een verandering van de elektrische aktiviteit van de hersenen, in het bijzonder in het spektrum van het elektroencefalogram.

De gunstige werking op het EEG werd door de resultaten van onderzoekingen op mensen bevestigd. Eveneens werd gevonden dat co-dergocrine de duur van de cerebrale cirkulatie verkort. In de kliniek werd gevonden, dat co-dergocrine geschikt is vele symptomen van een mentaalverval in het bijzonder met ouderdom verbonden symptomen, bijvoorbeeld op het gebied van de zelfverzorging, het sociale gedrag, emotionele toestanden en het geestelijke prestatievermogen verbeteren. Bovendien werd gevonden dat co-dergocrine een stabiliserende werking op de tonus van vaten in de schedel bezit. Met het oog op zijn farmacologisch profiel heeft co-dergocrine een verder toepassingsgebied bij het behandelen van een belemmerde geestelijke funktie, in het bijzonder bij ouderen, gevonden.

Co-dergocrine is chemisch gezien een mengsel in een gewichtsverhouding van 1 tot 1 tot 1 van dihydroergocryptine (2:1, α : β), dihydroergocornine en dihydroergocristine, dat in de vorm van de vrije base of een farmaceutisch verdraag-

baar zuuradditiezout kan worden toegepast. Een voor farmaceutische toepassing vooral aanbevolen vorm is het co-dergocrine-methaansulfonaat (of "codergocrinemesylaat" BAN), eveneens bekend als dihydroergotoxine-methaansulfonaat "ergoloidemesylaten" (USAN) en Hydergin (R). Inplaats van de methaansulfonaten kunnen eveneens andere farmaceutisch verdraagbare zuuradditiezouten, zoals ethaansulfonaten, fumaraten, maleinaten, tartraten, hydrochloriden enz, worden gebruikt.

De calciumantagonisten omvatten een bekende klasse van fysiologisch aktieve materialen, die gekarakteriseerd zijn door hun calcium-antagonistische of calcium-blokkerende werking. Een groot aantal van deze verbindingen heeft een brede therapeutische toepassing gevonden, in het bijzonder bij het behandelen van cardiovasculaire storingen of ziekten, bijvoorbeeld bij het behandelen van coronaire insufficientie, storingen van de cerebrale cirkulatie, hypertensie en bij de behandeling van andere storingen van de perifere bloedsomloop. Bij voorkeur worden calciumantagonisten als vaatverwijdende middelen, bijvoorbeeld bij het behandelen van hypertensie, toegepast.

Volgens de onderhavige uitvinding werd nu gevonden dat farmaceutische preparaten, die

a) co-dergocrine of een farmaceutisch aanvaardbaar zuuradditiezout hiervan, en

b) een calciumantagonist of een farmaceutisch aanvaardbaar zuuradditiezout hiervan bevatten, verrassende en onverwachte farmaceutische eigenschappen met een speciaal gunstig of verbeterd farmacologisch-therapeutisch profiel bezitten. In het bijzonder werd gevonden dat de gezamenlijke toediening van een bestanddeel a) en een bestanddeel b) tot een onverwachte verbetering van de vasodilatatore-antihypertensieve werking leidt, zoals zowel uit de resultaten van proeven op dieren als uit klinische proeven valt af te leiden. De gezamenlijke toediening van de bestanddelen a) en b), bijvoorbeeld in de vorm van een farmaceutisch preparaat, bijvoorbeeld zoals hierna meer in het bijzonder is beschreven, is, zoals hiervoor vermeld, van

speciale betekenis, bijvoorbeeld bij het behandelen van hypertensie.

In overeenstemming met het voorgaande heeft de onderhavige uitvinding betrekking op een farmaceutisch preparaat, dat als aktieve materialen

a) co-dergocrine of een farmaceutisch aanvaardbaar zuuradditiezout hiervan, en

b) een calciumantagonist of een farmaceutisch aanvaardbaar zuuradditiezout hiervan, bevat.

Bij het bereiden van de preparaten volgens de uitvinding wordt als a) bij voorkeur een farmaceutisch aanvaardbaar zuuradditiezout van co-dergocrine, bijvoorbeeld zoals hiervoor beschreven, toegepast. Vooral aanbevolen als bestanddeel a) wordt het co-dergocrine-mesylaat.

Voor het gebruik in de preparaten volgens de uitvinding komen als calciumantagonisten die verbindingen met formule 1 in aanmerking, waarin

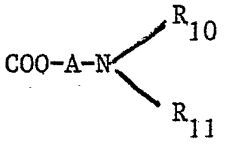
A) de resten met formules 1a, 1b of 1c voorstelt,

R_1 een waterstofatoom , een alkylgroep met 1-6 koolstofatomen, een hydroxyalkylgroep met 2-6 koolstofatomen, een (C_{3-6})alkoxyalkylgroep, een alkenylgroep met 3-6 koolstofatomen, een alkinylgroep met 3-6 koolstofatomen, een cycloalkylgroep met 3-7 koolstofatomen, een (C_{4-8})cycloalkylalkylgroep, een (C_{7-9})fenylalkylgroep of een (C_{9-12})fenylalkenylgroep weergeeft, waarin de fenylring ongesubstitueerd is, of, onafhankelijk van elkaar, door halogeen, hydroxyl, alkyl met 1-4 koolstofatomen en/of alkoxy met 1-4 koolstofatomen mono-, di- of trigesubstitueerd is en

R_2 en R_5, onafhankelijk van elkaar, een waterstofatoom, een alkylgroep met 1-6 koolstofatomen, een (C_{7-10})fenylalkylgroep, een cylcoalkylgroep met 3-7 koolstofatomen of een (C_{4-8})cycloalkylalkylgroep voorstellen, waarbij, indien A een rest met formule 1b is, een van de substituenten R_2 en R_5 eveneens een hydroxyalkylgroep met 1-4 koolstofatomen of

een cyaangroep kan zijn,

R_3 en R_4, onafhankelijk van elkaar, CN, $COOR_7$, COR_8, $S(O)_nR_9$ of



weergeven,

n telkens 0, 1 of 2 is,

R_6 een waterstof- of halogeenatoom, een alkylgroep met 1-4 koolstofatomen, een alkoxygroep met 1-4 koolstofatomen, een alkylthiogroep met 1-4 koolstofatomen, een alkylsulfonylgroep met 1-4 koolstofatomen, een trifluormethylgroep, nitrogroep, hydroxylgroep, azidogroep, aminogroep, alkylaminogroep met 1-4 koolstofatomen, di[(C_{1-4})alkyl]aminogroep, een alkanoylaminogroep met 1-5 koolstofatomen, een (C_{2-5})carbalkoxygroep, een aminocarbonylgroep, trifluormethoxygroep, cyaangroep, sulfamoylgroep, alkylsulfamoylgroep met 1-4 koolstofatomen of di[(C_{1-4})alkyl]sulfamoylgroep voorstelt,

X zuurstof of zwavel is en

m = 0, 1 of 2,

R_7, R_8 en R_9, onafhankelijk van elkaar, een alkylgroep met 1-6 koolstofatomen, een alkenylgroep met 3-6 koolstofatomen, een alkinylgroep met 3-6 koolstofatomen, een cycloalkylgroep met 3-7 koolstofatomen, een (C_{4-8})cycloalkylalkylgroep, een hydroxyalkylgroep met 2-6 koolstofatomen, een (C_{3-6})alkoxyalkylgroep, een hydroxy(C_{4-8})alkoxyalkylgroep, een aminoalkylgroep met 2-6 koolstofatomen, een (C_{1-4})alkylamino(C_{2-6})alkylgroep, een di[(C_{1-4})alkyl]aminoalkylgroep, een fenylgroep, een [C_{7-10}]fenylalkylgroep, een heterocyclische 5- of 6-ring, die als heteroatoom een stikstof-, zuurstof- of zwavelatoom bevat en die bovendien nog 1, 2 of 3 stikstofatomen in de ring kan bevatten, of een alkylgroep met 1-4 koolstofatomen, die door een heterocyclische 5- of 6-ring gesubstitueerd is, die als heteroatoom een stikstof-, zuurstof- of zwavelatoom bevat en die bovendien nog 1, 2 of 3 stikstofatomen in de ring kan bevatten, weergeeft, waarbij, indien A een rest met formule

1b voorstelt, substituent R_7 eveneens een trifluorethylgroep kan zijn,

A een alkyleengroep met 1-6 koolstofatomen voorstelt,

R_{10} en R_{11}, onafhankelijk van elkaar, een alkylgroep met 1-6 koolstofatomen, een alkenylgroep met 3-6 koolstofatomen of een alkinylgroep met 3-6 koolstofatomen, een cycloalkylgroep met 3-7 koolstofatomen, een (C_{4-8})cycloalkylalkylgroep, een hydroxyalkylgroep met 2-6 koolstofatomen, een (C_{3-6})alkoxyalkylgroep, een hydroxy(C_{4-8})alkoxyalkylgroep, een aminoalkylgroep met 2-6 koolstofatomen, een (C_{1-4})alkylamino-(C_{2-6})alkylgroep, een di-[(C_{1-4})alkyl]aminoalkylgroep, een fenylgroep of een (C_{7-10})fenylalkylgroep zijn, of waarin

R_{10} en R_{11} tezamen met het stikstofatoom waaraan ze zijn gebonden een heterocyclische 5-, 6- of 7-ring vormen, welke nog een heteroatoom gekozen uit zuurstof of zwavel of de $=N-R_{12}$ groep kan bevatten, waarin R_{12} een alkylgroep met 1-4 koolstofatomen is.

De verbindingen met formule 1 zijn bekend of kunnen op een op zichzelf bekende wijze worden bereid.

In de hiervoor vermelde formule 1 bevat alkyl met 1-6 koolstofatomen bij voorkeur 1-4 koolstofatomen, in het bijzonder 1 of 2 koolstofatomen en is bij voorkeur de methylgroep. Een alkyl-, alkoxy-, alkylthio- of alkylsulfonyl-substituent met 1-4 koolstofatomen bevat bij voorkeur 1 of 2 koolstofatomen. De hydroxyl-, alkoxy-, hydroxyalkoxyl-, amino- of alkylamino-substituent van de hydroxyalkyl-, alkoxyalkyl-, hydroxyalkoxyalkyl-, aminoalkyl- of alkylaminoalkylgroep in $COOR_7$ is bij voorkeur niet aan het α-koolstofatoom, doch bij voorkeur aan het eindstandige koolstofatoom gebonden. Een hydroxyalkyl-, alkoxyalkyl-, hydroxyalkoxyalkyl-, aminoalkyl- of alkylaminoalkyl-substituent bevat als alkyleenrest bij voorkeur een ethyleen- of propyleen-groep, die door hydroxyl, alkoxy, hydroxyalkoxy, amino respektievelijk alkylamino is gesubstitueerd. De alkyleengroep van de cycloalkylalkylgroepen

is geschikt methyleen. Halogeen stelt fluor, chloor of broom voor en is in het bijzonder chloor. De cycloalkylgroep van cycloalkylalkyl is geschikt een cyclopropyl-, cyclopentyl- of cyclohexylgroep. De meervoudige binding van alkenyl, alkinyl of fenylalkyl in R_1 of $COOR_7$ is bij voorkeur niet op de α,β -plaats aanwezig. Het verdient aanbeveling dat alkenyl of alkinyl 3-5 koolstofatomen bevatten.

Alkenyl is geschikt een allyl- of 2-methylallylgroep. Alkinyl is geschikt een propargylgroep. Een fenylalkenylgroep bezit bij voorkeur de trans-configuratie en is bijvoorbeeld een cinnamylgroep. Indien R_1 een desgewenst gesubstitueerde fenylalkylgroep voorstelt, is de fenylrest bij voorkeur ongesubstitueerd. Is de fenylrest di- of trigesubstitueerd, dan zijn de substituenten bij voorkeur gelijk. Stellen R_7, R_8 of R_9 een heterocyclische ring voor, dan is dit bijvoorbeeld een furyl-, thienyl-, pyrrolyl-, thiazolyl-, isothiazolyl-, thiadiazolyl-, oxazolyl-, isoxazolyl-, oxadiazolyl-, imidazolyl-, pyrazolyl-, triazolyl-, tetrazolyl-, pyridyl-, pyrimidinyl-, pyrazinyl-, pyradazinyl-, piperidinyl-, morfolinyl- of triazinylring.

Vormen R_{10} en R_{11} tezamen met het stikstofatoom waaraan ze zijn verbonden een heterocyclische ring, dan is deze bij voorkeur verzadigd en kan bijvoorbeeld een pyrrolidine-, piperidine-, piperazine-, N-alkylpiperazine- of morfolinering zijn.

R_2 is geschikt gelijk aan R_5.

R_6 is geschikt een halogeenatoom of een alkyl-, alkoxy-, nitro- of trifluormethylgroep en bevindt zich bij voorkeur op de ortho- of meta-plaats ten opzichte van de bindingsplaats van de dihydropyridine-rest. Heeft A formule 1a, dan is R_6 bij voorkeur een waterstofatoom.

Bijzonder geschikte verbindingen met formule 1 waarin A een groep met formule 1a voorstelt, zijn voor toepassing bij de uitvinding die verbindingen die in de hiernavolgende tabel zijn opgenomen (Y geeft in de tabel de plaats van de dihydropyridine-rest aan waaraan de rest met formule 1a is gebonden).

Tabel A

verbinding met nummer	R_1	R_2	R_3	R_4	R_5	R_6	X	Y
1	H	CH_3	CN	COO-i-Bu	CH_3	H	O	4
2	H	CH_3	$COOC_2H_5$	SO_2CH_3	CH_3	H	O	4
3	H	CH_3	CN	$COOC_2H_5$	CH_3	H	O	4
4	H	CH_3	CN	$COOC_2H_5$	CH_3	H	S	4
5	H	CH_3	CN	$COOCH_2CH(CH_3)_2$	CH_3	H	S	4
6	H	CH_3	$COOCH_3$	COC_6H_5	CH_3	H	O	4
7	H	CH_3	$COO(CH_2)_2N(CH_3)(CH_2C_6H_5)$	$COOC_2H_5$	CH_3	H	O	4
8	H	CH_3	$COO(CH_2)_2N(CH_3)(CH_2C_6H_5)$	$COOC_2H_5$	CH_3	H	S	4
9	H	CH_3	$COO(CH_2)_2N(CH_3)_2$	$COO(CH_2)_2N(CH_3)_2$	CH_3	H	O	4

(vervolg) Tabel A

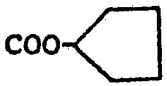
verbinding met nummer	R_1	R_2	R_3	R_4	R_5	R_6	X	y
10	H	CH_3	$COO(CH_2)_2N(CH_3)_2$	$COO(CH_2)_2N(CH_3)_2$	CH_3	H	S	4
11	H	CH_3	$COO(CH_2)_2N(CH_3)_2$	$COOC_2H_5$	CH_3	H	O	4
12	H	CH_3	$COO(CH_2)_2N(CH_3)_2$	$COOC_2H_5$	CH_3	H	S	4
13	H	CH_3	$COO(CH_2)_2N(CH_3)(CH_2C_6H_5)$	$COOC_2H_5$	CH_3	H	S	5
14	H	CH_3	$COO(CH_2)_2N(CH_3)(CH_2C_6H_5)$	$COOC_2H_5$	CH_3	H	O	5
15	H	CH_3	$COO(CH_2)_2N(CH_3)(CH_2C_6H_5)$	$COOCH_3$	CH_3	H	O	4
16	H	△	$COOC_2H_5$	$COOC_2H_5$	CH_3	H	O	4
17	H	△	$COOCH_3$	$COOCH_3$	CH_3	H	O	4
18	H	△	$COOCH_3$	$COOCH_3$	△	H	O	4

(vervolg) Tabel A

verbinding met nummer	R_1	R_2	R_3	R_4	R_5	R_6	X	y
19	H		$COOC_2H_5$	$COOC_2H_5$		H	O	4
20	H	CH_3	$COO(CH_2)_2-C_6H_5$	$COOCH_3$	CH_3	H	O	4
21	H	CH_3	$COOCH_3$	$COOCH_2C_6H_5$	CH_3	H	O	4
22	H	CH_3	$COOC_2H_5$	$COOC_2H_5$	CH_3	H	O	4
23	H	CH_3	$COOC_2H_5$	$COOC_2H_5$	CH_3	H	S	4
24	H	CH_3	$COOC(CH_3)_3$	$COOC(CH_3)_3$	CH_3	H	S	4
25	H	CH_3	$COOCH_3$	$COOCH_3$	CH_3	7-Cl	O	4
26	H	CH_3	$COOCH_3$	$COOCH_3$	CH_3	H	S	4
27	H	CH_3	$COOC_2H_5$	$COOC_2H_5$	CH_3	$5-OCH_3$	S	4
28	H	CH_3	$COOC_2H_5$	$COOC_2H_5$	CH_3	7-Cl	S	4
29	H	CH_3	$COOC_2H_5$	$COOC_2H_5$	CH_3	H	S	5
30	H	CH_3	$COOC_2H_5$	$COOC_2H_5$	CH_3	4-Cl	S	5

(vervolg) Tabel A

verbinding met nummer	R_1	R_2	R_3	R_4	R_5	R_6	X	y
31	H	CH_3	$COC(CH_3)_3$	$COC(CH_3)_3$	CH_3	H	S	4
32	H	CH_3	$COCH_3$	$COCH_3$	CH_3	7-Cl	O	4
33	H	CH_3	$COCH_3$	$COCH_3$	CH_3	H	S	4
34	H	CH_3	COC_2H_5	COC_2H_5	CH_3	5-OCH_3	S	4
35	H	CH_3	COC_2H_5	COC_2H_5	CH_3	7-Cl	S	4
36	H	CH_3	COC_2H_5	COC_2H_5	CH_3	H	S	5
37	H	CH_3	COC_2H_5	COC_2H_5	CH_3	4-Cl	S	5
38	H	CH_3	$COCH_3$	$COCH_3$	CH_3	H	O	4
39	H	CH_3	$COCH_3$	$COOC_2H_5$	CH_3	H	O	4
40	H	CH_3	$COCH_3$	$COOC_2H_5$	CH_3	H	S	4
41	H	CH_3	$COOCH_2CH(CH_3)_2$	$COOCH_3$	CH_3	H	O	4
42	H	CH_3	$COOCH_3$	$COOCH_3$	CH_3	H	O	4

verbinding met nummer	R_1	R_2	R_3	R_4	R_5	R_6	X	Y
43	H	CH_3	$COOC_2H_5$	$COOC_2H_5$	CH_3	H	O	5
44	H	CH_3	$COOCH_2CH(CH_3)_2$	$COOC_2H_5$	CH_3	H	S	4
45	H	CH_3	$COOCH_2CH(CH_3)_2$	$COOC_2H_5$	CH_3	H	O	4
46	H	CH_3	$COOC(CH_3)_3$	$COOC(CH_3)_3$	CH_3	H	O	4
47	H	CH_3	$COOCH_2CH(CH_3)_2$	$COOCH_2CH(CH_3)_2$	CH_3	H	O	4
48	H	CH_3	$COO(CH_2)_2OC_2H_5$	$COOC_2H_5$	CH_3	H	O	4
49	H	CH_3	$COO(CH_2)_2OC_2H_5$	$COOC_2H_5$	CH_3	H	S	4
50	H	CH_3	$COO(CH_2)_2OC_2H_5$	$COOC_2H_5$	CH_3	H	S	5
51	H	CH_3	$COOCH(CH_3)_2$	$COOCH_3$	CH_3	H	O	4
52	H	CH_3	$COO(CH_2)_2OCH_3$	$COOCH_3$	CH_3	H	O	4
53	H	CH_3	$COO(CH_2)_2OCH(CH_3)_2$	$COOCH_3$	CH_3	H	O	4
54	H	CH_3	$COO(CH_2)_2OC_2H_5$	$COOCH_3$	CH_3	H	O	4
55	H	CH_3		$COOCH_3$	CH_3	H	O	4
56	H	CH_3	$COO(CH_2)_2OCH_3$	$COOCH(CH_3)_2$	CH_3	H	O	4

(vervolg) Tabel A

verbinding met nummer	R_1	R_2	R_3	R_4	R_5	R_6	X	y
57	H	CH_3	$COOCH_3$	$COOC_2H_5$	CH_3	H	O	4
58	CH_3	CH_3	$COOC_2H_5$	$COOC_2H_5$	CH_3	H	O	4
59	$n\text{-}C_3H_7$	CH_3	$COOC_2H_5$	$COOC_2H_5$	CH_3	H	O	4

Als verbindingen met formule 1, waarin A de groep met formule Ib volgens de uitvinding voorstelt, kunnen de volgende verbindingen worden toegepast:

verbinding met nummer	R_1	R_2	R_3	R_4	R_5	R_6	x	y	m
60	H	CH_3	$COOCH_2CF_3$	$COOCH_3$	CH_3	o-Cl	-	-	1
61	H	CH_3	$COOCH_3$	$COOC_2H_5$	CH_3	2,3-di-Cl	-	-	2
62	H	CH_3	$COOC_2H_5$	$COOC_2H_5$	CH_2OH	m-NO_2	-	-	1
63	H	CH_3	$COOCH(CH_3)_2$	$COOCH_3$	-CN	m-NO_2	-	-	1
64	H	CH_3	$COO(CH_2)_2N(CH_3)CH_2\text{-}C_6H_5$	$COOCH_3$	CH_3	m-NO_2	-	-	1
65	H	CH_3	$COOCH_3$	$COOCH_3$	CH_3	o-NO_2	-	-	1
66	H	CH_3	$COO(CH_2)_2OC_3H_7$	$COO(CH_2)_2OC_3H_7$	CH_3	m-NO_2	-	-	1

8401155

verbinding met nummer	R_1	R_2	R_3	R_4	R_5	R_6	x	y	m
67	H	CH_3	$COO(CH_2)_2OCH_3$	$COOCH(CH_3)_2$	CH_3	m-NO_2	-	-	1
68	H	CH_3	$COOCH_3$	$COOCH_2CH(CH_3)_2$	CH_3	o-NO_2	-	-	1
69	H	CH_3	$COOC_2H_5$	$COOCH_3$	CH_3	m-NO_2	-	-	1
70	H	CH_3	$COOC_2H_5$	$COOC_2H_5$	CH_3	o-CF_3	-	-	1

Als verbindingen met formule 1, waarin A de rest met formule 1c volgens de uitvinding voorstelt, kunnen de volgende verbindingen worden toegepast:

71	H	CH_3	$COOC_2H_5$	$COOC_2H_5$	CH_3	o-SCH_3	-	-	-

Als calciumantagonisten wordt de voorkeur gegeven aan de verbindingen met formule 1 met nummers 7, 21, 22, 39, 41, 45, 48, 51-57, 59, 60, 65, 66, 67 en 68. Bijzondere voorkeur verdienen de verbindingen met de nummers 21, 22, 51, 54, 55, 65, 66 en 67, vooral echter de verbinding met nummer 65, de dimethylester van (1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-(2-nitrofenyl)-3,5-pyridine-dicarbonzuur) met de aanduiding nifedipine.

In het geval dat de calciumantagonist volgens b) zuuradditiezouten vormt, kan deze volgens de uitvinding zowel in vrije vorm als in de vorm van een farmaceutisch aanvaardbaar zuuradditiezout worden toegepast. Geschikte, farmaceutisch aanvaardbare, zuuradditiezouten omvatten bijvoorbeeld hydrochloriden, hydrobromiden, acetaten, fumaraten en maleinaten.

In het farmaceutische preparaat volgens de uitvinding zullen de aktieve materialen volgens a) en b) in een verhouding van 1:1 tot 1:50, bij voorkeur van 1:2,5 tot 1:25, vooral van 1:5 tot 1:10, gewichtsdelen (a:b) aanwezig zijn.

Farmaceutische preparaten volgens de uitvinding bevatten de bestanddelen a) en b) in een verhouding

i) van ongeveer 0,5 tot ongeveer 10 mg van a), van ongeveer 0,5 tot ongeveer 100 mg b), bij voorkeur

ii) van ongeveer 1,0 tot ongeveer 7,5 mg van a), van ongeveer 5,0 tot ongeveer 75 mg van b), waarbij bijzonder de voorkeur heeft

iii) van ongeveer 2,0 tot ongeveer 5,0 mg van a), van ongeveer 10 tot ongeveer 60 mg van b), waarbij vooral de voorkeur heeft

iv) van ongeveer 2,0 tot ongeveer 4,0 van a), van ongeveer 10 tot 30 mg van b), in het bijzonder

v) ongeveer 2,0 of ongeveer 4,0 mg van a) en ongeveer 20 mg van b).

Farmaceutische preparaten volgens de uitvinding in de vorm van een eenheidsdosis voor bijvoorbeeld toepassing bij de behandeling van hypertensie en voor toediening

van bijvoorbeeld 1 maal of 2-4 malen daags bevatten geschikt de bestanddelen a) en b) per eenheidsdosis in de hoeveelheden die hiervoor onder i)-v) zijn vermeld.

De preparaten volgens de uitvinding kunnen volgens een op zichzelf bekende wijze onder toepassing van bekende, galenische werkwijzen, bijvoorbeeld door mengen van de bestanddelen a) en b), desgewenst tezamen met gebruikelijke, farmaceutische toevoegsels, zoals vulstoffen, verkorrelingsmiddelen, middelen die het uiteenvallen bevorderen, bindmiddelen, glijmiddelen, dispersiemiddelen, bevochtigende middelen, kleurstoffen en verduurzamingsmiddelen, worden bereid of vervaardigd.

De farmaceutische preparaten volgens de uitvinding zijn geschikt in vaste vorm, bijvoorbeeld in de vorm van tabletten, poeders, korrels of capsules, terwijl ze aan de andere kant ook suspensies of emulsies kunnen zijn. Bij voorkeur worden ze in de vorm van eenheidsdoses gebracht, in het bijzonder in de vorm van eenheidsdoses die geschikt zijn voor orale toediening, bijvoorbeeld als tabletten, capsules of overeenkomstige preparaten. Dergelijke eenheidsdoses kunnen de bestanddelen a) en b) gescheiden bevatten, bijvoorbeeld in gescheiden lagen in een tablet bestaande uit een aantal lagen of met een mantel of in gescheiden ruimten binnen een capsule met een aantal kamers.

Bestanddeel a) is in het preparaat volgens de uitvinding bij voorkeur in de vorm van een vaste oplossing aanwezig, die men bijvoorbeeld onder toepassing van de in DE-OS 29 50 145 beschreven wijze verkrijgt. Dergelijke vaste oplossingen worden verkregen door bestanddeel a) tezamen met een farmaceutisch aanvaardbaar polymeer en desgewenst een farmaceutisch aanvaardbare polyoxyalkyleenstearylether in een lage alkanol op te lossen en de lage alkanol te verdampen, waardoor de gewenste vaste oplossing wordt verkregen.

De voor het bereiden van vaste oplossingen geschikte, farmaceutisch aanvaardbare, polymeren zijn in het bijzonder onvertakte poly-N-vinylpyrrolidon-2-polymeren met een

gemiddeld molekuulgewicht van 10.000-100.000, in het bijzonder van 11.500-40.000, waarbij in het bijzonder de voorkeur verdienen die met een gemiddeld molekuulgewicht van 20.000-30.000. De voor toepassing bij deze werkwijze geschikte alkanolen zijn in het bijzonder methanol en ethanol. Geschikte polyoxyalkyleensteryl-ethers zijn bij voorkeur polyoxyalkyleencholesterylester, in het bijzonder polyoxyethyleencholesterylether en vooral het in de handel onder de naam SOLULAN C-24 bekende produkt.

De volgens de hiervoor beschreven werkwijze verkregen, bestanddeel a) bevattende, vaste oplossing wordt geschikt gedroogd en in poedervorm gebracht, bijvoorbeeld door malen van de gedroogde, vaste oplossing. De poedervormige vaste oplossing wordt daarna met bestanddeel b) en desgewenst andere farmaceutisch aanvaardbare verbunningsmiddelen of dragers gemengd. De aldus verkregen farmaceutische preparaten kunnen daarna in de gewenste toedieningsvorm worden gebracht, bijvoorbeeld in capsules, tabletten, persstukjes of korrels. Dergelijke toedieningsvormen bezitten geschikt een enterale bekledingslaag, dat wil zeggen een laag die pas in de darm oplost en daardoor tegen het oplossen in maagsap beschermt en die volgens de in DE-OS 29 50 154 beschreven werkwijze kan worden aangebracht.

Hoewel dergelijke vaste toedieningsvormen in het algemeen de voorkeur verdienen, omvat de onderhavige uitvinding eveneens vloeibare farmaceutische preparaten, bijvoorbeeld injekteerbare oplossingen.

Volgens het voorgaande heeft de onderhavige uitvinding eveneens betrekking op een werkwijze voor het bereiden of vervaardigen van een farmaceutisch preparaat. Daartoe worden de bestanddelen a) en b) in een onderlinge afhankelijkheid gebracht, bijvoorbeeld door intensief mengen van de bestanddelen a) en b), geschikt in aanwezigheid van een farmaceutisch aanvaardbaar verdunningsmiddel of drager, bijvoorbeeld onder uitvoering van de volgende werkwijzestappen:

1. Oplossen van bestanddeel a) in een geschikt, farmaceutisch aanvaardbaar, polymeer materiaal en desgewenst een farmaceutisch aanvaardbare polyoxyalkyleensterylether in een lage alkanol,

2. Verdampen van de lage alkanol, waarbij een vaste oplossing wordt verkregen, die bestanddeel a) en het genoemde, polymere materiaal, desgewenst tezamen met de onder 1. genoemde polyoxyalkyleensterylether bevat,

3. Winning van de genoemde vaste oplossing in een, vrijwel droge, poedervormige toestand,

4. Mengen van het onder 3. genoemde, droge poeder met een bestanddeel b) en

5. Formulering van het mengsel verkregen volgens stap 4. in een vaste toedieningsvorm, bijvoorbeeld tot een tablet, capsule, persstuk of korrelvormig produkt en desgewenst

6. Het aanbrengen van een pas in de darmen oplosbare bekledingslaag op de onder 1.-5. genoemde vaste toedieningsvorm.

Een ander aspekt van de onderhavige uitvinding heeft betrekking op het ter beschikking stellen van een verpakking of een toedieningsinrichting die het gemeenschappelijk toedienen van de bestanddelen a) en b) mogelijk maken. In deze verpakkingen of toedieningsinrichtingen bevinden de bestanddelen a) en b) zich bij voorkeur in gescheiden eenheidsdoses. Bij voorkeur bevatten de verpakkingen en de toedieningsinrichtingen aanwijzingen voor het gemeenschappelijk toedienen van de aktieve materialen a) en b) in van tevoren bepaalde, dagelijkse doses. Deze aanwijzingen kunnen bijvoorbeeld direkt op de verpakkingen of op de toedieningsinrichtingen zijn gedrukt.

Zoals hiervoor reeds vermeld bezitten de farmaceutische preparaten volgens de uitvinding die a) co-dergocrine en/of een farmaceutisch aanvaardbaar zuuradditiezout hiervan en b) een calciumantagonist en/of een farmaceutisch aanvaard-

baar zuuradditiezout hiervan bevatten verrassend gunstige farmacologische-therapeutische eigenschappen, in het bijzonder een bloeddrukverlagende werking en vertonen bovendien een bijzonder gunstig farmacologisch-therapeutisch profiel, dat bijvoorbeeld tot uiting komt in een langdurige werking en een goede verdraagbaarheid.

De door de gemeenschappelijke toediening van de bestanddelen a) en b) verkregen voordelen komen bij de gebruikelijke proeven op dieren tot uiting, die bijvoorbeeld onder toepassing van de door R.Hof en med. in Basic. Res. Cardiol. 75, [1980] 747-756 en 76, [1981] 630-638 en in J. Cardiovasc. Pharmacol. 4, [1982] 352-362 beschreven methoden met behulp van "tracer" microkogels bij geanesthetiseerde katten worden uitgevoerd. Bij deze proeven kan een coronaire vasodilatatie en een verlaging van de bloeddruk na i.v. toediening van het farmaceutische preparaat volgens de uitvinding worden aangetoond, waarbij in het preparaat de bestanddelen a) en b) in een verhouding van 1:1 tot 1:50 gew.delen, in het bijzonder 1:5 tot 1:10 gew.delen, bij doses van ongeveer 3 tot ongeveer 300 µg lichaamsgewicht van de dieren aanwezig zijn.

De verrassende werking van het preparaat volgens de uitvinding kan eveneens bij wakkere, spontaan hypertone, ratten worden aangetoond onder toepassing van de door G.M. Tschirki en med. in Arzneimittelforschung 18 [1968] 1285 beschreven methode. Bij deze proef kan worden aangetoond dat farmaceutische preparaten volgens de uitvinding, die de bestanddelen a) en b) in een verhouding van 1:1 tot 1:50, in het bijzonder van 1:5 tot 1:10, gewichtsdelen bevatten, een verlaging van de bloeddruk tot stand brengen indien ze in doses van ongeveer 1 tot ongeveer 100 µg worden toegediend.

Aangetoond kan worden dat de therapeutische aktiviteit van het farmaceutische preparaat volgens de uitvinding verrassend sterk en langdurig is vergeleken met de bij een gescheiden toediening van de bestanddelen a) en b) bij overeenkomstige doses verkregen werking.

De farmaceutische preparaten volgens de uitvinding kunnen worden toegepast voor het behandelen of voorkomen van hypertensie, dat wil zeggen voor toepassing als bloeddrukverlagend middel.

Bovendien vertonen de preparaten volgens de uitvinding verrassend gunstige vasodilatatore werkingen op de capillaire vaten in het gebied van de halsslagader, waarbij de vaatvernauwende werking van cerotonine wordt verminderd en de begeleidende dysregulering wordt geremd. De farmaceutische preparaten volgens de uitvinding kunnen derhalve eveneens worden toegepast ter voorkoming of behandeling van migraine en vasculaire hoofdpijn, bijvoorbeeld "cluster headache" en in het bijzonder bij de intervalbehandeling (profylaxe) van migraine.

De gunstige eigenschappen van de preparaten volgens de uitvinding kunnen eveneens worden aangetoond bij klinische proeven, waarbij bijvoorbeeld de bestanddelen a) en b) gescheiden of gecombineerd aan groepen van hypertone patienten worden toegediend. Bij een van deze groepen verkregen de proefpersonen eenheidsdoses die bevatten:

i) 2 mg co-dergocrinemesylaat en 20 mg nifedipine of

ii) 4 mg co-dergocrinemesylaat en 20 mg nifedipine of

iii) 20 mg nifedipine alleen of

iv) 2 of 4 mg co-dergocrinemesylaat alleen.

Elke proefpersoon ontving twee eenheidsdoses daags, die elke morgen en elke avond gedurende de duur van de proef werden toegediend. De doses werden p.o. tezamen met wat voeding en vloeistof opgenomen. De volgende parameters werden van elke proefpersoon met regelmatige tussenpozen, dat wil zeggen voor de toediening van het preparaat volgens de uitvinding en tijdens de proef, bepaald:

-bloeddruk
-pols

-hartfrequentie
-hartslag-volume
-perifere weerstand
-hartslagvolume

De metingen werden eveneens na het beeindigen van de proef uitgevoerd. De voor en na het toedienen van het preparaat verkregen resultaten worden vergeleken met de tijdens de proef verkregen resultaten en de gevolgen van de betreffende toediening (eenheidsdoses i), ii), iii) of iv)) met elkaar in verband gebracht. Hierbij werden de goede werkingen van de preparaten volgens de uitvinding bevestigd. In overeenstemming met het voorgaande heeft de uitvinding eveneens betrekking op een werkwijze voor het behandelen of ter voorkoming van verhoogde bloedddruk of migraine, welke berust op het gezamenlijk toedienen van werkzame hoeveelheden van a) co-dergocrine en/of een farmaceutisch aanvaardbaar zuuradditiezout hiervan en b) een calciumantagonist en/of een farmaceutisch aanvaardbaar zuuradditiezout hiervan. De gezamenlijke toediening van de bestanddelen a) en b) geschiedt bij voorkeur gelijktijdig, bijvoorbeeld in de vorm van een hiervoor beschreven farmaceutisch preparaat.

De nauwkeurige dagelijkse doses van de bestanddelen a) en b) voor toepassing volgens de onderhavige uitvinding hangen van de gekozen calciumantagonisten evenals van de wijze van toedienen af. In het algemeen worden bevredigende resultaten bij toediening van de hiervoor beschreven eenheidsdoses die bijvoorbeeld ongeveer 0,5- ongeveer 10 mg, bij voorkeur van ongeveer 1,0 tot ongeveer 7,5 mg, in het bijzonder van ongeveer 2,0 tot ongeveer 4,0 mg van a) en van ongeveer 0,5 tot ongeveer 100 mg, bij voorkeur van ongeveer 5,0 tot ongeveer 75 mg, vooral van ongeveer 10 tot ongeveer 60 mg, bevatten waarbij vooral de voorkeur heeft een hoeveelheid tussen ongeveer 10 en ongeveer 30 mg van b) 1 maal of 2-4 malen daags verkregen. Bijzonder aanbevolen dagelijkse doses van bestanddeel a) liggen tussen

2,0 en 12,0 mg van het bij voorkeur toegepaste bestanddeel b) [Nifedipine] in de orde van grootte van 10-60 mg.

In de navolgende voorbeelden zijn bereidingsmethoden van de preparaten volgens de uitvinding gegeven.

Voorbeeld I

Bereiding van tabletten die 2 mg co-dergocrine.ms en 20 mg nifedipine bevatten.

Elke tablet bevat:

a) 2,00 mg co-dergocrine-methaansulfonaat
b) 0,14 mg polyoxyethyleen-cholesterylether (SOLULAN(R) C-24))
c) 4,5 mg polyvinylpyrrolidon (onverknoopt)
d) 20,0 mg 1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-(2-nitrofenyl)-3,5-pyridinedicarbonzuurdimethylester (NIFEDIPIN)
e) 15,57 mg polyoxyethyleen-cholesterylether (SOLULAN(R) C-24))
f) 7,93 mg cellulose
g) 2,29 mg maiszetmeel
h) 109,07 mg lactose
i) 70,10 mg cellulose
j) 3,98 mg aerosil
h) 4,29 mg magnesiumstearaat
239,96 mg totaal

De bestanddelen a)-c) zijn in de vorm van een vaste oplossing.

De bestanddelen d)-g) zijn in de vorm van een korrelvormig produkt.

De vaste oplossing en het korrelvormige produkt worden tezamen met de andere toevoegsels h)-k) tot tabletten verwerkt.

De tabletten werden als volgt vervaardigd:

A) Bereiding van de vaste oplossing:

In een kolf met een inhoud van 1 l worden 15,0 g co-dergocrine-methaansulfonaat, 1,5 g polyoxyethyleen-cholesterolether (SOLULAN(R) C-24) en 33,95 g polyvinylpyrrolidon (gemiddeld molekuulgewicht 25.000) en 250 ml methanol gebracht. De kolf wordt aan een roterende verdampingsinrichting aangesloten. Bij een badtemperatuur van 60° C wordt de inhoud van de roterende kolf op een temperatuur van ongeveer 60° C verwarmd, waarbij een heldere oplossing ontstaat. Uit de oplossing wordt bij verminderde druk en een badtemperatuur van 60° C zoveel oplosmiddel verdampt, dat het residu een siroopachtige consistentie heeft verkregen. Deze massa wordt in een afdampschaal gebracht en ongeveer 2 uur op kamertemperatuur gehouden. Daarna vindt het drogen in een vacuum-droogkast bij 30° C en een druk van ongeveer 1 Torr gedurende ongeveer 12 uren en het malen en uiteindelijke drogen plaats.

B) Vervaardiging van het korrelvormige produkt:

43,48 G van de dimethylester van 1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-(2-nitrofenyl)-3,5-pyridinedicarbonzuur en 34,13 g polyoxyethyleen-cholesterylether (SOLULAN C 24) worden opgelost in methanol. In een geschikt vat worden 17,39 g cellulose en 5,0 g maiszetmeel in de oplossing van de aktieve bestanddelen gesuspendeerd en het mengsel wordt drooggedampt.

C) Vervaardiging van de tabletten:

Men mengt 19,17 g van het volgens B) vervaardigde korrelvormige produkt met 2,79 g van het volgens A) bereide poeder (30 %-ige vaste oplossing) van co-dergocrine-methaansulfonaat, 45,81 g lactose, 19,48 g cellulose, 1,67 g aerosil en 1,8 g magnesiumstearaat en perst dit mengsel tot tabletten met de hiervoor genoemde samenstelling.

De aldus verkregen kernen van de tabletten worden desgewenst vervolgens met een oplossing van

celluloseacetaat-ftalaat (CAP)	90,0 g
di-n-butylftalaat	22,5 g
aceton	240,0 g
ethanol	21,0 g
dichloormethaan	526,5 g
	900,0 g

onder toepassing van een handsproeipistool en bij een sproeidruk van 1-1,5 bar met behulp van de bekende intervalsproeiwerkwijze besproeid, tot de kernen van de tabletten met telkens ongeveer 10 mg van het mengsel van celluloseacetaatftalaat en di-n-butylftalaat zijn bekleed. De aldus verkregen beklede tabletten zijn resistent in de maag.

Voorbeeld II

Vervaardiging van tabletten die 4 mg co-dergocrine.ms en 20 mg nifedipine bevatten.

Elke tablet bevat:

a) 4,00 mg co-dergocrine-methaansulfonaat
b) 0,28 mg polyoxyethyleen-cholesterolether (SOLULAN(R) C-24)
c) 9,0 mg polyvinylpyrrolidon (onverknoopt).
d) 20,0 mg 1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-(2-nitrofenyl)-3,5-pyridine-dicarbonzuurdimethylester (NIFEDIPIN)
e) 15,57 mg polyoxyethyleen-cholesterolether (SOLULAN (R) C-24)
f) 7,93 mg cellulose
g) 2,29 mg maiszetmeel
h) 105,14 mg lactose
i) 67,48 mg cellulose
j) 3,98 mg aerosil
k) 4,29 mg magnesiumstearaat

239,96 mg totaal

Vervaardiging van de tabletten:

Men mengt 19,17 g van het volgens B) van voorbeeld I vervaardigde korrelvormige produkt met 5,58 g van het volgens A) van voorbeeld I bereide poeder (30 % vaste oplossing) van co-dergocrine-methaansulfonaat, 44,16 g lactose, 28,34 g cellulose, 1,67 g aerosil en 1,8 g magnesiumstearaat en perst dit mengsel tot tabletten met de in de titel genoemde samenstelling. De aldus verkregen tabletten worden daarna desgewenst, zoals beschreven in voorbeeld I, bekleed met een tegen maagsap resistente celluloseacetaatfataal-di-n-butylftalaatlaag.

C O N C L U S I E S

1. Farmaceutisch preparaat dat

a) co-dergocrine en/of een farmaceutisch aanvaardbaar zuuradditiezout daarvan, en

b) een calciumantagonist en/of een farmaceutisch verdraagbaar zuuradditiezout daarvan bevat.

2. Een farmaceutisch preparaat volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat dit als aktief materiaal a) co-dergocrine-mesylaat bevat.

3. Een farmaceutisch preparaat volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat dit als aktief materiaal b) de dimethylester van 1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-(2-nitrofenyl)-3,5-pyridine-dicarbonzuur bevat.

4. Een farmaceutisch preparaat volgens een der conclusies 1-3, met het kenmerk, dat de bestanddelen a) en b) in een verhouding van 1:1 tot 1:50 gewichtseenheden aanwezig zijn.

5. Een farmaceutisch preparaat volgens conclusie 4, met het kenmerk, dat de bestanddelen a) en b) in een verhouding van 1:2,5 tot 1:25 gewichtseenheden aanwezig zijn.

6. Een farmaceutisch preparaat volgens conclusie 5, met het kenmerk, dat de bestanddelen a) en b) in een verhouding van 1:5-1:10 gewichtseenheden aanwezig zijn.

7. Een farmaceutisch preparaat volgens conclusie 6, met het kenmerk, dat de bestanddelen a) en b) in een verhouding van 2,0 of 4,0 mg tot 20 mg aanwezig zijn.

8. Werkwijze voor het bereiden of vervaardigen van een farmaceutisch preparaat volgens een der voorgaande conclusies, met het kenmerk, dat men een bestanddeel a) en een bestanddeel b) in een onderlinge afhankelijkheid brengt in een toedieningsvorm, bijvoorbeeld door intensief mengen van de bestanddelen a) en b), geschikt in aanwezigheid van een farmaceutisch aanvaardbaar verdunningsmiddel of drager, bijvoorbeeld

onder toepassing van de volgende werkwijzestappen:

1. oplossen van bestanddeel a) en een geschikt, farmaceutisch aanvaardbaar, polymeer materiaal en desgewenst een farmaceutisch aanvaardbare polyoxyalkyleensteryl-ether in een lage alkanol,

2. verdampen van de lage alkanol, waardoor een vaste oplossing wordt verkregen, die bestanddeel a) en het genoemde polymere materiaal desgewenst tezamen met de onder 1. genoemde polyoxyalkyleensterylether bevat,

3. winning van de genoemde vaste oplossing in een, vrijwel droge, poedervormige toestand,

4. mengen van het onder 3. genoemde, droge poeder met een bestanddeel b) en

5. formulering van het volgens stap 4. verkregen mengsel in een vaste toedieningsvorm, bijvoorbeeld een tablet, capsule, persstukje of korrelvormig produkt en desgewenst

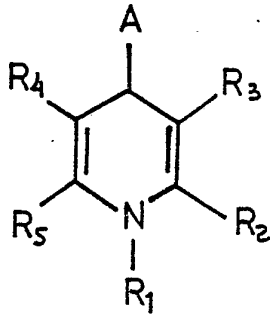
6. het aanbrengen van een pas in de darmen oplosbare bekledingslaag op de onder 1.-5. genoemde vaste toedieningsvorm.

9. Toepassing van het farmaceutische preparaat volgens conclusies 1-7 voor het behandelen of voorkomen van verhoogde bloeddruk.

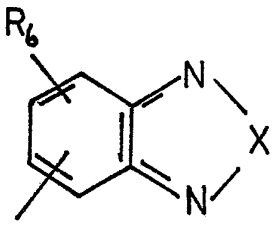
10. Toepassing van het farmaceutische preparaat volgens conclusies 1-7 ter behandeling of voorkoming van migraine en vasculaire hoofdpijn.

11. Werkwijzen als beschreven in de beschrijving en/of voorbeelden.

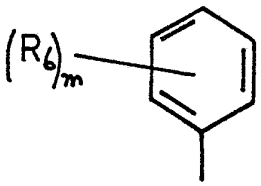
12. Gevormde preparaten verkregen onder toepassing van een der voorgaande conclusies.



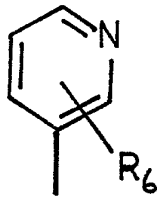
1



1a



1b



1c

SANDOZ AG., Bazel, Zwitserland

8401155