

Brevet N° **87980**
du **23 JUL. 1991**
Titre délivré **15 FEV. 1993**

GRAND-DUCHÉ DE LUXEMBOURG



Monsieur le Ministre
de l'Économie et des Classes Moyennes
Service de la Propriété Intellectuelle
LUXEMBOURG

23.1.93
aj. 18m.

Demande de Brevet d'Invention

I. Requête

La société dite: SANDOZ S.A., Lichtstrasse 35, CH-4002 Bâle, Suisse,
représentée par Maître Monique WATGEN, avocat-avoué, demeurant à
Luxembourg, agissant en sa qualité de mandataire

dépose(nt) ce vingt-trois juillet 1900 quatre-vingt-onze
à heures, au Ministère de l'Économie et des Classes Moyennes, à Luxembourg;

1. la présente requête pour l'obtention d'un brevet d'invention concernant:
"Composition pharmaceutique stabilisée par un donneur
d'acide chlorhydrique, et sa préparation."

2. la description en langue française de l'invention en trois exemplaires;

3. // planches de dessin, en trois exemplaires;

4. la quittance des taxes versées au Bureau de l'Enregistrement à Luxembourg, le 23.07.91;

5. la délégation de pouvoir, datée de Bâle le 10.07.91;

6. le document d'ayant cause (autorisation);

~~Ne pas inscrire en dessous les noms des États désignés dans la demande de brevet principal.~~

revendique(nt) pour la susdite demande de brevet la priorité d'une (des) demande(s) de
brevet déposée(s) aux Etats-Unis d'Amérique

le 25 juillet 1990

sous le N° 07/557,234

au nom de Bruce Allan Ross et Richard Victor Vivilecchia

élit(éissent) domicile pour lui (elle) et, si désigné, pour son mandataire, à Luxembourg

L-11750 Luxembourg, 40, Avenue Victor Hugo

solicite(nt) la délivrance d'un brevet d'invention pour l'objet décrit et représenté dans les annexes susmentionnées,
avec ajournement de cette délivrance à 18 mois.

Le déposant/mandataire: Me Monique WATGEN

II. Procès-verbal de Dépôt

La susdite demande de brevet d'invention a été déposée au Ministère de l'Économie et des Classes Moyennes,
Service de la Propriété Intellectuelle à Luxembourg, en date du:

à heures



Pr. le Ministre de l'Économie et des Classes Moyennes,

Le chef du service de la propriété intellectuelle,

A 68007

EXPLICATIONS RELATIVES AU FORMULAIRE DE DÉPÔT.
(1) s'il y a lieu "Demande de certificat d'addition au brevet principal, à la demande de brevet principal No du". - (2) inscrire les nom, prénom, profession, adresse du demandeur, lorsque celui-ci est un particulier ou les dénomination sociale, forme juridique, adresse du siège social, lorsque le demandeur est une personne morale - (3) inscrire les nom, prénom, adresse du mandataire agréé, conseil en propriété industrielle, muni d'un pouvoir spécial, s'il y a lieu; représenté par agissant en qualité de mandataire - (4) date de dépôt en toutes lettres - (5) titre de l'invention - (6) inscrire les noms, prénoms, adresses des inventeurs qu'il faut désigner séparément (voir désignation séparée (suivra)). lorsque la désignation se fait ou se fera dans un document séparé, ou encore l'indication "ne pas mentionner", lorsque l'inventeur signe ou signera un document de non-mention à joindre à une désignation séparée présente ou future - (7) brevet, certificat d'addition, modèle d'utilité, brevet européen (CBE), protection internationale (PCT) - (8) Etat dans lequel le premier dépôt a été effectué ou, le cas échéant, Etats désignés dans la demande européenne ou internationale prioritaire - (9) date du premier dépôt - (10) numéro du premier dépôt complété, le cas échéant, par l'indication de l'office receveur (BE/PCT) - (11) nom du titulaire du premier dépôt - (12) adresse du domicile effectif ou élu au Grand-Duché de Luxembourg - (13) 2, 0, 12 ou 18 mois - (14)

Brevet N° **87980**
du **23 JUIL. 1991**
Titre délivré _____

GRAND-DUCHÉ DE LUXEMBOURG



Monsieur le Ministre
de l'Économie et des Classes Moyennes
Service de la Propriété Intellectuelle
LUXEMBOURG

23.1.93
af. 18m.

Demande de Brevet d'Invention

I. Requête

La société dite: SANDOZ S.A., Lichtstrasse 35, CH-4002 Bâle, Suisse,
représentée par Maître Monique WATGEN, avocat-avoué, demeurant à
Luxembourg, agissant en sa qualité de mandataire

dépose(nt) ce vingt-trois juillet 1900 quatre-vingt-onze
à _____ heures, au Ministère de l'Économie et des Classes Moyennes, à Luxembourg:

1. la présente requête pour l'obtention d'un brevet d'invention concernant:
"Composition pharmaceutique stabilisée par un donneur
d'acide chlorhydrique, et sa préparation."

2. la description en langue française de l'invention en trois exemplaires:

3. // planches de dessin, en trois exemplaires;

4. la quittance des taxes versées au Bureau de l'Enregistrement à Luxembourg, le 23.07.91 ;

5. la délégation de pouvoir, datée de Bâle le 10.07.91 ;

6. le document d'ayant cause (autorisation);

~~Ne s'applique pas en ce qui concerne la responsabilité de l'inventeur.~~

revendique(nt) pour la susdite demande de brevet la priorité d'une (des) demande(s) de
brevet déposée(s) ~~en~~ (8) aux Etats-Unis d'Amérique

le (9) 25 juillet 1990

sous le N° (10) 07/557,234

au nom de (11) Bruce Allan Ross et Richard Victor Vivilecchia

élit(élient) domicile pour lui (elle) et, si désigné, pour son mandataire, à Luxembourg
L-1750 Luxembourg, 40, Avenue Victor Hugo

sollicite(nt) la délivrance d'un brevet d'invention pour l'objet décrit et représenté dans les annexes susmentionnées,
avec ajournement de cette délivrance à 18 mois.

Le déposant/mandataire: Me Monique WATGEN

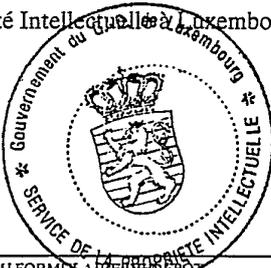
II. Procès-verbal de Dépôt

La susdite demande de brevet d'invention a été déposée au Ministère de l'Économie et des Classes Moyennes,
Service de la Propriété Intellectuelle à Luxembourg, en date du:

à _____ heures

Pr. le Ministre de l'Économie et des Classes Moyennes,

Le chef du service de la propriété intellectuelle,



AG1K

A 68007

EXPLICATIONS RELATIVES AU FORMULAIRE DE DÉPÔT.
(1) s'il y a lieu "Demande de certificat d'addition au brevet principal, à la demande de brevet principal. No." - (2) inscrire les nom, prénom, profession, adresse du demandeur, lorsque celui-ci est un particulier ou les dénomination sociale, forme juridique, adresse du siège social / lorsque le demandeur est une personne morale - (3) inscrire les nom, prénom, adresse du mandataire agréé, conseil en propriété industrielle, muni d'un pouvoir spécial, s'il y a lieu / représenté par agissant en qualité de mandataire - (4) date de dépôt en toutes lettres - (5) titre de l'invention - (6) inscrire les noms, prénoms, adresses des inventeurs ou l'indication "(voir) désignation séparée (suivra)", lorsque la désignation se fait ou se fera dans un document séparé, ou encore l'indication "ne pas mentionner", lorsque l'inventeur signe ou signera un document de non-mention à joindre à une désignation séparée présente ou future - (7) brevet, certificat d'addition, modèle d'utilité, brevet européen (CBE), protection internationale (PCT) - (8) Etat dans lequel le premier dépôt a été effectué ou, le cas échéant, Etats désignés dans la demande européenne ou internationale prioritaire - (9) date du premier dépôt - (10) numéro du premier dépôt completé, le cas échéant, par l'indication de l'office receveur (BE/PCT) - (11) nom du titulaire du premier dépôt - (12) adresse du demandeur effectif ou élu au Grand-Duché de Luxembourg - (13) 1, 2 ou 18 mois.

REVENDICATION DE LA PRIORITÉ

de la demande de brevet

~~XX~~ Aux Etats Unis

Du 25.07.1991

MÉMOIRE DESCRIPTIF

déposé à l'appui d'une demande de

BREVET D'INVENTION

au

LUXEMBOURG

au nom de: SANDOZ S.A.

pour: Composition pharmaceutique stabilisée par un
donneur d'acide chlorhydrique, et sa préparation

B R E V E T . D ' I N V E N T I O N

Composition pharmaceutique stabilisée
par un donneur d'acide chlorhydrique,
et sa préparation

SANDOZ S.A.

Invention de : Bruce Allan ROSS
Richard Victor VIVILECCHIA

PA.
Le 22 juillet 1991

La présente invention concerne l'utilisation de certains donneurs d'acides comme stabilisants dans des compositions pharmaceutiques, ainsi que les compositions pharmaceutiques résultant de cette stabilisation.

5 Il existe un certain nombre de compositions pharmaceutiques qui souffrent de problèmes d'instabilité en raison du fait que le composant actif est sensible à certains types de dégradations, ce qui en diminue le caractère attractif et les rend, dans certains cas, impropres à servir d'un point de vue commercial ou industriel. Par 10 exemple, plusieurs compositions contenant de l'inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) souffrent de cet inconvénient, puisque certains inhibiteurs de l'ECA se dégradent facilement quand ils sont sous forme dosée pharmaceutique. Plus particulièrement, et comme c'est le 15 cas avec d'autres inhibiteurs de l'ECA comme "Quinapril" et "Enalapril", "Spirapril" peut se dégrader sous forme dosée en donnant la dicétopipérazine (le produit de cyclisation interne) et le diacide (le produit de l'hydrolyse de 20 groupe ester). Donc, en raison de leur utilité dans le traitement de l'hypertension, on a dirigé un certain nombre de tentatives de recherche visant à surmonter le problème d'instabilité associé à des compositions contenant de l'inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine.

25 La demande de brevet européen EP-A-264 888 vise la stabilisation de compositions pharmaceutiques contenant de l'inhibiteur de l'ECA, stabilisation que l'on obtient en utilisant l'acide ascorbique seul ou bien une combinaison de l'acide ascorbique avec l'acide fumarique, l'acide ma- 30 léique et/ou l'acide citrique comme composant(s) stabilisant(s).

Le brevet US-A-4 743 450 vise également la stabilisation de compositions pharmaceutiques contenant de l'inhibiteur de ECA, stabilisation que l'on obtient en utilisant, 35 comme composant stabilisant, une combinaison d'un sel de métal alcalin ou de métal alcalino-terreux (de préférence

le carbonate de magnésium) et un saccharide (de préférence le mannitol ou le lactose).

Bien que chacun des brevets précités représente une tentative visant à surmonter les problèmes d'instabilité associée à des compositions contenant de l'inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, il existe encore une forte nécessité de compositions contenant de l'inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, présentant une meilleure stabilité, en particulier en présence d'humidité. A cette fin, la présente invention vise des compositions pharmaceutiques, notamment des compositions contenant de l'inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, présentant une stabilité améliorée.

Donc, dans un aspect, la présente invention propose :

(a) une composition pharmaceutique comprenant un constituant actif susceptible de se dégrader, ainsi qu'un donneur d'acide chlorhydrique, et

(b) un procédé pour la production d'une composition pharmaceutique stabilisée, qui comprend le traitement

d'un composant actif, susceptible de subir une dégradation, avec un donneur d'acide chlorhydrique, et

(c) l'utilisation d'un donneur d'acide chlorhydrique pour stabiliser un composant actif susceptible de subir une dégradation et/ou l'utilisation d'un donneur d'acide chlorhydrique, comme agent de stabilisation dans la fabrication d'une composition pharmaceutique contenant un constituant actif susceptible de subir une dégradation, et

(d) un procédé pour stabiliser une composition pharmaceutique selon la définition ci-dessus, contenant un composant actif susceptible de subir une dégradation, le procédé comprenant l'incorporation à cette composition d'une quantité, efficace du point de vue stabilisation, d'un donneur d'acide chlorhydrique.

Les compositions pharmaceutiques de la présente invention peuvent présenter les avantages suivants :

1) Le composant actif , par exemple un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) , peut être préservé d'une dégradation , et ou

5 2) les compositions peuvent présenter une durée prolongée de conservation en rayon, dans des conditions normales de magasinage , et/ou

3) les compositions peuvent être moins sensibles à l'humidité et même la stabilité peut être améliorée en cas d'augmentation de l'humidité , et/ou

10 4) les compositions peuvent présenter moins d'altération de leur couleur sur une forte période de temps, et/ou

15 5) les compositions peuvent présenter moins d'instabilité quand on les utilise en présence de colorants .

En comparaison de certains acidificateurs qui ont servi antérieurement de stabilisants dans des compositions pharmaceutiques , par exemple l'acide citrique , l'acide maléique, l'acide ascorbique, etc.,
20 on choisit de préférence les donneurs d'acide qui libèrent l'acide chlorhydrique plus volatil et , donc , réalisent une plus grande diffusion à travers la matrice de la forme dosée . N'importe quels composés produisant de l'acide chlorhydrique pourraient convenir
25 dans la pratique de la présente invention, mais des donneurs préférés de l'acide comprennent un chlorhydrate d'acide aminé tel le chlorhydrate de la glycine , le chlorhydrate de l'acide glutamique, le chlorhydrate de la bêtaïne , le chlorhydrate de
30 l'alanine, le chlorhydrate de la valine, le chlorhydrate de la lysine , le chlorhydrate de l'acide aspartique et un chlorhydrate d'acide de Lewis tel que le chlorure ferrique , le chlorure de zinc et le chlorure d'aluminium . Les donneurs d'acide que l'on

préfère le plus sont représentés par le chlorhydrate de glycine , le chlorhydrate de l'acide glutamique et le chlorhydrate de la bétaïne . Le donneur d'acide que l'on préfère surtout est le chlorhydrate de la glycine.

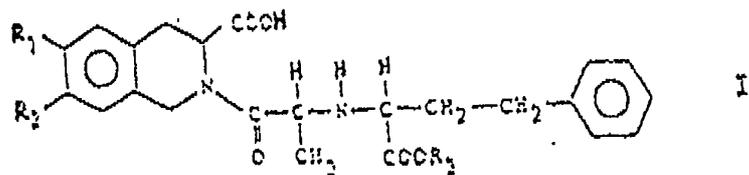
5 On peut choisir d'autres donneurs préférés d'acide chlorhydrique , par exemple sur la base des mesures de pression de vapeur déterminant le dégagement d'acide chlorhydrique , par exemple des composés ayant des propriétés similaires à celles des donneurs d'acide
10 préférentiels précités .

Bien que , de façon générale , on puisse utiliser le donneur d'acide chlorhydrique en n'importe
15 quelles quantités permettant d'éviter une dégradation du composant actif , par exemple comme indiqué par des essais normalisés de stabilité , par exemple dans le cas d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, la quantité du donneur d'acide chlorhydrique que l'on utilise se situe entre 1% et 25%, de préférence entre 1% et 20% , mieux entre 1% et
20 15% , par exemple entre 1 et 10% ou entre 1 et 5% , par exemple 2% , sur la base du poids total de la composition pharmaceutique .

Les rapports pondéraux entre le composant actif et le donneur d'acide chlorhydrique peuvent être
25 déterminés de manière traditionnelle . Le rapport pondéral préférentiel entre le composant actif et le donneur d'acide chlorhydrique , est compris entre 2,5:1 et 1:7 et plus préférentiellement entre 2:1 et 1:2 .

La présente invention, à savoir l'utilisation
30 d'un groupe choisi de donneurs d'acide chlorhydrique comme stabilisants dans des compositions pharmaceutiques , s'applique à tous les composants actifs présents dans des compositions pharmaceutiques lorsqu'on désire tamponner à un faible pH pour obtenir

la stabilité requise . L'invention peut être particulièrement intéressante pour des composants actifs qui sont sous forme de sels d'addition d'acide, par exemple sous forme de chlorhydrates . L'invention s'est avérée particulièrement utile dans son application à des compositions pharmaceutiques contenant de l'inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine puisque , comme indiqué ci-dessus , de nombreux inhibiteurs de l'ECA se dégradent facilement quand ils sont sous forme dosée pharmaceutique . En général , les compositions pharmaceutiques de l'inhibiteur de l'ECA (enzyme de conversion de l'angiotensine) , dans lesquels l'inhibiteur de l'ECA utilisé tend à former des produits de dégradation de type dicétopipérazine , vont bénéficier de l'utilisation d'un groupe choisi de donneurs d'acide chlorhydrique comme stabilisants . Par exemple , une classe d'inhibiteurs de ECA auxquels la présente invention peut s'appliquer est constituée par des composés de formule I :



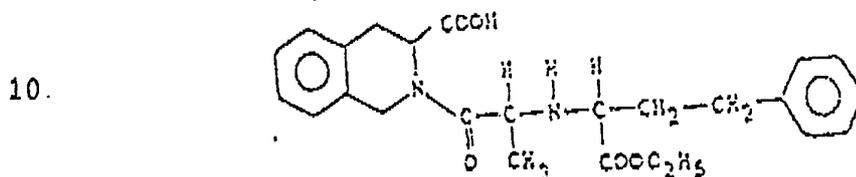
25

dans laquelle R_1 et R_2 représentent chacun indépendamment , un atome d'hydrogène ou un groupe $-OC_nH_{2n+1}$, où n vaut 1 à 5 ;

30 R_3 représente un atome d'hydrogène ou un groupe $-C_nH_{2n+1}$, où n est tel que défini ci-dessus .

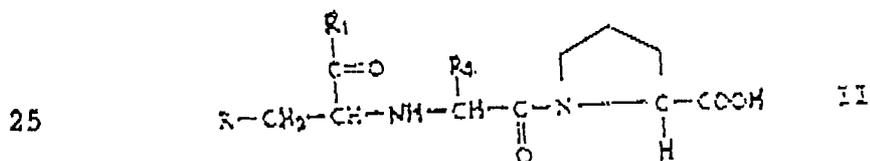
Dans la formule ci-dessus , des composés préférés sont ceux dans lesquels R_1 et R_2 ont le même sens . Des composés que l'on préfère encore davantage

et qui répondent à la formule ci-dessus , sont ceux dans lesquels R_1 et R_2 représentent tous deux chacun un atome d'hydrogène ou un groupe méthoxy et R_3 représente un atome d'hydrogène ou un groupe méthyle . Le composé de formule ci-dessus que l'on préfère le plus est le "Quinapril" , répondant à la formule :



Tous les composés ci-dessus sont connus et ils ont été précédemment décrits , par exemple dans le brevet US-A-4.344.949. En outre , leur utilité dans le traitement de l'hypertension ainsi que des procédés pour leur préparation sont indiqués dans le présent exposé.

20 Une autre classe d'inhibiteurs de l'ECA auxquels l'invention peut s'appliquer est représentée par les composés de formule (II) :



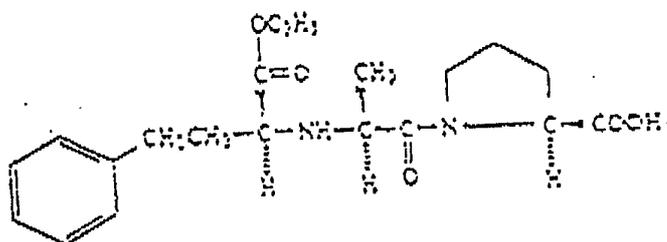
dans laquelle R représente un groupe alkyle en C_1 à C_6 , un groupe benzyle , benzylthio, benzyloxy , phénylthio ou phénoxy ;

30 R_1 représente un groupe hydroxyle ou alcoxy en C_1 à C_6 ;

et R_2 représente un atome d'hydrogène , un groupe alkyle en C_1 à C_6 ou aminoalkyle en C_1 à C_6 .

Dans la formule ci-dessus , des composés préférés sont ceux dans lesquels R représente un groupe benzyle , R₁ un groupe alcoxy en C₁ à C₆ et R₂ représente un atome d'hydrogène , un groupe méthyle ou aminobutyle . Les composés répondant à la formule ci-
 5 dessus et qu'on préfère le plus sont ceux dans lesquels R représente un groupe benzyle , R₁ représente un groupe alcoxy en C₁ à C₄ et R₂ représente un atome d'hydrogène ou un groupe méthyle . Les composés de
 10 formule ci-dessus qu'on préfère encore davantage sont ceux dans lesquels R représente un groupe benzyle , R₁ représente un groupe éthoxy et R₂ représente un groupe méthyle . Le composé de formule ci-dessus que l'on préfère le plus est "Enalapril" répondant à la formule:

15

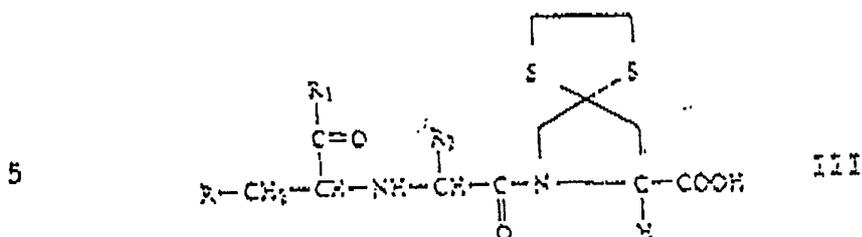


20

Tous les composés de formule 11 ci-dessus sont connus , et ils ont été précédemment décrits , par exemple dans le brevet EP-12 401 . En outre , leur
 25 utilité dans le traitement de l'hypertension , ainsi que les procédés pour leur préparation , sont présentés dans le présent exposé .

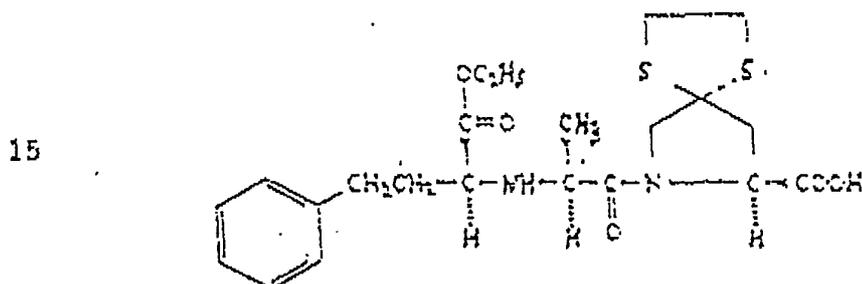
Une classe particulièrement préférée d'inhibiteurs de l'ECA , auxquels la présente invention peut
 30 s'appliquer , est constituée par des composés de

formule III :



dans laquelle R, R₁ et R₂ ont les sens indiqués ci-dessus dans le cas des composés de formule II .

10 Le composé de formule ci-dessus que l'on préfère le plus est "Spirapril" répondant à la formule



20 Tous les composés ci-dessus de formule III sont connus et ils ont été précédemment décrits , par exemple dans le brevet US-A-4.470.972. En outre , leur utilité pour le traitement de l'hypertension ainsi que les procédés pour leur préparation sont présentés dans le présent exposé .

25 Il convient de noter que tous les composés répondant aux formules I, II et III forment des sels avec divers acides et diverses bases , inorganiques et organiques , et ces sels peuvent être préparés par des procédés traditionnels . Donc on doit comprendre que
30 l'ensemble de ces sels va également bénéficier de l'utilisation du groupe choisi de donneurs d'acide chlorhydrique comme stabilisant , selon la présente invention .

La quantité du composant actif , par exemple un inhibiteur de ECA , dans les compositions pharmaceutiques de la présente invention se situe entre 0,5 % et 50 % , de préférence entre 0,75 % et 25 % par exemple entre 1% et 15 % , mieux entre 0,75 % et 20 % par exemple entre 1 et 20 % , mieux entre 0,75 % et 15% , par exemple entre 1 et 15 % , sur la base du poids total de la composition pharmaceutique .

Comme indiqué ci-dessus , l'ensemble des composés répondant aux formules I, II et III est connu et leur utilité dans des administrations dosées quotidiennes où l'on utilise ces composés , ainsi que des doses unitaires typiques desdits composés, font l'objet d'une bonne documentation dans la littérature .

Les compositions pharmaceutiques peuvent être sous n'importe quelle forme , mais l'on préfère les formes solides , et mieux encore des comprimés ou tablettes , des capsules et des gélules .

En plus des composants actifs , par exemple un inhibiteur de ECA , et du composant stabilisant , par exemple le chlorhydrate de glycine , les compositions pharmaceutiques de la présente invention vont typiquement contenir un support , ou excipient pharmaceutiquement acceptable . De façon générale , ce sont des composés qui ne contiennent pas de groupes risquant d'interférer nettement avec le composant actif ou avec le composant stabilisant . Par exemple , des sucres comme le lactose , le saccharose , le mannitol et le sorbitol conviennent tout à fait bien , ainsi que des féculs et amidons , comme l'amidon de maïs et la fécule de tapioca ; la cellulose et ses dérivés , comme de la carboxyméthylcellulose sodique , l'éthylcellulose et la méthylcellulose ; les phosphates de calcium comme le phosphate dicalcique ; le sulfate de sodium ; et du

poly(alcool vinylique) . De tels composés types sont généralement présents en des quantités ou proportions comprises entre 5% et 90 % , de préférence entre 10% et 80% , sur la base du poids total de la composition pharmaceutique .

5 Les compositions stabilisées de la présente invention peuvent également contenir des ingrédients facultatifs , que l'on utilise normalement dans des formulations pharmaceutiques , la seule caractéristique intéressante dans ce cas étant que ces ingrédients doivent être compatibles avec le groupe choisi de donneurs d'acide chlorhydrique de façon à ne pas altérer la fonction stabilisante de ces donneurs . Des ingrédients facultatifs typiques comprennent des lubrifiants , par exemple du talc , des stéarates de métaux alcalino-terreux comme le stéarate de magnésium et le stéarate de calcium , et des huiles végétales hydrogénées comme de l'huile de graine de coton hydrogénée , des liants comme de la polyvinylpyrrolidone (povidone) et de la gélatine ; et des agents de désagrégation comme de la cellulose microcristalline , de la polyvinylpyrrolidone réticulée et de l'acide alginique . D'autres ingrédients facultatifs sont constitués par des charges , des agents de retenue ou d'épuration de l'eau , des tampons, des conservateurs , des anti-oxydants , des colorants et des agents d'aromatisation . La quantité totale des ingrédients facultatifs présents dans les compositions stabilisées de la présente invention n'est pas fondamentale . En général , la quantité totale des ingrédients facultatifs est en bon accord avec la quantité du composant actif , du stabilisant et de l'excipient pharmaceutiquement acceptable , c'est-à-

10
15
20
25
30

dire que la quantité totale va équivaloir au reste des compositions pharmaceutiques .

Les compositions stabilisées de la présente invention peuvent être préparées par n'importe laquelle
 5 des techniques opératoires utilisées de façon traditionnelle , comme le procédé de granulation par voie humide . La technique est de préférence choisie de façon à garantir une distribution homogène du composant
 10 actif et une distribution homogène du donneur d'acide chlorhydrique sur ou parmi les particules du composant actif . Commodément , le donneur d'acide chlorhydrique est distribué sous forme de liquide , par exemple une solution aqueuse servant de liquide de granulation .

Des exemples d'autres composants actifs que
 15 l'on envisage incluent ceux comprenant un fragment -NH-CH-CO-N-C-COOH comme dans la formule I , II et III ci-dessus . , par exemple la forme de diacide de spirapril, de spiraprilate . De tels composés comprennent du ramipril , du périndopril , de
 20 l'indolapril , du lisinopril , de l'alacépril , du trandolapril , du benazapril , du libenzapril , du délapril et du cilazapril .

Les exemples suivants sont présentés à titre
 25 uniquement illustratif et ne sont pas destinés à limiter le cadre ou la portée de la présente invention.

EXEMPLE 1:

Voici des compositions stabilisées , selon la présente invention, sous forme de comprimé blanc :

30

Ingrédient	Quantité (mg)	
	A	B
Chlorhydrate de quinapril	40,0	-
Chlorhydrate d'énalapril	-	40,0
Chlorhydrate de glycine	40,0	40,0
Lactose	277,5	277,5
Amidon de Maïs	25,0	25,0
Talc	15,	15,0
Stéarate de magnésium	2,5	2,5
	-----	-----
	400,0	400,0

EXEMPLE 2: Les compositions A-D suivantes représentent des compositions stabilisées selon la présente invention sous forme de comprimés blancs, alors que la composition E ne contient pas de stabilisant selon la présente invention :

Ingrédient	Quantité (mg)				
	A	B	C	D	E
Chlorhydrate de Spirapril	3,06	3,06	3,06	3,06	3,19
Lactose, NF	99,94	94,74	99,94	94,74	80,21
Amidon, NF	19,50	19,50	19,50	19,50	12,00
Povidone, USP*	2,60	2,60	2,60	2,60	2,00
Chlorhydrate de glycine	-	-	2,60	2,60	-
Chlorhydrate d'acide glutamique	2,60	2,60	-	-	-
Gel de silice, NF	-	5,20	-	5,20	1,90
SiO2 colloïdal, NF	1,30	1,30	1,30	1,30	0,10
Stéarate de magnésium, NF	1,00	1,00	1,00	1,00	0,60
	-----	-----	-----	-----	-----
Total	130,00	130,00	130,00	130,00	100,00

* pharmacopée des Etats-Unis d'Amérique .
 NF: norme française

EXEMPLE 3 :

Pour mettre en évidence l'efficacité des stabilisants de la présente invention à l'encontre d'une humidité ajoutée , on a obtenu les résultats suivants quand on a conservé les compositions des exemples 2A à 2D durant 3 mois à 30°C et 75 % d'humidité relative :

	% *	Dicétone	Diacide
Exemple 2A	99,6	0,0	0,1
10 Exemple 2B	100,0	0,0	0,2
Exemple 2C	99,6	0,0	0,1
Exemple 2D	99,9	0,0	0,2

* pourcentage de teneur en chlorhydrate du Spirapril d'origine .

15 EXEMPLE 4 :

Pour montrer l'efficacité des stabilisants de la présente invention à l'encontre des effets d'une augmentation de la température , on a obtenu les résultats suivants quand on a conservé les compositions des exemples 2A et 2C à 50°C pendant diverses périodes de temps . A des fins de comparaison, on indique ci-après les résultats obtenus lorsque l'on a conservé la composition de l'exemple 2E à 50°C durant trois mois .

25

	Période (mois)	Pourcen- tage*	Dicé- tone	Discide	
5	Exemple 2A	1	99,0	0,2	0,1
		2	100,8	0,6	0,3
		3	99,1	0,9	0,3
10	Exemple 2C	1	100,3	0,1	0,2
		2	101,3	0,8	0,2
		3	98,4	1,0	0,3
	Exemple 2E	3	91,2	7,3	0,4

* pourcent par rapport à la teneur en chlorhydrate de spirapril d'origine.

EXEMPLE 5

Les compositions A, B et D suivantes représentent les compositions stabilisées selon la présente invention, sous forme de comprimés colorés, alors que la composition C contient de l'acide maléique, acidificateur décrit dans l'art antérieur :

<u>Ingrédient</u>	<u>Quantité (mg)</u>			
	<u>A</u>	<u>B</u>	<u>C</u>	<u>D</u>
Chlorhydrate de spirapril	3,06	3,06	3,06	6
5 Lactose, NF	96,94	96,94	96,94	99,77
Amidon, NF	19,50	19,50	19,50	22,50
Povidone*	2,60	2,60	2,60	3,0
Acide alginique	-	-	-	13,0
Chlorhydrate de glycine	2,60	-	-	3,0
10 Chlorhydrate d'acide glutamique	-	2,60	-	-
Acide maléique	-	-	2,60	-
carmin	3,00	3,00	3,00	-
Oxyde de fer, rouge	-	-	-	0,03
SiO ₂ colloidal, NF	1,30	1,30	1,30	1,5
15 Stéarate de magnésium, NF	<u>1,00</u>	<u>1,00</u>	<u>1,00</u>	<u>1,2</u>
Total	130,00	130,00	130,00	150,00

20 * pharmacopée des Etats-Unis d'Amérique

Procédé représentatif de production

On prépare comme suit un lot de 1,6 million de comprimés de l'exemple 5.D :

a) On tamise séparément (typiquement à 1 600 µm)
25 4,8 kg de chlorhydrate de spirapril, 79,576 kg de lactose, 18 kg d'amidon et 2,4 kg de povidone, et on les mélange ensemble dans un mélangeur à grande vitesse.

b) On mélange ensemble 0,024 kg d'oxyde de fer et 0,24 kg de lactose, et on les tamise, et l'on ajoute au
30 mélange obtenu à l'étape (a).

c) On pompe 2,4 kg de chlorhydrate de glycine dans 13,40 kg d'eau déminéralisée pour introduire le tout dans le mélange obtenu à l'étape b). on mélange et malaxe jusqu'à ce que le produit convienne pour une granulation. On
35 sèche le granulat dans un sécheur à lit fluidisé à 60 °C par exemple jusqu'à atteindre une perte par séchage d'envi

ron 2,1 %, puis l'on brise par tamisage (typiquement 1 000 μm). Il en résulte un lot de 107,44 kg.

d) On produit un second lot de 107,44 kg, en appliquant les étapes a), b) et c) et l'on combine les lots
5 (214,88 kg).

e) Dans un autre récipient, on mélange 20,8 kg d'acide alginique, 2,4 kg de SiO_2 colloïdal et l'on tamise (typiquement 1 000 μm) puis l'on tamise avec la quasi-totalité du granulat obtenu à l'étape d).

f) On mélange 1,92 kg de stéarate de magnésium et la
10 partie restante du granulat obtenu à l'étape d), on tamise (typiquement 1 000 μm) et l'on combine avec le mélange de l'étape (e). On obtient ainsi 240 kg d'un mélange pour
15 pastillage, que l'on comprime pour obtenir des comprimés.

EXEMPLE 6

Pour mettre en évidence l'efficacité des stabilisants de la présente invention à l'encontre des effets d'une augmentation de la température en présence de colorants, on a obtenu les résultats suivants en soumettant les
20 compositions de l'exemple 5A avec l'exemple 5B, colorées par du carmin, à trois mois de magasinage à 50 °C.

	Pourcentage*	Dicétone	Diacide
Exemple 5A	96,3	2,7	**
25 Exemple 5B	96,0	1,8	**

* pourcentage de la teneur en chlorhydrate de spirapril d'origine

**interférence avec le colorant.

EXEMPLE 7

Pour montrer la supériorité des compositions pharmaceutiques de la présente invention, on a obtenu les
30 résultats suivants quand on soumit les compositions de exemples 5A et 5C à un stockage à 50 °C pendant des périodes variables de temps.

	Période (mois)	Pourcen- tage*	Dicé- tone	Diacide	
5	Exemple 5A	1	98,4	1,1	1
		2	15,2	3,1	2
		3	96,3	2,7	2
10	Exemple 5C	1	91,6	5,1	1
		2	89,2	14,8	2
		3	84,6	10,0	2

* pourcentage de la teneur en chlorhydrate de spirapril
d'origine

**interférence due au colorant.

15 EXEMPLE 8

Les compositions A à D suivantes représentent des compositions stabilisées selon la présente invention, sous forme de comprimés blancs, alors que la composition E ne contient pas de stabilisant de la présente invention :

20	Ingrédient	Quantité (mg)				
		A	B	C	D	E
	Chlorhydrate de spirapril	3,0	3,3	3,3	3,3	3,3
	Lactose, NF	360,0	360,0	360,0	360,0	360,0
	Chlorhydrate de glycine	20,0	-	-	-	-
25	Chlorure ferrique	-	20,0	-	-	-
	Chlorhydrate de bétaïne	-	-	20,0	-	-
	Chlorhydrate d'acide glutamique	-	-	-	20,0	-
	SiO ₂ colloidal, NF	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
	acide stéarique, NF	<u>16,0</u>	<u>16,0</u>	<u>16,0</u>	<u>16,0</u>	<u>16,0</u>
30	Total	400,3	400,3	400,3	400,3	380,3

EXEMPLE 9

Pour mettre en évidence l'efficacité des compositions pharmaceutiques de la présente invention à l'encontre des effets d'une élévation de la température et d'une humidité ajoutée, on a obtenu les résultats suivants quand on a conservé les compositions des exemples 8A à 8D durant 72 h. A des fins de comparaison, on montre ci-après les résultats obtenus quand on a conservé durant 72 h, dans les mêmes conditions, la composition de l'exemple 8E.

	Tempéra- ture, (°C)	Pourcen- tage d'eau	Pourcen- tage*	Dicé- tone	Diacide	
10	Exemple 8A	0	0	94	0,1	0,10
		65	0	91	0,6	0,05
	15	65	5	-	-	-
		65	10	92	0,7	0,10
20	Exemple 8B	0	0	62	0,3	0,80
		65	0	66	0,4	0,60
		65	5	72	0,7	1,40
		65	10	66	1,3	3,10
25	Exemple 8C	0	0	94	0,1	0,40
		65	0	91	4,0	0,03
		65	5	94	0,9	0,07
		65	10	95	0,8	0,14
30	Exemple 8D	0	0	95	0,2	0,03
		65	0	91	3,6	0,03
		65	5	97	0,4	0,10
		65	10	94	0,4	0,20
35	Exemple 8E	0	0	93	0,1	0,05
		65	0	87	6,0	0,04
		65	5	79	9,0	0,20
		65	10	65	17,0	0,30

EXEMPLE 10

Pour mettre en évidence la durée prolongée de conservation d'une composition stabilisée selon la présente invention, on a obtenu les résultats suivants quand on a conservé la composition de l'exemple 5A pendant une période étendue de temps dans diverses conditions :

Période (mois)	30°C		40°C		50°C		30°C/75 % HR*		
	DC	DA	DC	DA	DC	DA	DC	DA	
10	0	0,4	0,0	-	-	-	-	-	-
	3	0,4	0,1	1,3	0,2	2,5	0,2	0,4	0,1
	6	0,5	0,2	1,7	0,2	3,0	0,1	0,5	0,1
	9	0,9	0,2	-	-	-	-	-	-
	12	1,1	0,2	2,6	0,1	-	-	-	-
15	24	1,5	0,2	-	-	-	-	-	-

DC = dicétopipérazine

DA = diacide

* HR Humidité relative

5. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que le composant actif est un sel d'addition de l'acide chlorhydrique.

5 6. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que le donneur d'acide chlorhydrique est un chlorhydrate d'acide aminé ou un chlorure d'acide de Lewis.

10 7. Composition selon la revendication 6, dans laquelle le donneur d'acide chlorhydrique est le chlorhydrate de glycine, le chlorhydrate de l'acide glutamique, le chlorhydrate de bêtaïne, le chlorhydrate d'alanine, le chlorhydrate de valine, le chlorhydrate de lysine, le chlorhydrate d'arginine, le chlorhydrate d'acide aspartique,
15 le chlorure ferrique, le chlorure de zinc ou le chlorure d'aluminium.

8. Composition selon la revendication 6, caractérisée en ce que le donneur d'acide chlorhydrique est le chlorhydrate de glycine.

20 9. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que le donneur d'acide chlorhydrique est présent en une proportion comprise entre 1% et 25%, sur la base du poids total de la composition.

25 10. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que le rapport pondéral entre le composant actif et le donneur d'acide chlorhydrique se situe entre environ 2,5:1 et environ 1:7.

30 11. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce qu'elle est sous forme d'une tablette ou d'un comprimé.

12. Procédé pour produire une composition pharmaceutique stabilisée, telle que définie dans l'une quelconque des revendications 1 à 11 précédentes, caractérisé

en ce qu'il comprend le traitement d'un composant actif , susceptible de subir une dégradation, avec un donneur d'acide chlorhydrique .

5 13. Procédé pour stabiliser une composition pharmaceutique , telle que définie dans l'une quelconque des revendications 1 à 11 et qui contient un composant actif susceptible de subir une dégradation, procédé caractérisé en ce qu'il comprend l'incorporation à ladite composition d'une quantité efficace du point de vue stabilisation , d'un donneur
10 d'acide chlorhydrique .

14. Utilisation d'un donneur d'acide chlorhydrique pour stabiliser un composant actif , susceptible de subir une dégradation , dans une composition pharmaceutique telle que définie dans l'une quelconque des revendications 1 à 11 .

15 15. Utilisation d'un donneur d'acide chlorhydrique comme agent de stabilisation dans la fabrication d'une composition pharmaceutique contenant un composant actif susceptible de subir une dégradation, tel que défini dans l'une quelconque des revendications 1 à 11.