

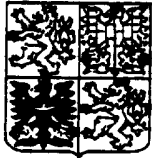
PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

280 184

ČESKÁ
REPUBLIKA

(19)



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

- (21) Číslo přihlášky: **2309-91**
(22) Přihlášeno: 23. 07. 91
(30) Právo přednosti:
25. 07. 90 US 90/557234
(40) Zveřejněno: 15. 04. 92
(47) Uděleno: 21. 09. 95
(24) Oznámeno udělení ve Věstníku: 15. 11. 95

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.⁶:
A 61 K 45/08

(73) Majitel patentu:
SANDOZ A.G., Basilej, CH;

(72) Původce vynálezu:
Ross Bruce Allan, Fredon, NJ, US;
Vivilecchia Richard Victor, Rockaway, NJ,
US;

(54) Název vynálezu:
Stabilizovaný farmaceutický prostředek

(57) Anotace:
Toto řešení se týká stabilizovaného farmaceutického prostředku, který obsahuje a) jako účinnou složku inhibitor ACE, zvolený ze souboru zahrnujícího spinapril, quinapril a enapril a b) stabilizující složku, kterou je donor kyseliny chlorovodíkové zvolený ze souboru zahrnujícího hydrochlorid glycinu, hydrochlorid kyseliny glutamové, hydrochlorid betainu, hydrochlorid alaninu, hydrochlorid valinu, hydrochlorid lysinu, hydrochlorid argininu, hydrochlorid kyseliny aspartové, chlorid železitý, chlorid zinečnatý a chlorid hlinitý, v hmotnostním poměru složka a) a složky b) od 2,5 : 1 do 1 : 7.

CZ 280 184 B6

Stabilizovaný farmaceutický prostředek

Oblast techniky

Tento vynález se týká stabilizovaného farmaceutického prostředku, který obsahuje jako účinnou složku inhibitor ACE a stabilizující složku zvolenou ze souboru zahrnujícího určité donory kyselin.

Dosavadní stav techniky

Je řada farmaceutických prostředků, které trpí problémy nestálosti v důsledku skutečnosti, že účinná látka je citlivá k určitým typům degradace, při kterých se snižuje její zajímavý účinek a v některých případech nastává stav, který je nevhodný z obchodního hlediska. Například některé prostředky obsahující inhibitor ACE (enzym konvergující angiotensin) trpí takovou nevýhodou, protože určité inhibitory ACE se snadno degradují ve farmaceutických dávkových formách. Zvláště k tomu dochází v případě přítomnosti jiných inhibitorů ACE, jako je quinapril, enalapril a spirapril, které se mohou degradovat v dávkových formách na diketopiperazin (produkt vnitřní cyklizace) a dikyselinu (produkt hydrolýzy esteru). Proto z hlediska použitelnosti těchto látek při ošetřování hypertenze řada výzkumných prací byla zaměřena na překonání problému nestálosti prostředků, které obsahují inhibitor ACE.

Evropská patentová přihláška č. 264 888 je zaměřena na stabilizaci farmaceutických prostředků obsahujících inhibitor ACE, které jako stabilizační složku nebo složky používají samotnou kyselinu askorbovou nebo kombinaci kyseliny askorbové s kyselinou fumarovou, kyselinou maleinovou a/nebo kyselinou citronovou.

US pat spis č. 4 743 450 je také zaměřen na stabilizaci farmaceutických prostředků obsahujících inhibitor ACE, které jako stabilizační složku používají kombinaci soli alkalického kovu nebo kovu alkalické zeminy (výhodně uhličitanu hořečnatého) a sacharidu (výhodně mannitolu nebo laktózy).

Ačkoli každý ze shora zmíněných patentů představuje pokus o překonání problémů nestálosti spojených s prostředky, které obsahují inhibitor ACE, stále existuje výrazná potřeba získat prostředky obsahující inhibitor ACE, které projevují zlepšenou stálost, zvláště v přítomnosti vlhkosti. Z tohoto hlediska je přítomný vynález zaměřen na farmaceutické prostředky, zvláště prostředky obsahující inhibitor ACE, které mají zlepšenou stálost.

Podstata vynálezu

Předmětem tohoto vynálezu je stabilizovaný farmaceutický prostředek, který obsahuje

a) jako účinnou složku inhibitor ACE, zvolený ze souboru zahrnujícího spinapril, quinapril a enapril a

b) stabilizující složku, kterou je donor kyseliny chlorovodíkové, zvolený ze souboru zahrnujícího hydrochlorid glycinu,

hydrochlorid kyseliny glutamové, hydrochlorid betainu, hydrochlorid alaninu, hydrochlorid valinu, hydrochlorid lysinu, hydrochlorid argininu, hydrochlorid kyseliny aspartové, chlorid železitý, chlorid zinečnatý a chlorid hlinitý

v hmotnostním poměru složka a) a složky b) od 2,5:1 do 1:7.

Tento vynález se tedy z různých aspektů v širších souvislostech týká

- a) farmaceutického prostředku, který obsahuje účinnou látku náchylnou k degradaci a donor kyseliny chlorovodíkové,
- b) způsobu výroby stabilizovaného farmaceutického prostředku, který spočívá ve zpracování účinné látky náchylné k degradaci s donorem kyseliny chlorovodíkové,
- c) použití donoru kyseliny chlorovodíkové ke stabilizaci účinné látky náchylné k degradaci a/nebo použití donoru kyseliny chlorovodíkové ve funkci stabilizačního činidla při výrobě farmaceutického prostředku obsahujícího účinnou látku náchylnou k degradaci a
- d) způsobu stabilizace farmaceutického prostředku vymezeného shora, který obsahuje účinnou látku náchylnou k degradaci a zahrnuje zpracování stabilizačně účinného množství donoru kyseliny chlorovodíkové do tohoto farmaceutického prostředku.

Farmaceutické prostředky podle tohoto vynálezu mohou mít tyto dále uvedené výhody:

- 1) účinná látka, například inhibitor ACE, se může uchránit před degradací a/nebo
- 2) mohou mít prodloužený skladovací čas za normálních skladovacích podmínek a/nebo
- 3) mohou být méně citlivé na vlhkost a také se může zvýšit stálost při vzrůstu vlhkosti a/nebo
- 4) mohou projevovat menší možnost zbarvení během významného časového období a/nebo
- 5) mohou projevovat menší nestálost, pokud se použijí v přítomnosti barviva.

V porovnání s určitými látkami způsobujícími kyselost, které se dosud používaly jako stabilizátory ve farmaceutických prostředcích, jako je například kyselina citronová, kyselina maleinová, kyselina askorbová a podobně, výhodně se volí donory kyseliny, které uvolňují tékavější kyselinu chlorovodíkovou, a proto způsobují větší difuzi matricí dávkové formy. Ačkoli by při provedení tohoto vynálezu mohly být přítomny libovolné sloučeniny, které uvolňují kyselinu chlorovodíkovou, mezi výhodné donory kyseliny se zahrnují hydrochloridy aminokyselin, jako je hydrochlorid glycinu, hydrochlorid kyseliny glutamové, hydrochlorid betainu, hydrochlorid alaninu, hydrochlorid valinu, hydrochlorid

lysinu, hydrochlorid argininu, hydrochlorid kyseliny aspartové a také chloridy představující Lewisovy kyseliny, jako je chlorid železitý, chlorid zinečnatý a chlorid hlinitý.

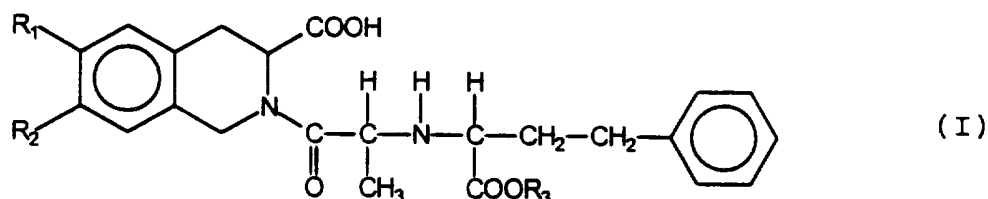
Výhodnějšími donory kyseliny jsou hydrochlorid glycinu, hydrochlorid kyseliny glutamové a hydrochlorid betainu. Obzvláště výhodným donorem kyseliny je hydrochlorid glycinu.

Další výhodné donory kyseliny chlorovodíkové se mohou zvolit například na základě změřeného tlaku par, který je stanoven při uvolňování kyseliny chlorovodíkové. Například takové donory mají podobné vlastnosti, jako výhodné donory kyseliny uvedené shora.

Ačkoliv se obecně donor kyseliny chlorovodíkové může používat v libovolném množství, které zabrání degradaci účinné látky, například inhibitoru ACE, jak je například zjištěno standardním testem pro stanovení stálosti, množství použitého donoru kyseliny chlorovodíkové je výhodně od 1 do 25 %, s výhodou od 1 do 20 %, zvláště výhodně od 1 do 15 %, například od 1 do 10 % nebo od 1 do 5 %, jako například 2 %, vztaženo vždy na celkovou hmotnost farmaceutického prostředku.

Hmotnostní poměr účinné látky k donoru kyseliny chlorovodíkové se může stanovit obvyklým způsobem. Výhodný hmotnostní poměr účinné látky k donoru kyseliny chlorovodíkové je od 2,5:1 do 1:7, výhodně od 2:1 do 1:2.

Při tomto vynálezu se použije zvolená skupina donorů kyseliny chlorovodíkové, jako stabilizátorů farmaceutických prostředků, která se aplikuje na veškeré účinné látky ve farmaceutických prostředcích, jenž jsou upraveny pufrem na nižší hodnotu pH, pro dosažení požadované stálosti. Zvláště zajímavé mohou být pro účinné látky, které jsou ve formě adičních solí s kyselinami, například ve formě hydrochloridu. Vynález byl shledán jako zvláště vhodný, pokud se použije pro farmaceutické prostředky obsahující inhibitor ACE, protože jak je uvedeno shora, řada inhibitoru ACE se lehce degraduje ve farmaceutických dávkových formách. Obecně ve farmaceutických prostředcích obsahujících inhibitor ACE, ve kterých použitý inhibitor ACE je náchylný k tvorbě produktu degradace, diketopiperazinu, by bylo výhodné použití zvolené skupiny donorů kyseliny chlorovodíkové jako stabilizátorů těchto farmaceutických prostředků. Například jedna skupina inhibitoru ACE, pro kterou se dá použít tohoto vynálezu, jsou sloučeniny obecného vzorce I



ve kterém

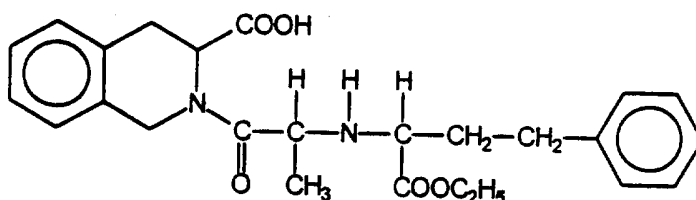
R_1 a R_2 znamenají nezávisle na sobě atom vodíku nebo skupinu vzorce $-OC_nH_{2n+1}$,

kde n představuje číslo od 1 do 5 a

R_3 představuje atom vodíku nebo skupinu vzorce $-C_nH_{2n+1}$,

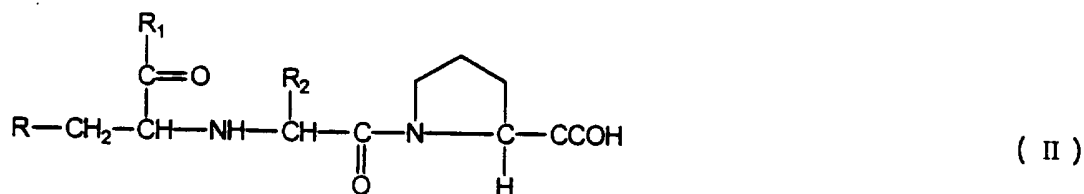
kde n má shora uvedený význam.

Ze sloučenin shora uvedeného obecného vzorce jsou výhodné ty sloučeniny, kde R_1 a R_2 mají stejný význam. Výhodnější sloučeniny ze sloučenin shora uvedeného vzorce jsou sloučeniny, kde R_1 a R_2 znamenají vždy atom vodíku nebo methoxyskupinu a R_3 představuje atom vodíku nebo methylovou skupinu. Nejvýhodnější sloučeninou ze sloučenin obecného vzorce uvedeného svrchu je quinapril vzorce



Všechny shora uvedené sloučeniny jsou známé látky a byly již dříve popsány, například v US patentu č. 4 344 949. Kromě toho jsou v tomto patentovém spisu uvedeny možnosti použití těchto sloučenin při ošetřování hypertenze, stejně jako způsoby výroby těchto sloučenin.

Jiná skupina inhibitorů ACE, na kterou by se dal aplikovat tento vynález, jsou sloučeniny obecného vzorce II



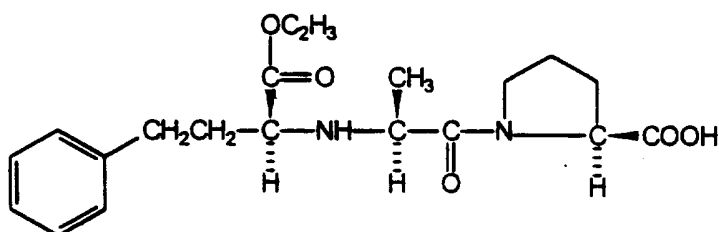
ve kterém

R znamená alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, benzylovou skupinu, benzylthioskupinu, benzyloxyskupinu, fenylthioskupinu nebo fenyloxyskupinu,

R_1 znamená hydroxyskupinu nebo alkoxyskupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku a

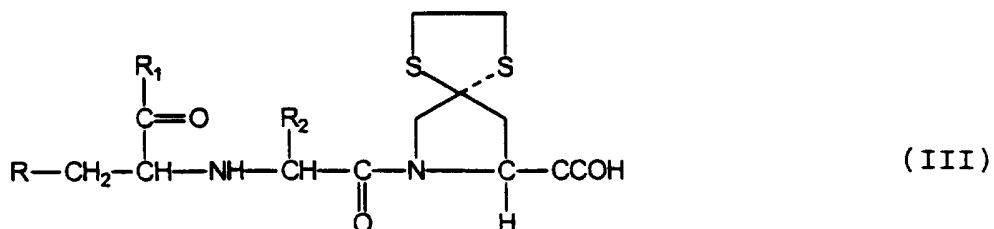
R_2 představuje atom vodíku, alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku nebo aminoalkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku.

Výhodné sloučeniny shora uvedeného obecného vzorce jsou sloučeniny, kde R představuje benzylovou skupinu, R_1 znamená alkoxyskupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku a R_2 představuje atom vodíku, methylovou skupinu nebo aminobutylovou skupinu. Výhodnější sloučeniny shora uvedeného obecného vzorce jsou sloučeniny, kde R představuje benzylovou skupinu, R_1 znamená alkoxy- skupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku a R_2 představuje atom vodíku nebo methylovou skupinu. Také tak výhodnější jsou slouče- niny shora uvedeného obecného vzorce, kde R představuje benzylo- vou skupinu, R_1 znamená ethoxyskupinu a R_2 znamená methylovou skupinu. Nejvýhodnější sloučeninou svrchu uvedeného obecného vzorce je enalapril vzorce



Všechny shora uvedené sloučeniny obecného vzorce II jsou známé látky, které byly již popsány například v evropském patentu č. 12 401. Kromě toho je v tomto evropském patentu popsána mož- nost použití těchto sloučenin k ošetřování hypertenze, stejně jako způsoby výroby těchto sloučenin.

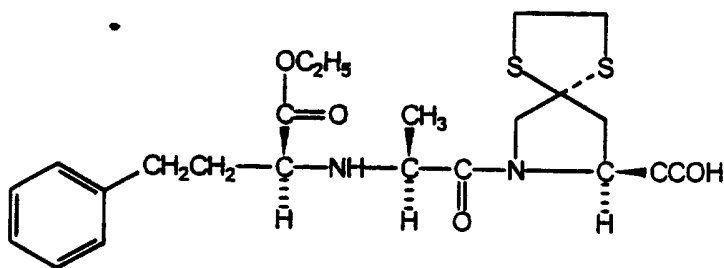
Zvláště výhodnou skupinou inhibitorů ACE, na kterou se dá aplikovat tento vynález, jsou sloučeniny obecného vzorce III



ve kterém

R, R_1 a R_2 mají významy, které jsou uvedeny shora v souvislosti se sloučeninami obecného vzorce II.

Nejvýhodnější sloučeninou ze sloučenin shora uvedeného obecného vzorce je spirapril vzorce



Všechny sloučeniny obecného vzorce III uvedeného shora, jsou známé sloučeniny, které již byly popsány například v US patentu č. 4 470 972. Kromě toho je v citovaném patentu popsána možnost použití této sloučeniny při ošetřování hypertenze, stejně jako způsoby výroby této sloučeniny.

Mělo by se poznamenat, že všechny sloučeniny obecného vzorce I, II a III tvoří soli s různými anorganickými a organickými kyselinami a bázemi. Tyto soli se mohou vyrábět obvyklými způsoby. Je proto třeba rozumět, že všechny takové soli by také byly vhodné pro použití se zvolenou skupinou donorů kyseliny chlorovodíkové, jako se stabilizátory podle tohoto vynálezu.

Množství účinné látky, například inhibitoru ACE, ve farmaceutických prostředcích podle tohoto vynálezu je od 0,5 do 50 %, s výhodou od 0,75 do 25 %, například od 1 do 25 %, zvláště výhodně od 0,75 do 20 %, jako například od 1 do 20 %, nejvýhodněji od 0,75 do 15 %, například od 1 do 15 %, vztaženo vždy na celkovou hmotnost farmaceutického prostředku.

Jak je uvedeno shora, všechny sloučeniny obecného vzorce I, II a III jsou známé sloučeniny a jsou vhodné v denních dávkách, ve kterých se tyto sloučeniny obvykle používají. Stejně tak jsou běžné jednotkové dávky těchto sloučenin dobře popsány v literatuře.

I když farmaceutické prostředky mohou být v libovolné formě, výhodná je forma tuhá, přičemž zvláště výhodná je forma tablet, kapslí a kaplet.

Kromě účinných látek, například inhibitoru ACE a stabilizačních složek, například hydrochloridu glycerinu, farmaceutické prostředky podle tohoto vynálezu obvykle obsahují farmaceuticky přijatelnou nosnou látku. Obecně jde o sloučeniny, které neobsahují skupiny, jež by významně narušovaly buď účinnou látku, nebo stabilizační složku. Zvláště vhodné jsou například cukry, jako je laktóza, sacharóza, mannitol a sorbitol, škroby, jako je kukuřičný škrob a tapiokový škrob, celulóza a její deriváty, jako je natriumkarboxymethylcelulóza, ethylcelulóza a methylcelulóza, fosforečnany vápenaté, jako je hydrogenfosforečnan vápenatý, síran sodný a polyvinylalkohol. Takové typy sloučenin jsou obecně přítomny v množství od 5 do 90 %, s výhodou od 10 do 80 %, vztaženo na celkovou hmotnost farmaceutického prostředku.

Stabilizované prostředky podle tohoto vynálezu mohou také obsahovat případné složky, které se obvykle používají ve farmaceutických prostředcích a jejichž jedinou charakteristickou vlastností je, že musí být snášitelné s vybranou skupinou donorů kyseliny chlorovodíkové, aby nebyla nepříznivě ovlivněna jejich stabilizační funkce. Mezi obvyklé, popřípadě přítomné složky se zahrnují kluzné látky, například mastek, stearáty kovů alkalických zemin, jako je hořečnatá sůl kyseliny stearové a vápenatá sůl kyseliny stearové a dále hydrogenované rostlinné oleje, jako je hydrogenovaný olej ze semen bavlníku, pojiva, jako je poly(vinylpyrrolidon) (povidon) a želatina a látky napomáhající rozpadu, jako je mikrokrytalická celulóza, zesíťovaný poly(vinylpyrrolidon) a kyselina alginová. Dalšími případnými složkami jsou plniva, látky zachycující vodu, pufry, ochranná činidla, antioxidační činidla, barviva a ochucovadla. Celkové množství případných složek ve stabilizovaných prostředcích podle tohoto vynálezu není rozhodující. Obvykle celkové množství případných složek je ve shodě s množstvím účinné látky, stabilizátoru a farmaceuticky přijatelné nosné látky, to znamená, že celkové množství je ekvivalentní se zbytkem farmaceutických prostředků.

Stabilizované prostředky podle tohoto vynálezu se mohou připravovat jakýmkoli obvykle používaným technickým způsobem, jako je způsob granulace za mokra. Technický postup se s výhodou volí tak, aby zajistil homogenní distribuci účinné látky a také homogenní distribuci donoru kyseliny chlorovodíkové na částicích nebo mezi částicemi účinné látky. Obvykle se donor kyseliny chlorovodíkové distribuuje v kapalné formě, přičemž například jako kapalina pro granulaci se používá vodný roztok.

Příklady jiných účinných látek, které přicházejí v úvahu pro zahrnutí do prostředků, jsou sloučeniny s obsahem zbytku vzorce $-NH-CH-CO-N-C-COOH$ v obecných vzorcích I, II a III uvedených shora, jako je například dikyselinová forma spiraprilu, to znamená spiraprilát. Mezi takové sloučeniny se zahrnuje ramipril, perindopril, indolapril, lisinopril, alacepril, trandolapril, benazapril, libenzapril, delapril a cilazapril.

Příklady provedení vynálezu

Dále uvedené příklady jsou uvedeny toliko k ilustrativním účelům a žádným způsobem nejsou zamýšleny jako omezení rozsahu tohoto vynálezu.

Příklad 1

Dále se popisují stabilizované prostředky podle tohoto vynálezu ve formě bílých tablet.

Složka	Množství (mg)	
	A	B
hydrochlorid quinaprilu	40,0	-
hydrochlorid enalaprilu	-	40,0
hydrochlorid glycinu	40,0	40,0
laktóza	277,5	277,5
kukuřičný škrob	25,0	25,0
mastek	15,0	15,0
hořečnatá sůl kyseliny stearové	2,5	2,5
c e l k e m	400,0	400,0

Příklad 2

Dále popsané prostředky A až D představují stabilizované prostředky podle tohoto vynálezu, které jsou ve formě bílých tablet, zatímco prostředek E neobsahuje stabilizátor podle tohoto vynálezu.

Složka	Množství (mg)				
	A	B	C	D	E
hydrochlorid spiraprilu	3,06	3,06	3,06	3,06	3,19
laktóza, NF	99,94	94,74	99,94	94,74	80,21
škrob, NF	19,50	19,50	19,50	19,50	12,00
povidon, USP	2,60	2,60	2,60	2,60	2,00
hydrochlorid glycerinu	-	-	2,60	2,60	-
hydrochlorid kyseliny glutamové	2,60	2,60	-	-	-
silikagel, NF	-	5,20	-	5,20	1,90
koloidní oxid křemičitý, NF	1,30	1,30	1,30	1,30	0,10
stearát kyseliny křemičité, NF	1,00	1,00	1,00	1,00	0,60
c e l k e m	130,00	130,00	130,00	130,00	100,00

Příklad 3

Při prokazování účinnosti stabilizátorů podle tohoto vynálezu proti dodatečné vlhkosti se dosáhlo dále uvedených výsledků. Prostředky z příkladů 2A až 2D skladovaly po dobu 3 měsíců za teploty 30 °C a relativní vlhkosti 75 %.

	*stanoveno	% diketosloučenina	dikyselina
příklad 2A	99,6	0,0	0,1
příklad 2B	100,0	0,0	0,2
příklad 2C	99,6	0,0	0,1
příklad 2D	99,9	0,0	0,2

* procento z původního obsahu hydrochloridu spiraprilu

Příklad 4

Při prokazování účinnosti stabilizátorů podle tohoto vynálezu proti vzrůstu teploty se dosáhlo dále uvedených výsledků. Prostředky z příkladů 2A a 2C se skladovaly za teploty 50 °C po proměnné časové období. Pro porovnání jsou dále uvedeny výsledky, jaké se dosáhly při skladování prostředku z příkladu 2E za teploty 50 °C po dobu tří měsíců.

	čas (měsíce)	*stanoveno	% diketosloučenina	dikyselina
příklad 2A	1	99,0	0,2	0,1
	2	100,8	0,6	0,3
	3	99,1	0,9	0,3

příklad 2C	1	100,3	0,1	0,2
	2	101,3	0,8	0,2
	3	98,4	1,0	0,3
příklad 2E	3	91,2	7,3	0,4

* procento z původního obsahu hydrochloridu spiraprilu

Příklad 5

Dále uvedené prostředky A, B a D představují stabilizované prostředky podle tohoto vynálezu, které jsou ve formě zbarvených tablet, zatímco prostředek C obsahuje kyselinu maleinovou, jako látku zajišťující dosažení kyselosti podle dosavadního stavu techniky.

Složka	Množství (mg)			
	A	B	C	D
hydrochlorid spiraprilu	3,06	3,06	3,06	6
laktóza, NF	96,94	96,94	96,94	99,77
škrob, NF	19,50	19,50	19,50	22,50
povidon, USP	2,60	2,60	2,60	3,0
kyselina alginová	-	-	-	13,0
hydrochlorid glycinu	2,60	-	-	3,0
hydrochlorid kyseliny glutamové	-	2,60	-	-
kyselina maleinová	-	-	2,60	-
karmín	3,00	3,00	3,00	-
železitá červen	-	-	-	0,03
koloidní oxid křemičitý, NF	1,30	1,30	1,03	1,5
hořečnatá sůl kyseliny stearové, NF	1,00	1,00	1,00	1,2
c e l k e m	130,00	130,00	130,00	150,00

Charakteristický způsob výroby

Vsádka pro 1,6 milionů tablet z příkladu 5D se připraví takto:

- 4,8 kg hydrochloridu spiraprilu, 79,576 kg laktózy, 18 kg škrobu a 2,4 kg povidonu se odděleně prosije (obvykle sítím s velikostí ok 1 600 μm) a smíchá dohromady v rychloběžném mísiči.
- 0,024 kg železité červeně a 0,24 kg laktózy se smíchá dohromady, prosije a přidá ke směsi získané ve stupni a).
- 2,4 kg hydrochloridu glycinu ve 13,40 kg demineralizované vody se přičerpá ke směsi získané ve stupni b), míchá a hněte, dokud se nedosáhne hmoty vhodné pro granulaci. Granulát se suší v sušičce s fluidním lóžem za teploty 60 °C, například dokud se nedosáhne ztráty při sušení zhruba 2,1 % a potom se protluče sítím (obvykle s velikostí ok 1 000 μm). Dostane se vsádka o hmotnosti 107,44 kg.

- d) Stupni popsanými pod a), b) a c) se připraví druhá vsádka o hmotnosti 107,44 kg a obě vsádky se spojí. Jejich celková hmotnost činí 214,88 kg.
- e) V jiné nádobě se dohromady smíchá 20,8 kg kyseliny alginové a 2,4 kg koloidního oxidu křemičitého a získaná směs se prosije sítím (obvykle s velikostí ok 1000 μm) a sítuje s takřka veškerým granulátem získaným ve stupni d).
- f) 1,92 kg hořečnaté soli kyseliny stearové a zbývající část granulátu získaného ve stupni d) se smíchají dohromady, prosijí (obvykle sítím s velikostí ok 1 000 μm) a spojí se směsí získanou ve stupni e). Dostane se 240 kg tabletovací směsi, která se slisuje do formy tablet.

Příklad 6

Při prokazování účinnosti stabilizátorů podle tohoto vynálezu proti zvýšené teplotě v přítomnosti barviv se dosáhlo dále uvedených výsledků. Zbarvené prostředky z příkladů 5A a 5B se skladovaly za teploty 50 °C po dobu tří měsíců.

	*stanoveno	% diketosloučenina	dikyselina
příklad 5A	96,3	2,7	**
příklad 5B	96,0	1,8	**

* procento z původního obsahu hydrochloridu spiraprilu
 ** rušivý vliv barviva

Příklad 7

Při prokazování předností farmaceutických prostředků podle tohoto vynálezu se dosáhlo dále uvedených výsledků. Prostředky z příkladů 5A a 5C se skladovaly za teploty 50 °C po proměnné časové období.

	čas (měsíce)	*stanoveno	% diketosloučenina	dikyselina
příklad 5A	1	98,4	1,1	1
	2	15,2	3,1	2
	3	96,3	2,7	2
příklad 5C	1	91,6	5,1	1
	2	89,2	14,8	2
	3	84,6	10,0	2

* procento z původního obsahu hydrochloridu spiraprilu
 ** rušivý vliv barviva

Příklad 8

Dále popsané prostředky A až D představují stabilizované prostředky podle tohoto vynálezu ve formě bílých tablet, zatímco prostředek E neobsahuje stabilizátor podle tohoto vynálezu.

Složka	Množství (mg)				
	A	B	C	D	E
hydrochlorid spiraprilu	3,0	3,3	3,3	3,3	3,3
laktóza, NF	360,0	360,0	360,0	360,0	360,0
hydrochlorid glycinu	20,0	-	-	-	-
chlorid železitý	-	20,0	-	-	-
hydrochlorid betainu	-	-	20,0	-	-
hydrochlorid kyseliny glutamové	-	-	-	20,0	-
koloidní oxid křemičitý, NF	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
kyselina stearová, NF	16,0	16,0	16,0	16,0	16,0
c e l k e m	400,3	400,3	400,3	400,3	380,3

Příklad 9

Při prokazování účinnosti farmaceutických prostředků podle tohoto vynálezu proti zvýšené teplotě a dodatkové vlhkosti bylo dosaženo dále uvedených výsledků. Prostředky z příkladů 8A až 8D se skladovaly po dobu 72 hodin. Pro srovnání jsou dále uvedeny výsledky, které se dosáhly, když se prostředek z příkladu 8E skladoval za stejných podmínek po dobu 72 hodin.

	teplota (°C)	% vody	*stanoveno %	diketosloučenina	dikyselina
příklad 8A	0	0	94	0,1	0,10
	65	0	91	0,6	0,05
	65	5	-	-	-
	65	10	92	0,7	0,10
příklad 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
příklad 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
příklad 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
příklad 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

Příklad 10

Při prokazování prodlouženého skladovacího času stabilizovaného prostředku podle tohoto vynálezu se dostaly dále uvedené výsledky. Prostředek z příkladu 5A se skladoval po prodloužené časové období za různých podmínek.

Časové období (měsíce)	30 °C		40 °C		50 °C		30 °C/ /rel. vlh. 75 %	
	DK	DA	DK	DA	DK	DA	DK	DA
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	-	-	-	-
24	1,5	0,2	-	-	-	-	-	-

DK = diketopiperazin

DA = dikyselina

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Stabilizovaný farmaceutický prostředek, obsahující jako účinnou složku inhibitor ACE, v y z n a ě u j í c í s e t í m, že obsahuje
 - a) jako účinnou složku inhibitor ACE, zvolený ze souboru zahrnujícího spinapril, quinapril a enapril a
 - b) stabilizující složku, kterou je donor kyseliny chlorovodíkové, zvolený ze souboru zahrnujícího hydrochlorid glycinu, hydrochlorid kyseliny glutamové, hydrochlorid betainu, hydrochlorid alaninu, hydrochlorid valinu, hydrochlorid lysinu, hydrochlorid argininu, hydrochlorid kyseliny asparťové, chlorid železitý, chlorid zinečnatý a chlorid hliníkový,

v hmotnostním poměru složka a) a složky b) od 2,5:1 do 1:7.
2. Stabilizovaný farmaceutický prostředek podle nároku 1, v y z n a ě u j í c í s e t í m, že donorem kyseliny chlorovodíkové je hydrochlorid glycinu.
3. Stabilizovaný farmaceutický prostředek podle nároků 1 a 2, v y z n a ě u j í c í s e t í m, že donor kyseliny chlorovodíkové je přítomen v množství od 1 do 25 %, vztaženo na celkovou hmotnost prostředku.

Konec dokumentu
