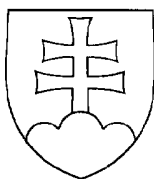


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) **SK**



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

278 563

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.⁶ :

A 61K 45/08

- (21) Číslo prihlášky: 2309-91
(22) Dátum podania: 23.07.91
(31) Číslo prioritnej prihlášky: 557 234
(32) Dátum priority: 25.07.90
(33) Krajina priority: US
(40) Dátum zverejnenia: 15.04.92
(45) Dátum zverejnenia udelenia vo Vestníku: 08.10.97
(86) Číslo PCT:

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

(72) Pôvodca vynálezu: ROSS BRUCE ALLAN, Fredon, NJ, US;
VIVILECCHIA RICHARD VICTOR, Rockaway, NJ, US;

(54) Názov vynálezu: **Stabilizovaný farmaceutický prostriedok**

(57) Anotácia:
Stabilizovaný farmaceutický prostriedok obsahuje: a) ako účinnú látku inhibítor ACE zvolený zo súboru zahŕňajúceho spinapril, quinapril a enalapril a b) stabilizujúcu zložku, ktorou je donor kyseliny chlorovodíkovej zvolený zo súboru zahŕňajúceho hydrochlorid glycínu, hydrochlorid kyseliny glutámovej, hydrochlorid betaínu, hydrochlorid alanínu, hydrochlorid valínu, hydrochlorid lyzínu, hydrochlorid arginínu, hydrochlorid kyseliny aspartovej, chlorid železitý, chlorid zinočnatý a chlorid hlinitý, v hmotnostnom pomere zložka a) a zložky b) od 2,5 : 1 do 1 : 7.

Oblasť techniky

Tento vynález sa týka stabilizovaného farmaceutického prostriedku, ktorý obsahuje ako účinnú zložku inhibítor ACE a stabilizujúcu zložku vybranú zo súboru zahŕňajúceho určité donory kyselín.

Doterajší stav techniky

Je rad farmaceutických prostriedkov, ktoré sú nestále v dôsledku skutočnosti, že účinná látka je citlivá na určité typy degradácie, pri ktorých sa znižuje jej zaujímavý účinok a v niektorých prípadoch nastáva stav, ktorý je nevhodný z obchodného hľadiska. Napríklad niektoré prostriedky obsahujúce inhibítor ACE (enzým konvergujúci angiotenzín) majú nevýhodu, pretože určité inhibítory ACE sa ľahko degradujú vo farmaceutických dávkových formách. Obzvlášť k tomu prichádza v prípade prítomnosti iných inhibítorov ACE, ako je quinapril, enalapril a spirapril, ktoré sa môžu degradovať v dávkových formách na diketopiperazín (produkt vnútornej cyklizácie) a dikyselínu (produkt hydrolyzy estery). Preto z hľadiska použiteľnosti týchto látok pri ošetrovaní hypertenzie veľa výskumných prác bolo zameraných na prekonanie problému nestálosti prostriedkov, ktoré obsahujú inhibítor ACE.

Európska patentová prihláška č. 264 888 je zameraná na stabilizáciu farmaceutických prostriedkov obsahujúcich inhibítor ACE, ktoré ako stabilizačnú zložku alebo zložky používajú samostatnú kyselinu askorbovú alebo kombináciu kyseliny askorbovej s kyselinou fumarovou, kyselinou maleinovou a/alebo kyselinou citrónovou.

US pat. spis č. 4 743 450 je tiež zameraný na stabilizáciu farmaceutických prostriedkov obsahujúcich inhibítor ACE, ktoré ako stabilizačnú zložku používajú kombináciu soli alkalického kovu alebo kovu alkalickéj zeminy (výhodne uhličitanu horečnatého) a sacharidu (výhodne manitolu alebo laktózy).

Aj keď každý zo spomenutých patentov predstavuje pokus o prekonanie problémov nestálosti spojených s prostriedkami, ktoré obsahujú inhibítor ACE, stále existuje výrazná potreba získať prostriedky obsahujúce inhibítor ACE, ktoré prejavujú zlepšenú stálosť, obzvlášť v prítomnosti vlhkosti. Z tohto hľadiska je predmetný vynález zameraný na farmaceutické prostriedky, obzvlášť prostriedky obsahujúce inhibítor ACE, ktoré majú zlepšenú stálosť.

Podstata vynálezu

Predmetom tohto vynálezu je stabilizovaný farmaceutický prostriedok, ktorý obsahuje

- ako účinnú zložku inhibítor ACE, vybraný zo súboru zahŕňajúceho spinapril, quinapril a enapril a
 - stabilizujúcu zložku, ktorou je donor kyseliny chlorovodíkovej, vybraný zo súboru zahŕňajúceho hydrochlorid glycínu, hydrochlorid kyseliny glutámovej, hydrochlorid betaínu, hydrochlorid alanínu, hydrochlorid valínu, hydrochlorid lyzínu, hydrochlorid arginínu, hydrochlorid kyseliny aspartovej, chlorid železitý, chlorid zinočnatý a chlorid hlinitý
- v hmotnostnom pomere zložka a) a zložky b) od 2,5:1 do 1:7.

Tento vynález sa teda z rôznych aspektov v širších

súvislostiach týka

- farmaceutického prostriedku, ktorý obsahuje účinnú látku náchylnú na degradáciu a donor kyseliny chlorovodíkovej,
 - spôsobu výroby stabilizovaného farmaceutického prostriedku, ktorý spočíva v spracovaní účinnej látky náchylnej k degradácii s donorm kyseliny chlorovodíkovej,
 - použitia donoru kyseliny chlorovodíkovej na stabilizáciu účinnej látky náchylnej na degradáciu a/alebo použitia donoru kyseliny chlorovodíkovej vo funkcii stabilizačného činidla pri výrobe farmaceutického prostriedku obsahujúceho účinnú látku náchylnú na degradáciu a
 - spôsobu stabilizácie farmaceutického prostriedku už vymedzeného, ktorý obsahuje účinnú látku náchylnú na degradáciu a zahŕňa zapracovanie stabilizačného množstva donoru kyseliny chlorovodíkovej do tohto farmaceutického prostriedku.
- Farmaceutické prostriedky podľa tohto vynálezu môžu mať tieto ďalej uvedené výhody:
- účinná látka, napríklad inhibítor ACE, sa môže uchrániť pred degradáciou a/alebo
 - môžu mať predĺžený skladovací čas pri normálnych skladovacích podmienkach a/alebo
 - môžu byť menej citlivé na vlhkosť a tiež sa môže zvýšiť stálosť pri vzraste vlhkosti a/alebo
 - môžu prejavovať menšiu možnosť sfarbenia počas významného časového obdobia a/alebo
 - môžu prejavovať menšiu nestálosť, pokiaľ sa použijú v prítomnosti farbiva.

V porovnaní s určitými látkami spôsobujúcimi kyslosť, ktoré sa doposiaľ používali ako stabilizátory vo farmaceutických prostriedkoch, ako je napríklad kyselina citrónová, kyselina maleinová, kyselina askorbová a podobne, výhodne sa vyberajú donory kyseliny, ktoré uvoľňujú prchavejšiu kyselinu chlorovodíkovú, a preto spôsobujú väčšiu difúziu matricou dávkovej formy. Aj keď by pri uskutočnení tohto vynálezu mohli byť prítomné ľubovoľné zlúčeniny, ktoré uvoľňujú kyselinu chlorovodíkovú, medzi výhodné donory kyseliny sa zahŕňajú hydrochloridy aminokyselín, ako je hydrochlorid glycínu, hydrochlorid kyseliny glutámovej, hydrochlorid betaínu, hydrochlorid alanínu, hydrochlorid valínu, hydrochlorid lyzínu, hydrochlorid arginínu, hydrochlorid kyseliny aspartovej a tiež chloridy predstavujúce Lewisove kyseliny, ako je chlorid železitý, chlorid zinočnatý a chlorid hlinitý.

Výhodnejšími donormi kyseliny sú chlorid glycínu, hydrochlorid kyseliny glutámovej a hydrochlorid betaínu. Obzvlášť výhodným donorm kyseliny je hydrochlorid glycínu.

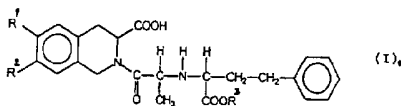
Ďalšie výhodné donory kyseliny chlorovodíkovej sa môžu vybrať napríklad na základe zmeraného tlaku pár, ktorý je stanovený pri uvoľňovaní kyseliny chlorovodíkovej. Napríklad také donory majú podobné vlastnosti, ako výhodné donory uvedenej kyseliny.

Aj keď sa všeobecne donor kyseliny chlorovodíkovej môže používať v ľubovoľnom množstve, ktoré zabraňuje degradácii účinnej látky, napríklad inhibítoru ACE, ako je napríklad zistené štandardným testom na stanovenie stálosti, množstvo použitého donoru kyseliny chlorovodíkovej je výhodne od 1 do 25 %, výhodne od 1 do 20 %, obzvlášť výhodne od 1 do 15 %, napríklad od 1 do 10 % alebo od 1 do 5 %, ako napríklad 2 %, vzťahujúce sa vždy na celkovú hmotnosť farma-

ceutického prostriedku.

Hmotnostný pomer účinnej látky k donoru kyseliny chlorovodíkovej sa môže stanoviť zvyčajným spôsobom. Výhodný hmotnostný pomer účinnej látky k donoru kyseliny chlorovodíkovej je od 2,5:1 do 1:7, výhodne od 2:1 do 1:2.

Pri tomto vynáleze sa použije vybraná skupina donorov kyseliny chlorovodíkovej ako stabilizátorov farmaceutických prostriedkov, ktorá sa aplikuje na akékoľvek účinné látky vo farmaceutických prostriedkoch, ktoré sú upravené pufrom na nižšiu hodnotu pH, na dosiahnutie požadovanej stálosti. Obzvlášť zaujímavé môžu byť pre účinné látky, ktoré sú vo forme adičných solí s kyselinami, napríklad vo forme hydrochloridu. Ukázalo sa, že vynález je zvlášť vhodný, pokiaľ sa použije na farmaceutické prostriedky obsahujúce inhibítory ACE, pretože rad inhibítorov ACE sa ľahko degraduje vo farmaceutických dávkových formách. Všeobecne vo farmaceutických prostriedkoch obsahujúcich inhibítory ACE, v ktorých použitý inhibítory ACE je náchylný k tvorbe produktu degradácie, diketopiperazínu, by bolo výhodné použitie vybranej skupiny donorov kyseliny chlorovodíkovej ako stabilizátorov týchto farmaceutických prostriedkov. Napríklad jedna skupina inhibítora ACE, pre ktorú sa dá použiť tento vynález, sú zlúčeniny všeobecného vzorca (I)



v ktorom

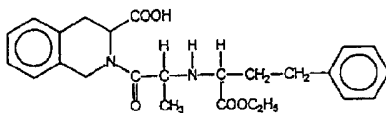
R^1 a R^2 znamenajú nezávisle od seba atóm vodíka alebo skupinu vzorca $-OC_nH_{2n+1}$

kde n predstavuje číslo od 1 do 5 a

R^3 predstavuje atóm vodíka alebo skupinu vzorca $-C_nH_{2n+1}$

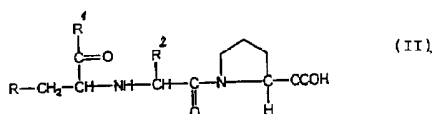
kde n má uvedený význam.

Zo zlúčenín uvedeného všeobecného vzorca sú výhodné tie zlúčeniny, kde R^1 a R^2 majú rovnaký význam. Výhodnejšie zlúčeniny zo zlúčenín uvedeného vzorca sú zlúčeniny, kde R^1 a R^2 znamenajú vždy atóm vodíka alebo metoxyskupinu a R^3 predstavuje atóm vodíka alebo metylóvu skupinu. Najvýhodnejšou zlúčeninou zo zlúčenín všeobecného vzorca (I), je quinapril vzorca



Všetky uvedené zlúčeniny sú známe látky a boli už skôr opísané, napríklad v US patente č. 4 344 949. Okrem toho sú v tomto patentovom spise uvedené možnosti použitia týchto zlúčenín pri ošetrovaní hypertenzie, rovnako ako spôsoby výroby týchto zlúčenín.

Iná skupina inhibítorov ACE, na ktorú by sa dal aplikovať tento vynález, sú zlúčeniny všeobecného vzorca (II)



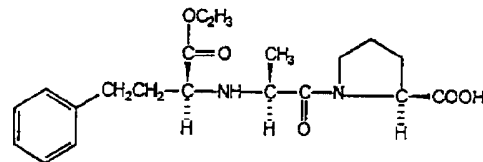
v ktorom

R znamená alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 6 atómov uhlíka, benzylovú skupinu, bezyltioskupinu, benzyloxyskupinu, fenyltioskupinu alebo fenoxyskupinu,

R^1 znamená hydroxyskupinu alebo alkoxyskupinu obsahujúcu 1 až 6 atómov uhlíka a

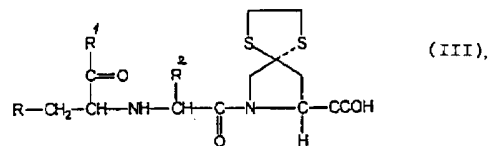
R^2 predstavuje atóm vodíka, alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 6 atómov uhlíka alebo aminoalkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 6 atómov uhlíka.

Výhodné zlúčeniny uvedeného všeobecného vzorca sú zlúčeniny, kde R predstavuje benzylovú skupinu, R^1 znamená alkoxyskupinu obsahujúcu 1 až 6 atómov uhlíka a R^2 predstavuje atóm vodíka, metylóvu skupinu alebo aminobutylovú skupinu. Výhodnejšie zlúčeniny uvedeného všeobecného vzorca sú zlúčeniny, kde R predstavuje benzylovú skupinu, R^1 znamená alkoxyskupinu obsahujúcu 1 až 4 atómy uhlíka a R^2 predstavuje atóm vodíka alebo metylóvu skupinu. Výhodnejšie sú zlúčeniny uvedeného všeobecného vzorca, kde R predstavuje benzylovú skupinu, R^1 znamená etoxyskupinu a R^2 znamená metylóvu skupinu. Najvýhodnejšou zlúčeninou uvedeného všeobecného vzorca je enalapril vzorca



Všetky uvedené zlúčeniny všeobecného vzorca (II) sú známe látky, ktoré boli už opísané napríklad v európskom patente č. 12 401. Okrem toho je v tomto európskom patente opísaná možnosť použitia týchto zlúčenín na ošetrovanie hypertenzie, rovnako ako spôsoby výroby týchto zlúčenín.

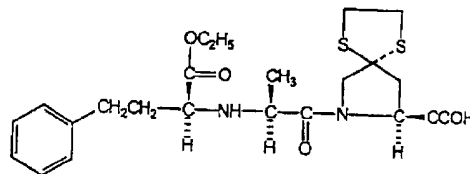
Obzvlášť výhodnou skupinou inhibítorov ACE, na ktorú sa dá aplikovať tento vynález, sú zlúčeniny všeobecného vzorca (III)



v ktorom

R, R^1 a R^2 majú významy, ktoré sú uvedené v súvislosti so zlúčeninami všeobecného vzorca (II).

Najvýhodnejšou zlúčeninou zo zlúčenín uvedeného všeobecného vzorca je spirapril vzorca



Všetky zlúčeniny všeobecného vzorca (III), sú známe zlúčeniny, ktoré už boli opísané napríklad v

US patente č. 4 470 972. Okrem toho je v citovanom patente opísaná možnosť použitia tejto zlúčeniny pri ošetrovaní hypertenzie, rovnako ako spôsoby výroby tejto zlúčeniny.

Malo by sa uviesť, že všetky zlúčeniny všeobecného vzorca (I), (II) a (III) tvoria soli s rôznymi anorganickými a organickými kyselinami a zásadami. Tieto soli sa môžu vyrábať zvyčajnými spôsobmi. Preto všetky takéto soli by tiež boli vhodné na použitie so zvolenou skupinou donorov kyseliny chlorovodíkovej, ako so stabilizátormi podľa tohto vynálezu.

Množstvo účinnej látky, napríklad inhibítora ACE, vo farmaceutických prostriedkoch podľa tohto vynálezu je od 0,5 do 50 %, výhodne od 0,75 do 25 %, napríklad od 1 do 25 %, obzvlášť výhodne od 0,75 do 20 %, ako napríklad od 1 do 20 %, najvýhodnejšie od 0,75 do 15 %, napríklad od 1 do 15 %, vzťahujúce sa vždy na celkovú hmotnosť farmaceutického prostriedku.

Ako je uvedené, všetky zlúčeniny všeobecného vzorca (I), (II) a (III) sú známe zlúčeniny a sú vhodné v denných dávkach, v ktorých sa tieto zlúčeniny zvyčajne používajú. Rovnako tak sú bežné jednotkové dávky týchto zlúčenín dobre opísané v literatúre.

Aj keď farmaceutické prostriedky môžu byť v ľubovoľnej forme, výhodná je forma tuhá, pričom zvlášť výhodná je forma tabliet a kapsúl.

Okrem účinných látok, napríklad inhibítora ACE a stabilizačných zložiek, napríklad hydrochloridu glycerínu, farmaceutické prostriedky podľa tohto vynálezu zvyčajne obsahujú farmaceuticky prijateľnú nosnú látku. Všeobecne ide o zlúčeniny, ktoré neobsahujú skupiny, ktoré by významne narušali buď účinnú látku, alebo stabilizačnú zložku. Obzvlášť vhodné sú napríklad cukry, ako je laktóza, sacharóza, manitol a sorbitol, škroby, ako je kukuričný škrob a tapiokový škrob, celulóza a jej deriváty, ako je natriumkarboxymetylcelulóza, etylcelulóza a metylcelulóza, fosforečnany vápenaté, ako je hydrogénfosforečnan vápenatý, síran sodný a polyvinylalkohol. Takéto typy zlúčenín sú všeobecne prítomné v množstve od 5 do 90 %, výhodne od 10 do 80 %, vzťahujúce sa na celkovú hmotnosť farmaceutického prostriedku.

Stabilizované prostriedky podľa tohto vynálezu môžu tiež obsahovať prípadné zložky, ktoré sa zvyčajne používajú vo farmaceutických prostriedkoch a ktorých jedinou charakteristickou vlastnosťou je, že musia byť znášateľné s vybranou skupinou donorov kyseliny chlorovodíkovej, aby nebola nepriaznivo ovplyvnená ich stabilizačná funkcia. Medzi zvyčajné, prípadne prítomné zložky sa zahŕňajú klzné látky, napríklad mastenec, stearáty kovov alkalických zemín, ako je horečnatá soľ kyseliny stearovej a vápenatá soľ kyseliny stearovej a ďalej hydrogenované rastlinné oleje, ako je hydrogenovaný olej zo semien bavlníka, spojivá, ako je poly(vinylpyrrolidon) (polyvidon) a želatína a látky napomáhajúce rozpadu, ako je mikrokryštalická celulóza, zosieťovaný poly(vinylpyrrolidon) a kyselina algínová. Ďalšími prípadnými zložkami sú plnivá, látky zachytávajúce vodu, pufre, ochranné činidlá, antioxidačné činidlá, farbivá a chuťové korigenty. Celkové množstvo prípadných zložiek v stabilizovaných prostriedkoch podľa tohto vynálezu nie je rozhodujúce. Zvyčajne celkové množstvo prípadných zložiek je v zhode s množstvom účinnej látky, stabilizátora a farmaceuticky prijateľnej nosnej látky, to znamená, že celkové množstvo je ekvivalentné so zvyškom farmaceutických prostriedkov.

Stabilizované prostriedky podľa tohto vynálezu sa

5 môžu pripravovať akýmkoľvek zvyčajne používaným technickým spôsobom, ako je spôsob granulácie za mokra. Technický postup sa výhodne volí tak, aby zaisťoval homogénnu distribúciu účinnej látky a tiež homogénnu distribúciu donoru kyseliny chlorovodíkovej na časticách alebo medzi časticami účinnej látky. Zvyčajne sa donor kyseliny chlorovodíkovej distribuje v kvapalnej forme, pričom napríklad ako kvapalina na granuláciu sa používa vodný roztok.

10 Príklady iných účinných látok, ktoré prichádzajú do úvahy na zahrnutie do prostriedkov, sú zlúčeniny s obsahom zvyšku vzorca -NH-CH-CO-N-C-COOH vo všeobecných vzorcoch (I), (II) a (III), ako je napríklad dikyselínová forma spiraprilu, to znamená spiraprilát. Medzi takéto zlúčeniny sa zahŕňa ramipril, perindopril, indolapril, lizinopril, alacepril, trandolapril, benazapril, libenzapril, delapril a cilazapril.

20 Príklady uskutočnenia vynálezu

Ďalej uvedené príklady sú uvedené iba na ilustratívne účely a žiadnym spôsobom nie sú zamýšľané ako obmedzenie rozsahu tohto vynálezu.

25 Príklad 1

Ďalej sa opisujú stabilizované prostriedky podľa tohto vynálezu vo forme bielych tabliet.

30 Zložka	Množstvo (mg)	
	A	B
hydrochlorid quinaprilu	40,0	-
hydrochlorid enalaprilu	-	40,0
hydrochlorid glycínu	40,0	40,0
35 laktóza	277,5	277,5
kukuričný škrob	25,0	25,0
mastenec	15,0	15,0
horečnatá soľ kys. stearovej	2,5	2,5
40 Celkom	400,0	400,0

45 Príklad 2

Ďalej opísané prostriedky A až D predstavujú stabilizované prostriedky podľa tohto vynálezu, ktoré sú vo forme bielych tabliet, zatiaľ čo prostriedok E neobsahuje stabilizátor podľa tohto vynálezu.

50 Zložka	Množstvo (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 glycerínu	-	-	2,60	2,60	-
hydrochlorid kyseliny glutámovej	2,60	2,60	-	-	-
55 silikagel, NF	-	5,20	-	5,20	1,90
kolooidný oxid kremičitý, NF	1,30	1,30	1,30	1,30	0,10
stearát kyseliny kremičitej, NF	1,00	1,00	1,00	1,00	0,60
60 Celkom	130,00	130,00	130,00	130,00	100,00

65 Príklad 3

Pri preukazovaní účinnosti stabilizátorov podľa tohto vynálezu proti dodatočnej vlhkosti sa dosiahli ďalej uvedené výsledky. Prostriedky z príkladov 2A až 2D skladovali počas 3 mesiacov pri teplote 30 °C a re-

latívnej vlhkosti 75 %.

	*stanovené	% diketozlúčenina	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

* percento z pôvodného obsahu hydrochloridu spiraprilu

Príklad 4

Pri preukazovaní činnosti stabilizátorov podľa tohto vynálezu proti narastaniu teploty sa dosiahli ďalej uvedené výsledky. Prostriedky z príkladov 2A a 2C sa skladovali pri teplote 50 °C počas premenlivého časového obdobia. Na porovnanie sú ďalej uvedené výsledky, aké sa dosiahli pri skladovaní prostriedku z príkladu 2E pri teplote 50 °C počas troch mesiacov.

	čas (mesiace)	*stanovené	% diketozlúčenina	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

* percento z pôvodného obsahu hydrochloridu spiraprilu

Príklad 5

Ďalej uvedené prostriedky A, B a D predstavujú stabilizované prostriedky podľa tohto vynálezu, ktoré sú vo forme sfarbených tabliet, zatiaľ čo prostriedok C obsahuje kyselinu maleinóvu, ako látku zaisťujúcu dosiahnutie kyslosti podľa doterajšieho stavu techniky.

Zložka	Množstvo (mg)			
	A	B	C	D
hydrochlorid spiraprilu	3,06	3,06	3,06	6,0
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 algínová	-	-	-	13,0
hydrochlorid glycinu	2,60	-	-	3,0
hydrochlorid kyseliny glutámovej	-	2,60	-	-
kyselina maleinová	-	-	2,60	-
karmín	3,00	3,00	3,00	-
železitá červeň	-	-	-	0,03
koloidný oxid kremičitý, NF	1,30	1,30	1,03	1,5
horečnatá soľ kyseliny stearovej, NF	1,00	1,00	1,00	1,2
Celkom	130,00	130,00	130,00	150,00

Charakteristický spôsob výroby

Vsádzka pre 1,6 milióna tabliet z príkladu 5D sa pripraví takto:

- 4,8 kg hydrochloridu spiraprilu, 79,576 kg laktózy, 18 kg škrobu a 2,4 kg povidonu sa oddelene preoseje (zvyčajne sitom s veľkosťou ôk 1 600 µm) a zmieša spolu v rýchloběžnom miešači.
- 0,024 kg železitej červene a 0,24 kg laktózy sa zmieša spolu, preoseje a pridá k zmesi získanej v stupni a).
- 2,4 kg hydrochloridu glycinu v 13,40 kg demineralizovanej vody sa pričerpá k zmesi získanej v stupni b), mieša a miesi, pokiaľ sa nedosiahne hmota vhod-

ná na granuláciu. Granulát sa suší v sušičke s fluidným lôžkom pri teplote 60 °C, napríklad pokiaľ sa nedosiahne strata pri sušení zhruba 2,1, % a potom sa pretlačí sitom (zvyčajne s veľkosťou ôk 1 000 µm). Získa sa vsádzka s hmotnosťou 107,44 kg.

d) Stupňami opísanými pod a), b) a c) sa pripraví druhá vsádzka s hmotnosťou 107,44 kg a obe vsádzky sa spoja. Ich celková hmotnosť je 214,88 kg.

e) V inej nádobe sa spolu zmieša 20,8 kg kyseliny algínovej a 2,4 kg koloidného oxidu kremičitého a získaná zmes sa preoseje sitom (zvyčajne s veľkosťou ôk 1000 µm) a preosieva s takmer všetkým granulátom získaným v stupni d).

f) 1,92 kg horečnatej soli kyseliny stearovej a zostávajúca časť granulátu získaného v stupni d) sa zmiešajú spolu, preosejú (zvyčajne sitom s veľkosťou ôk 1 000 µm) a spoja sa so zmesou získanou v stupni e). Získa sa 240 kg tabletovacej zmesi, ktorá sa zlisuje do formy tabliet.

Príklad 6

Pri preukazovaní účinnosti stabilizátorov podľa tohto vynálezu proti zvýšenej teplote v prítomnosti farbív sa dosiahli ďalej uvedené výsledky. Zafarbené prostriedky z príkladov 5A a 5B sa skladovali pri teplote 50 °C počas troch mesiacov.

	*stanovené	% diketozlúčenina	dikyselina
příklad 5A	96,3	2,7	**
příklad 5B	96,0	1,8	**

* percento z pôvodného obsahu hydrochloridu spiraprilu

** rušivý vplyv farbiva

Príklad 7

Pri preukazovaní predností farmaceutických prostriedkov podľa tohto vynálezu sa dosiahli ďalej uvedené výsledky. Prostriedky z príkladov 5A a 5C sa skladovali pri teplote 50 °C po premennom časovom období.

	čas (mesiace)	*stanovené	% diketozlúčenina	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

* percento z pôvodného obsahu hydrochloridu spiraprilu

** rušivý vplyv farbiva

Príklad 8

Ďalej opísané prostriedky A až D predstavujú stabilizované prostriedky podľa tohto vynálezu vo forme bielych tabliet, zatiaľ čo prostriedok E neobsahuje stabilizátor podľa tohto vynálezu.

Zložka	Množstvo (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 betaínu	-	-	20,0	-	-
hydrochlorid kyseliny glutámovej	-	-	-	20,0	-
koloidný oxid kremičitý, NF	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
kyselina stearová, NF	16,0	16,0	16,0	16,0	16,0
Celkom	400,3	400,3	400,3	400,3	380,3

Príklad 9

Pri preukazovaní účinnosti farmaceutických prostriedkov podľa tohto vynálezu proti zvýšenej teplote a dodatkovej vlhkosti boli dosiahnuté ďalej uvedené výsledky. Prostriedky z príkladu 8A až 8D sa skladovali počas 72 hodín. Na porovnanie sú ďalej uvedené výsledky, ktoré sa dosiahli, keď sa prostriedok z príkladu 8E skladoval pri rovnakých podmienkach počas 72 hodín.

	Teplota (°C)	% vody	*stanovené %	diketo-zlúčenina	dikyselina	
príklad 8A	0	0	94	0,1	0,10	
	65	0	91	0,6	0,05	5
	65	5	-	-	-	
	65	10	92	0,7	0,10	10
príklad 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	15
príklad 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	20
príklad 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	25
príklad 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	30

Príklad 10

Pri preukazovaní predĺženého skladovacieho času stabilizovaného prostriedku podľa tohto vynálezu sa dosiahli ďalej uvedené výsledky. Prostriedok z príkladu 5A sa skladoval po predĺženom časovom období za rôznych podmienok.

časové obdobie (mesiace)	30 °C		40 °C		50 °C		30°C/ /rel. vlh.75%		
	DK	DA	DK	DA	DK	DA	DK	DA	
0	0,4	0,0	-	-	-	-	-	-	45
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	-	-	-	-	-	-	50

DK = diketopiperazín

DA = dikyselina

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Stabilizovaný farmaceutický prostriedok, obsahujúci ako účinnú zložku inhibítora ACE, **v y z n a - č u j ú c i s a t ý m**, že obsahuje

a) ako účinnú zložku inhibítora ACE, zvolený zo súboru zahŕňajúceho spinapril, quinapril a enalapril a

b) stabilizujúcu zložku, ktorou je donor kyseliny chlorovodíkovej, zvolený zo súboru zahŕňajúceho hydrochlorid glycinu, hydrochlorid kyseliny glutámovej, hydrochlorid betaínu, hydrochlorid alanínu, hydro-

chlorid valínu, hydrochlorid lyzínu, hydrochlorid arginínu, hydrochlorid kyseliny aspartovej, chlorid železitý, chlorid zinočnatý a chlorid hlinitý, v hmotnostnom pomere zložky a) a zložky b) od 2,5:1 do 1:7.

2. Stabilizovaný farmaceutický prostriedok podľa nároku 1, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že donorom kyseliny chlorovodíkovej je hydrochlorid glycinu.

3. Stabilizovaný farmaceutický prostriedok podľa nárokov 1 a 2, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že donor kyseliny chlorovodíkovej je prítomný v množstve od 1 do 25 %, vzťahujúce sa na celkovú hmotnosť prostriedku.

Koniec dokumentu
