



CH 683 150 A5



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

① CH 683 150 A5

⑤ Int. Cl.⁵: A 61 K 31/40
A 61 K 47/24

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein
Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

⑫ PATENTSCHRIFT A5

⑳ Gesuchsnummer: 2185/91

⑦ Inhaber:
Sandoz AG, Basel

㉑ Anmeldungsdatum: 22.07.1991

③ Priorität(en): 25.07.1990 US 557234

㉒ Patent erteilt: 31.01.1994

④ Patentschrift
veröffentlicht: 31.01.1994

⑧ Erfinder:
Ross, Bruce Allan, Fredon/NJ (US)
Vivilecchia, Richard Victor, Rockaway/NJ (US)

⑤ Stabilisierte pharmazeutische Zubereitungen.

⑥ Beschrieben werden Säure-Donatoren als Stabilisatoren in pharmazeutischen Zubereitungen, welche eine aktive auf Zersetzung anfällige Komponente enthalten. Dadurch kann die aktive Komponente vor Zersetzung bewahrt werden.



CH 683 150 A5

Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung von Säure-Donatoren als Stabilisatoren in pharmazeutischen Zubereitungen und diese enthaltende pharmazeutische Zubereitungen.

5 Es gibt eine Reihe von pharmazeutischen Zubereitungen, die zur Instabilität neigen, da die aktive Komponente auf gewisse Zersetzungsarten, anfällig ist, wodurch ihre Attraktivität leidet und sie manchmal für eine kommerzielle Verwertung weniger geeignet macht.

Zum Beispiel leiden verschiedene ACE (Angiotensin-Converting Enzym)-Hemmer enthaltende Zubereitungen unter diesem Nachteil, da gewisse ACE-Hemmer sich leicht in pharmazeutischen Dosierungsformen zersetzen. Insbesondere, und wie auch bei anderen ACE-Hemmern wie Quinapril und Enalapril, kann sich Spirapril in Dosierungsformen zum Diketopiperazin (dem Produkt der inneren Cyclisierung) und zur Disäure (dem Produkt der Esterhydrolyse) zersetzen. In Anbetracht der Anwendung dieser Verbindungen in der Behandlung von Bluthochdruck, hat sich eine Reihe von Forschern bemüht, das Problem der Instabilität der ACE-Hemmer enthaltenden Zubereitungen zu überwinden.

15 Europäische Patentanmeldung 264 888 betrifft die Stabilisierung von pharmazeutischen Zubereitungen die ACE-Hemmer enthalten unter Verwendung von Ascorbinsäure allein oder einer Kombination von Ascorbinsäure mit Fumarsäure, Maleinsäure und/oder Zitronensäure als Stabilisatoren.

Das US Patent 4 743 450 betrifft ebenfalls die Stabilisierung von ACE-Hemmer enthaltenden pharmazeutischen Zubereitungen, die als Stabilisator eine Kombination eines Alkali- oder Erdalkalimetallsalzes (vorzugsweise Magnesiumcarbonat) und eines Saccharides (vorzugsweise Mannit oder Lactose) verwendet.

Obwohl die oben genannten Patente ein Versuch zur Überwindung der Instabilitätsprobleme von ACE-Hemmern enthaltenden Zubereitungen darstellen, besteht weiter ein dringendes Bedürfnis für ACE-Hemmer enthaltende Zubereitungen mit verbesserter Stabilität insbesondere, in Gegenwart von Feuchtigkeit. Die vorliegende Erfindung betrifft daher pharmazeutische Zubereitungen, insbesondere ACE-Hemmer enthaltende Zubereitungen, die erhöhte Stabilität aufweisen.

Die vorliegende Erfindung betrifft

30 a) eine pharmazeutische Zubereitung enthaltend eine aktive Komponente anfällig auf Zersetzung und einen Chlorwasserstoff-Donator und

b) ein Verfahren zur Herstellung einer stabilisierten pharmazeutischen Zubereitung, dadurch gekennzeichnet, das man eine aktive Komponente anfällig auf Zersetzung mit einem Chlorwasserstoff-Donator verarbeitet und

35 c) die Verwendung eines Chlorwasserstoff-Donators zum Stabilisieren einer aktiven Komponente anfällig auf Zersetzung und/oder die Verwendung eines Chlorwasserstoff-Donators als Stabilisator in der Herstellung einer pharmazeutischen Zubereitung enthaltend eine aktive Komponente anfällig auf Zersetzung und

40 d) ein Verfahren zur Stabilisierung einer pharmazeutischen Zubereitung, wie oben definiert, enthaltend eine aktive Komponente anfällig auf Zersetzung, gekennzeichnet durch Hinzufügen einer stabilisierend wirksamen Menge eines Chlorwasserstoff-Donators.

Die pharmazeutischen Zubereitungen der vorliegenden Erfindung können folgende Vorteile aufweisen:

45 1) Die aktive Komponente, z.B. ein ACE-Hemmer, kann vor Zersetzung bewahrt sein, und/oder

2) sie können eine erhöhte Lagerbeständigkeit unter normalen Lagerungsbedingungen aufweisen und/oder

3) sie können weniger empfindlich auf Feuchtigkeit sein und sogar die Stabilität kann mit der Zunahme der Feuchtigkeit verbessert werden,

50 4) sie können weniger Verfärbung über einen signifikanten Zeitraum aufweisen und/oder

5) sie können weniger Instabilität aufweisen wenn angewendet in Anwesenheit von Farbstoffen.

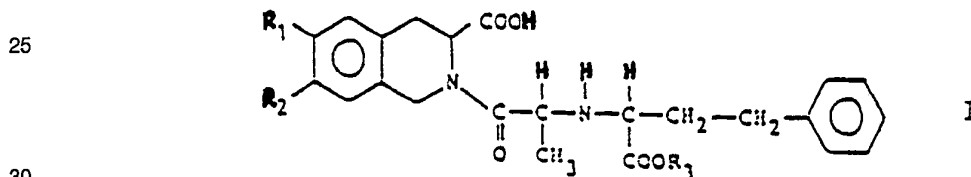
Im Vergleich zu einigen Säurebildnern, die bereits als Stabilisatoren in pharmazeutischen Zubereitungen verwendet worden sind, z.B. Zitronensäure, Maleinsäure, Ascorbinsäure usw., werden vorzugsweise die Säure-Donatoren gewählt, die flüchtigen Chlorwasserstoff freisetzen und daher eine grössere Diffusion durch die Dosis-Matrixform bewirken. Obwohl jede Verbindung, die Chlorwasserstoff freisetzt für die Ausführung der vorliegenden Erfindung geeignet sein würde, umfassen bevorzugte Säure-Donatoren ein Aminosäure Hydrochlorid wie Glycin Hydrochlorid, Glutaminsäure Hydrochlorid, Betain Hydrochlorid, Alanin Hydrochlorid, Valin Hydrochlorid, Lysin Hydrochlorid, Arginin Hydrochlorid, Aspartinsäure Hydrochlorid und ein Lewis Säurechlorid wie Eisenchlorid, Zinkchlorid und Aluminiumchlorid. Besonders bevorzugte Säure-Donatoren sind Glycin Hydrochlorid, Glutaminsäure Hydrochlorid und Betain Hydrochlorid. Speziell bevorzugt ist Glycin Hydrochlorid.

65 Andere bevorzugte Chlorwasserstoff-Donatoren können gewählt werden, z.B. auf der Basis von Dampfdruckmessungen, die die Freisetzung von Chlorwasserstoff bestimmen, z.B. solche, die ähnliche Eigenschaften besitzen wie die oben als bevorzugt genannten Säure-Donatoren.

Obwohl im allgemeinen, der Chlorwasserstoff-Donator in einer Menge, die eine Zersetzung der aktiven Komponente verhindert, eingesetzt werden kann, z.B. wie angezeigt mit Hilfe von Standard-Stabilitätstests, z.B. ein ACE-Hemmer, beträgt die Menge des verwendeten Chlorwasserstoff-Donators zwischen 1% und 25%, vorzugsweise zwischen 1% und 20%, insbesondere zwischen 1% und 15%, z.B. von 1 bis 10%, oder 1 bis 5%, z.B. 2%, bezogen auf das Gesamtgewicht der pharmazeutischen Zubereitung.

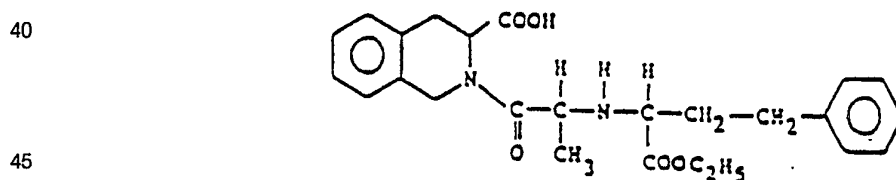
Das Gewichtsverhältnis der aktiven Komponente zu dem Chlorwasserstoff-Donator kann in konventioneller Weise bestimmt werden. Das bevorzugte Gewichtsverhältnis der aktiven Komponente zu dem Chlorwasserstoff-Donator beträgt 2.5:1 bis 1:7, vorzugsweise 2:1 bis 1:2.

Die vorliegende Erfindung, nämlich die Verwendung einer ausgewählten Gruppe von Chlorwasserstoff-Donatoren als Stabilisatoren in pharmazeutischen Zubereitungen, ist für alle aktiven Komponenten in pharmazeutischen Zubereitungen, in welchen Puffern auf einen niedrigen pH-Wert für eine erforderliche Stabilität gewünscht ist, anwendbar. Es kann von besonderem Interesse für aktive Komponenten sein, die in Säureadditionssalzform vorliegen, z.B. Hydrochloridsalzform. Es wurde gefunden, dass die Erfindung besonders geeignet ist, wenn angewandt für ACE-Hemmer enthaltende pharmazeutische Zubereitungen, da wie oben erwähnt, viele ACE-Hemmer in pharmazeutischen Dosierungsformen sich leicht zersetzen. Im allgemeinen ist die Verwendung einer ausgewählten Gruppe von Chlorwasserstoff-Donatoren als Stabilisatoren vorteilhaft für ACE-Hemmer enthaltende pharmazeutische Zubereitungen, in welchen der verwendete ACE-Hemmer zur Bildung von Diketopiperazin-Zersetzungsprodukten neigt. Eine Klasse von ACE-Hemmern, für die die vorliegende Erfindung angewendet werden kann, sind z.B. Verbindungen der Formel I



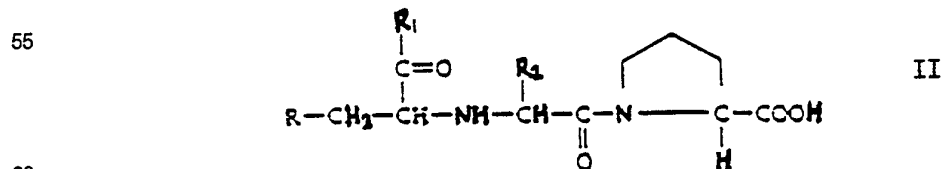
worin R_1 und R_2 unabhängig voneinander Wasserstoff oder eine Gruppe $-OC_nH_{2n+1}$, worin n für 1 bis 5 steht, und R_3 Wasserstoff oder eine Gruppe $-C_nH_{2n+1}$, worin n obige Bedeutung besitzt, bedeuten.

In der obigen Formel sind diejenigen Verbindungen bevorzugt, worin R_1 und R_2 dieselbe Bedeutung haben. Besonders bevorzugte Verbindungen der Formel I sind diejenigen, worin R_1 und R_2 beide Wasserstoff oder Methoxy und R_3 Wasserstoff oder Methyl bedeuten. Ganz besonders bevorzugte Verbindung der obigen Formel ist Quinapril der Formel



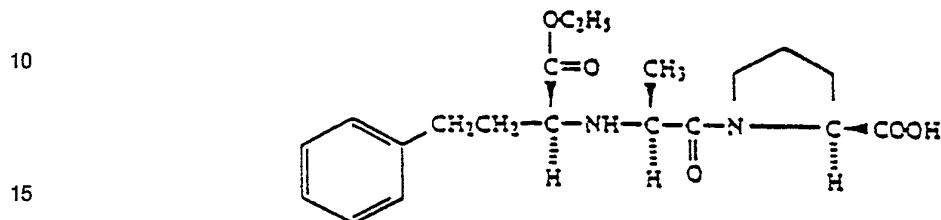
Die obigen Verbindungen sind alle bekannt, sie wurden beschrieben z.B. im US Patent 4 344 949. Ihre Anwendung in der Behandlung von Hypertonie sowie Verfahren zu ihrer Herstellung sind dort beschrieben.

Eine andere Klasse von ACE-Hemmern, für die die vorliegende Anmeldung angewendet werden kann, sind Verbindungen der Formel II



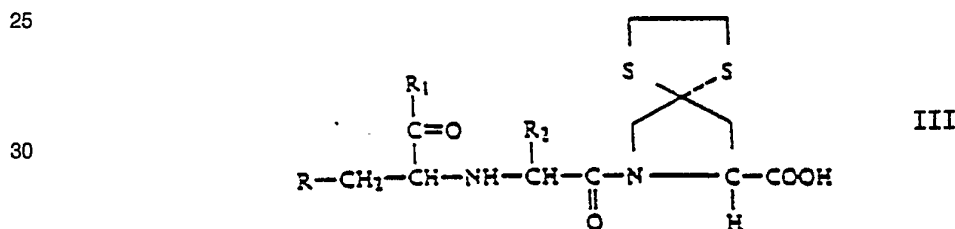
worin
 R für C_{1-6} Alkyl, Benzyl, Benzylthio, Benzylloxy, Phenylthio oder Phenoxy;
 R_1 für Hydroxy oder C_{1-6} Alkoxy; und
 R_2 für Wasserstoff, C_{1-6} Alkyl oder C_{1-6} Aminoalkyl stehen.

In der obigen Formel, sind diejenigen Verbindungen bevorzugt, worin R für Benzyl, R₁ für C₁₋₆Alkoxy und R₂ für Wasserstoff, Methyl oder Aminobutyl stehen. Besonders bevorzugte Verbindungen der obigen Formel sind diejenigen, worin R für Benzyl, R₁ für C₁₋₄Alkoxy und R₂ für Wasserstoff oder Methyl stehen. Speziell bevorzugte Verbindungen der obigen Formel sind diejenigen, worin R für Benzyl, R₁ für Ethoxy und R₂ für Methyl stehen. Ganz spezielle bevorzugte Verbindung der obigen Formel ist Enalapril der Formel



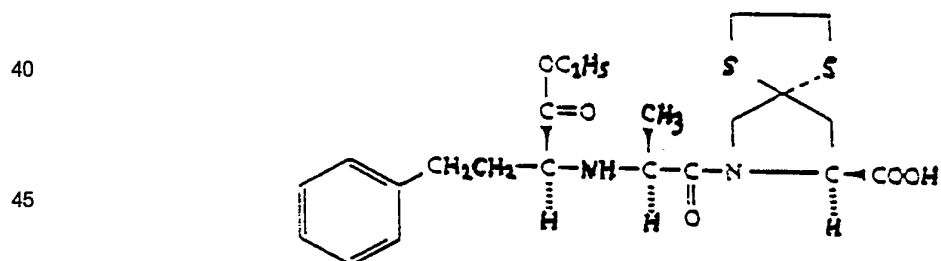
Die obigen Verbindungen der Formel II sind alle bekannt, sie wurden beschrieben z.B. im Europäischen Patent 12 401. Ihre Anwendung in der Behandlung von Hypertonie sowie Verfahren zu ihrer Herstellung sind dort beschrieben.

Eine besonders bevorzugte Klasse von ACE-Hemmern, für die die vorliegende Anmeldung angewendet werden kann, sind Verbindungen der Formel III



35

worin R, R₁ und R₂ die für die Verbindungen der Formel II angegebenen Bedeutungen haben. Die speziell bevorzugte Verbindung der obigen Formel ist Spirapril der Formel



50

Die obigen Verbindungen der Formel III sind alle bekannt, sie wurden beschrieben z.B. im US Patent 4 470 972. Ihre Anwendung in der Behandlung von Hypertonie sowie Verfahren zu ihrer Herstellung sind dort beschrieben.

Es sei hier erwähnt, dass alle Verbindungen der Formeln I, II und III mit verschiedenen anorganischen und organischen Säuren und Basen Salze bilden, die nach bekannten Verfahren hergestellt werden können. Alle diese Salze können ebenfalls mit der ausgewählten Gruppe von Chlorwasserstoff-Donatoren als Stabilisatoren gemäss der vorliegenden Erfindung stabilisiert werden.

Die Menge der aktiven Komponente, z.B. ACE-Hemmers, in der erfindungsgemässen pharmazeutischen Zubereitung beträgt 0.5% bis 50%, vorzugsweise 0,75% bis 25%, z.B. 1% bis 25%, insbesondere 0.75% bis 20%, z.B. 1% bis 20%, ganz besonders 0,75% bis 15%, z.B. 1 bis 15%, bezogen auf das Gesamtgewicht der pharmazeutischen Zubereitung.

Wie oben erwähnt, sind alle Verbindungen der Formeln I, II und III bekannt und deren Anwendung in Tagesdosen, in denen diese Verbindungen verabreicht werden sowie typische Einheitsdosen dieser Verbindungen in der Literatur beschrieben.

Obwohl die pharmazeutischen Zubereitungen in jeder Form vorliegen können, sind feste Formen bevorzugt, insbesondere Tabletten, Kapseln und Caplets.

Die pharmazeutischen Zubereitungen der vorliegenden Erfindung enthalten typischerweise ausser der aktiven Komponente, z.B. einem ACE-Hemmer, und dem Stabilisator, z.B. Glycin Hydrochlorid, pharmazeutisch verträgliche Trägermittel. Im allgemeinen sind dies Verbindungen, die keine Gruppen enthalten, die signifikant weder auf die aktive Komponente noch auf den Stabilisator einwirken. Zum Beispiel Zucker, wie Lactose, Sucrose, Mannit und Sorbit sind geeignet; ferner Stärken wie Maisstärke und Tapiokastärke; Cellulose und deren Derivate wie Natriumcarboxymethylcellulose, Ethylcellulose und Methylcellulose; Calciumphosphate wie Dicalciumphosphat; Natriumsulfat; und Polyvinylalkohol. Der Anteil an solchen Verbindungen liegt im allgemeinen zwischen 5% und 90%, vorzugsweise zwischen 10% und 80%, bezogen auf das Gesamtgewicht der pharmazeutischen Zubereitung.

Die erfindungsgemässen stabilisierten Zubereitungen können gegebenenfalls Hilfsstoffe enthalten, die üblicherweise in pharmazeutischen Formulierungen verwendet werden, vorausgesetzt, dass sie sich mit der ausgewählten Gruppe der Chlorwasserstoff-Donatoren vertragen, so dass sie nicht deren stabilisierende Funktion stören. Typische fakultative Hilfsstoffe umfassen Gleitmittel, z.B. Talkum, Erdalkalimetallstearate wie Magnesiumstearat und Calciumstearat, und hydriertes Baumwollsamensöl; Bindemittel wie Polyvinylpyrrolidon (Povidon) und Gelatine; und Sprengmittel wie mikrokristalline Cellulose, quervernetztes Polyvinylpyrrolidon und Alginsäure. Weitere fakultative Hilfsstoffe sind Füllstoffe, Wasserabsorber, Puffersubstanzen, Konservierungsmittel, Antioxidantien, Farbstoffe und Geschmacksstoffe. Die Menge der fakultativen Hilfsstoffe in der erfindungsgemässen stabilisierten Zubereitung ist nicht kritisch. Im allgemeinen ist die Gesamtmenge der fakultativen Hilfsstoffe im Einklang mit der Menge der aktiven Komponente, dem Stabilisator und dem pharmazeutisch verträglichen Trägermittel, d.h. die Gesamtmenge ist äquivalent zu dem Rest der pharmazeutischen Zubereitung.

Die erfindungsgemässen stabilisierten Zubereitungen können nach üblicherweise verwendeten Verarbeitungsverfahren, z.B. Sprühgranulationsverfahren, hergestellt werden. Vorzugsweise wird ein Verfahren gewählt, das eine homogene Verteilung der aktiven Komponente und eine homogene Verteilung des Chlorwasserstoff-Donators über oder zwischen den Partikeln der aktiven Komponente gewährleistet. Der Chlorwasserstoff-Donator ist zweckmässigerweise in flüssiger Form verteilt, z.B. in wässriger Lösung, die als Granulierflüssigkeit verwendet wird.

Weitere Beispiele von aktiven Komponenten, die in Betracht kommen, umfassen solche mit einer $-NH-CH-CO-N-C-COOH$ -Gruppierung wie in der obigen Formel I, II und III, z.B. die Disäureform von Spirapril, Spiraprilat. Solche Verbindungen umfassen Ramipril, Perindopril, Indolapril, Lisinopril, Alacepril, Trandolapril, Benazapril, Libenzapril, Delapril und Cilzapril.

Die nachfolgenden Beispiele erläutern die Erfindung, sollen jedoch den Umfang der Erfindung in keiner Weise beschränken.

BEISPIEL 1:

Nachfolgend sind stabilisierte Zubereitungen gemäss der Erfindung in weisser Tabletten-Form:

Bestandteil	Gewicht (mg)	
	A	B
Quinapril Hydrochlorid	40.0	—
Enalapril Hydrochlorid	—	40.0
Glycin Hydrochlorid	40.0	40.0
Lactose	277.5	277.5
Maisstärke	25.0	25.0
Talkum	15.0	15.0
Magnesiumstearat	2.5	2.5
	<u>400.0</u>	<u>400.0</u>

BEISPEIL 2:

Die folgenden Zubereitungen A–D stellen stabilisierte Zubereitungen gemäss der Erfindung in weisser Tablettenform dar, während die Zubereitung E keinen erfindungsgemässen Stabilisator enthält:

Bestandteil	Gewicht (mg)				
	A	B	C	D	E
Spirapril Hydrochlorid	3.06	3.06	3.06	3.06	3.19
Lactose, NF	99.94	94.74	99.94	94.74	80.21
Stärke, NF	19.50	19.50	19.50	19.50	12.00
Povidon, USP	2.60	2.60	2.60	2.60	2.00
Glycin Hydrochlorid	–	–	2.60	2.60	–
Glutaminsäure Hydrochlorid	2.60	2.60	–	–	–
Silicagel, NF	–	5.20	–	5.20	1.90
Kolloidales SiO ₂ , NF	1.30	1.30	1.30	1.30	0.10
Magnesiumstearat, NF	1.00	1.00	1.00	1.00	0.60
Gesamt	<u>130.00</u>	<u>130.00</u>	<u>130.00</u>	<u>130.00</u>	<u>100.00</u>

BEISPIEL 3:

Zum Nachweis der Wirksamkeit der erfindungsgemässen Stabilisatoren gegen hinzugefügte Feuchtigkeit wurden die Zubereitungen der Beispiele 2A–2D während 3 Monaten bei 30°C und 75% relativer Feuchtigkeit gelagert, wobei man folgende Resultate erhielt:

	*Test %	Diketo	Disäure
Beispiel 2A	99.6	0.0	0.1
Beispiel 2B	100.0	0.0	0.2
Beispiel 2C	99.6	0.0	0.1
Beispiel 2D	99.9	0.0	0.2

* % des urspr. Spirapril Hydrochlorid-Gehalts

BEISPIEL 4:

Zum Nachweis der Wirksamkeit der erfindungsgemässen Stabilisatoren gegen Erhöhung der Temperatur, wurden die Zubereitungen der Beispiele 2A und 2C bei 50°C während verschieden langer Zeiten gelagert, wobei man nachfolgende Resultate erhielt. Zum Vergleich werden nachfolgend die Resultate angegeben, die man erhält, wenn man die Zubereitung des Beispiels 2E bei 50°C 3 Monate lang lagert.

	Zeit (Monate)	* Test %	Diketo	Disäure
Beispiel 2A	1	99.0	0.2	0.1
	2	100.8	0.6	0.3
	3	99.1	0.9	0.3
Beispiel 2C	1	100.3	0.1	0.2
	2	101.3	0.8	0.2
	3	98.4	1.0	0.3
Beispiel 2E	3	91.2	7.3	0.4

* % des urspr. Spirapril Hydrochlorid-Gehalts

BEISPIEL 5

Die folgenden Zubereitungen A, B und D stellen stabilisierte Zubereitungen gemäss der Erfindung in farbiger Tablettenform dar, während die Zubereitung C Maleinsäure enthält, einen Säurebildner des Standes der Technik:

	Bestandteil	Gewicht (mg)			
		A	B	C	D
10	Spirapril Hydrochlorid	3.06	3.06	3.06	6
	Lactose, NF	96.94	96.94	96.94	99.77
	Stärke, NF	19.50	19.50	19.50	22.50
15	Povidon, USP	2.60	2.60	2.60	3.0
	Alginsäure	–	–	–	13.0
	Glycin Hydrochlorid	2.60	–	–	3.0
	Glutaminsäure Hydrochlorid	–	2.60	–	–
20	Maleinsäure	–	–	2.60	–
	Carmin	3.00	3.00	3.00	–
	Eisenoxid, rot	–	–	–	0.03
25	Kolloidales SiO ₂ , NF	1.30	1.30	1.30	1.5
	Magnesiumstearat, NF	1.00	1.00	1.00	1.2
	Gesamt	130.00	130.00	130.00	150.00

30 REPRÄSENTATIVES HERSTELLUNGSVERFAHREN

Ein Ansatz von 1.6 Millionen Tabletten des Beispiels 5D wird wie folgt gemacht:

35 a) Spirapril Hydrochlorid (4.8 kg), 79.576 kg Lactose, Stärke (18 kg) und Povidon (2.4 kg) werden separat gesiebt (typischerweise 1600 µm) und in einem Hochgeschwindigkeitsmischer gemischt.

b) Eisenoxid (0.024 kg) und Lactose (0.24 kg) werden gemischt und gesiebt, und zu der Mischung der Stufe a) gegeben.

40 c) Glycin Hydrochlorid (2.4 kg) in 13.40 kg demineralisiertem Wasser werden zu der in Stufe b) erhaltenen Mischung gepumpt, vermischt und geknetet bis geeignet für das Granulieren. Das Granulat wird in einem Fließbettrockner bei 60°C, getrocknet, z.B. bis ein Verlust von etwa 2.1% beim Trocknen erreicht ist, dann durch Sieben gebrochen (typischerweise 1000 µm). Man erhält ein Ansatz von 107.44 kg.

d) Ein zweiter Ansatz von 107.44 kg wird gemäss den Stufen a), b) und c) hergestellt, und die Ansätze werden vereinigt (214.88 kg).

45 e) In einem anderen Gefäss werden 20.8 kg Alginsäure, und 2.4 kg kolloidales Siliciumdioxid gemischt und gesiebt (typischerweise 1000 µm) und mit fast der gesamten Menge des in Stufe d) erhaltenen Granulats gesiebt.

50 f) 1.92 kg Magnesiumstearat und der übriggebliebene Teil des in Stufe d) erhaltenen Granulats werden gemischt, gesiebt (typischerweise 1000 µm) und mit der Mischung der Stufe e) vereinigt. Man erhält 240 kg Tablettenmischung, die zu Tabletten verpresst wird.

BEISPIEL 6:

55 Zum Nachweis der Wirksamkeit der erfindungsgemässen Stabilisatoren gegen Erhöhung der Temperatur in Gegenwart von Farbstoffen, werden die mit Carmin gefärbten Zubereitungen der Beispiele 5A und 5B während 3 Monaten bei 50°C gelagert, wobei man folgende Resultate erhielt:

	* Test %	Diketo	Disäure
60 Beispiel 5A	96.3	2.7	**
Beispiel 5B	96.0	1.8	**

* % urspr. Spirapril Hydrochlorid-Gehalts
** Farbstoffeinfluss

65

BEISPIEL 7:

Zum Nachweis der Überlegenheit der pharmazeutischen Zubereitung der vorliegenden Erfindung, wurden die Zubereitungen der Beispiele 5A und 5C bei 50°C während verschieden langer Zeit gelagert, wobei man folgende Resultate erhielt:

	Zeit (Monate)	* Test %	Diketo	** Disäure
Beispiel 5A	1	98.4	1.1	1
	2	15.2	3.1	2
	3	96.3	2.7	2
Beispiel 5C	1	91.6	5.1	1
	2	89.2	14.8	2
	3	84.6	10.0	2

* % urspr. Spirapril Hydrochlorid-Gehalts
** Farbstoffeinfluss

BEISPIEL 8:

Die folgenden Zubereitungen A–D stellen stabilisierte Zubereitungen gemäss der Erfindung in Form von weissen Tabletten dar, während die Zubereitung E keinen erfindungsgemässen Stabilisator enthält:

Bestandteil	Gewicht (mg)				
	A	B	C	D	E
Spirapril Hydrochlorid	3.0	3.3	3.3	3.3	3.3
Lactose, NF	360.0	360.0	360.0	360.0	360.0
Glycin Hydrochlorid	20.0	–	–	–	–
Eisenchlorid	–	20.0	–	–	–
Betain Hydrochlorid	–	–	20.0	–	–
Glutaminsäure Hydrochlorid	–	–	–	20.0	–
Kolloidales SiO ₂ , NF	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
Stearinsäure NF	16.0	16.0	16.0	16.0	16.0
Gesamt	<u>400.3</u>	<u>400.3</u>	<u>400.3</u>	<u>400.3</u>	<u>380.3</u>

BEISPIEL 9:

Zum Nachweis der Wirksamkeit der pharmazeutischen Zubereitungen gemäss der vorliegenden Erfindung gegen Erhöhung der Temperatur und hinzugefügte Feuchtigkeit, wurden die Zubereitungen der Beispiele 8A–8D während 72 Stunden gelagert, wobei man nachfolgende Resultate erhielt. Zum Vergleich werden nachfolgend die Resultate angegeben, die man erhält, wenn man die Zubereitung des Beispiels 8E während 72 Stunden unter denselben Bedingungen lagert.

CH 683 150 A5

		Temp.(°C)	% Wasser	*Assay %	Diketo	Disäure
	Beispiel 8A	0	0	94	0.1	0.10
5		65	0	91	0.6	0.05
		65	5	—	—	—
		65	10	92	0.7	0.10
10	Beispiel 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	Beispiel 8C	0	0	94	0.1	0.40
		65	0	91	4.0	0.03
		65	5	94	0.9	0.07
20		65	10	95	0.8	0.14
	Beispiel 8D	0	0	95	0.2	0.03
		65	0	91	3.6	0.03
25		65	5	97	0.4	0.10
		65	10	94	0.4	0.20
	Beispiel 8E	0	0	93	0.1	0.05
30		65	0	87	6.0	0.04
		65	5	79	9.0	0.20
		65	10	65	17.0	0.30

35 BEISPIEL 10:

Zum Nachweis der erhöhten Lagerbeständigkeit der stabilisierten Zubereitung gemäss der vorliegenden Erfindung wurde die Zubereitung des Beispiels 5A während einer längeren Zeitspanne unter verschiedenen Bedingungen gelagert, wobei man folgende Resultate erhielt:

40

Zeit (Monate)	30°C		40°C		50°C		30°C/75% RH	
	DK	DA	DK	DA	DK	DA	DK	DA
0	0.40	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	—	—	—	—	—	—

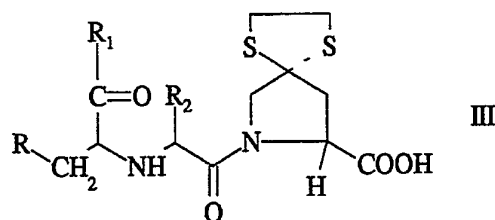
DK = Diketopiperazin
 DA = Disäure
 RH = relative Feuchtigkeit

60

65

Patentansprüche

1. Pharmazeutische Zubereitung enthaltend, als eine aktive Komponente, Verbindungen der Formel III



worin R für C₁-C₆-Alkyl, Benzyl, Benzylthio, Benzyloxy, Phenylthio oder Phenoxy; R₁ für Hydroxy oder C₁-C₆-Alkoxy; und R₂ für Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl oder C₁-C₆-Aminoalkyl stehen; und einen Chlorwasserstoff-Donator.

2. Zubereitung gemäss Anspruch 1, worin die aktive Komponente Spirapril ist.

3. Zubereitung gemäss Anspruch 1 oder Anspruch 2, worin die aktive Komponente in Form eines Chlorwasserstoff-Säureadditionssalzes ist.

4. Zubereitung gemäss einem der vorhergehenden Ansprüche, worin der Chlorwasserstoff-Donator ein Aminosäure-Hydrochlorid oder ein Lewis-Säurechlorid ist

5. Zubereitung gemäss Anspruch 4, worin der Chlorwasserstoff-Donator Glycin-Hydrochlorid, Glutaminsäure-Hydrochlorid, Betain-Hydrochlorid, Alanin-Hydrochlorid, Valin-Hydrochlorid, Lysin-Hydrochlorid, Arginin-Hydrochlorid, Aspartinsäure-Hydrochlorid, Eisenchlorid, Zinkchlorid oder Aluminiumchlorid ist.

6. Zubereitung gemäss Anspruch 4, worin der Chlorwasserstoff-Donator Glycin-Hydrochlorid ist.

7. Zubereitung gemäss einem der vorhergehenden Ansprüche, worin der Anteil des Chlorwasserstoff-Donators zwischen 1% und 25%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zubereitung beträgt.

8. Zubereitung gemäss einem der vorhergehenden Ansprüche, in welcher das Gewichtsverhältnis der aktiven Komponente zum Chlorwasserstoff-Donator von etwa 2.5:1 bis etwa 1:7, beträgt.

9. Zubereitung gemäss einem der vorhergehenden Ansprüche, in Form einer Tablette.

10. Verfahren zur Herstellung einer stabilisierten pharmazeutischen Zubereitung nach einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, dass man eine aktive Komponente der Formel III mit einem Chlorwasserstoff-Donator verarbeitet.

11. Verfahren nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, dass man zwischen 1% und 25% eines Chlorwasserstoff-Donators, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zubereitung, hinzufügt.

12. Verwendung eines Chlorwasserstoff-Donators zur Stabilisierung einer aktiven Komponente der Formel III, wie definiert in Anspruch 1, in einer pharmazeutischen Zubereitung nach einem der Ansprüche 1 bis 9.

13. Verwendung eines Chlorwasserstoff-Donators als Stabilisator zur Herstellung einer pharmazeutischen Zubereitung enthaltend eine aktive Komponente der Formel III, wie definiert in Anspruch 1.