



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 41 24 409 B4** 2004.11.18

(12)

Patentschrift

(21) Aktenzeichen: **P 41 24 409.5**
(22) Anmeldetag: **23.07.1991**
(43) Offenlegungstag: **30.01.1992**
(45) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung: **18.11.2004**

(51) Int Cl.7: **A61K 9/20**
A61K 31/47, A61K 31/205, A61P 9/12

Innerhalb von 3 Monaten nach Veröffentlichung der Erteilung kann Einspruch erhoben werden.

(30) Unionspriorität:
07/557234 25.07.1990 US

(71) Patentinhaber:
Novartis AG, Basel, CH

(74) Vertreter:
Spott & Weinmiller, 80336 München

(72) Erfinder:
**Ross, Bruce Allan, Fredon, N.J., US; Vivilecchia,
Richard Victor, Rockaway, N.J., US**

(56) Für die Beurteilung der Patentfähigkeit in Betracht
gezogene Druckschriften:
GB 14 37 788 A
US 49 00 559 A
US 45 75 539 A
EP 03 14 206 A1
EP 03 02 729 A1

(54) Bezeichnung: **Pharmazeutische Zubereitungen**

(57) Hauptanspruch: Pharmazeutische Zubereitung, enthaltend einen ACE-Hemmer, der auf Zersetzung anfällig ist, und einen Stabilisator, bestehend aus einem Chlorwasserstoff-Donator.

Beschreibung

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung von Säure-Donatoren als Stabilisatoren in einen ACE-Hemmer umfassenden pharmazeutischen Zubereitungen, diese enthaltende pharmazeutische Zubereitungen und Verfahren zur Herstellung und Stabilisierung solcher Zubereitungen.

Stand der Technik

[0002] 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.

[0003] 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.

[0004] Europäische Patentanmeldung EP 264,888 A1 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 Citronensäure als Stabilisatoren.

[0005] Das US Patent 4,743,450 A 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.

Aufgabenstellung

[0006] 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 ACE-Hemmer enthaltende Zubereitungen, die erhöhte Stabilität aufweisen.

[0007] Die vorliegende Erfindung betrifft

- a) eine pharmazeutische Zubereitung enthaltend einen ACE-Hemmer, der als eine aktive Komponente anfällig ist auf Zersetzung, und einen Stabilisator, bestehend aus einem Chlorwasserstoff-Donator und
- b) ein Verfahren zur Herstellung einer stabilisierten pharmazeutischen Zubereitung wie oben definiert, dadurch gekennzeichnet, dass man einen ACE-Hemmer, der als eine aktive Komponente anfällig ist auf Zersetzung, mit einem Chlorwasserstoff-Donator verarbeitet und
- c) die Verwendung eines Chlorwasserstoff-Donators zum Stabilisieren eines ACE-Hemmers, der als eine aktive Komponente anfällig ist auf Zersetzung und
- d) ein Verfahren zur Stabilisierung einer pharmazeutischen Zubereitung, wie oben definiert, enthaltend einen ACE-Hemmer, der als eine aktive Komponente anfällig ist auf Zersetzung, gekennzeichnet durch Hinzufügen einer stabilisierend wirksamen Menge eines Chlorwasserstoff-Donators.

[0008] Die pharmazeutischen Zubereitungen der vorliegenden Erfindung können folgende Vorteile aufweisen:

- 1) Die aktive Komponente, 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,
- 4) sie können weniger Verfärbung über einen signifikanten Zeitraum aufweisen und/oder
- 5) sie können weniger Instabilität aufweisen wenn angewendet in Anwesenheit von Farbstoffen.

[0009] Im Vergleich zu einigen Säurebildnern, die bereits als Stabilisatoren in pharmazeutischen Zubereitungen verwendet worden sind, z.B. Citronensäure, Maleinsäure, Ascorbinsäure usw., werden die Säure-Donatoren gewählt, die flüchtige Chlorwasserstoff freisetzen und daher eine grössere Diffusion durch die Dosis-Ma-

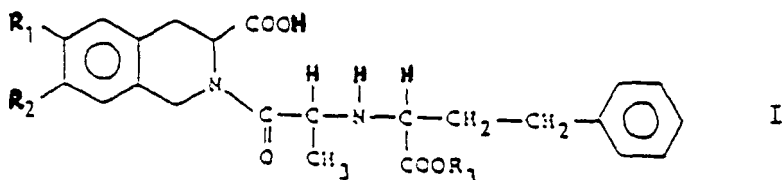
trixform bewirken. Obwohl jede Verbindung, die Chlorwasserstoff freisetzt für die Ausführung der vorliegenden Erfindung geeignet sein würde, umfassen bevorzugte Säure-Donatoren ein Aminosäurehydrochlorid wie Glycinhydrochlorid, Glutaminsäurehydrochlorid, Betainhydrochlorid, Alaninhydrochlorid, Valinhydrochlorid, Lysinhydrochlorid, Argininhydrochlorid, Aspartinsäurehydrochlorid und ein Lewisäurechlorid wie Eisenchlorid, Zinkchlorid und Aluminiumchlorid. Besonders bevorzugte Säure-Donatoren sind Glycinhydrochlorid, Glutaminsäurehydrochlorid und Betainhydrochlorid. Speziell bevorzugt ist Glycinhydrochlorid.

[0010] 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.

[0011] 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.

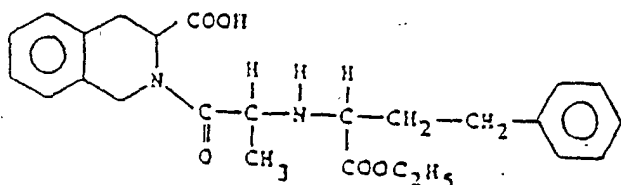
[0012] Das Gewichtsverhältnis der aktiven Komponente zu dem Chlorwasserstoff-Donator kann in konventioneller Weise bestimmt werden. Das bevorzugte Gewichtsverhältnis der aktiven Komponente zu dem Chlorwasserstoff-Donator beträgt 2.5:1 bis 1:7, vorzugsweise 2:1 bis 1:2.

[0013] Die vorliegende Erfindung, nämlich die Verwendung einer ausgewählten Gruppe von Chlorwasserstoff-Donatoren als Stabilisatoren in pharmazeutischen Zubereitungen, ist für ACE-Hemmer, die auf Zerbrechung anfällig sind 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. 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



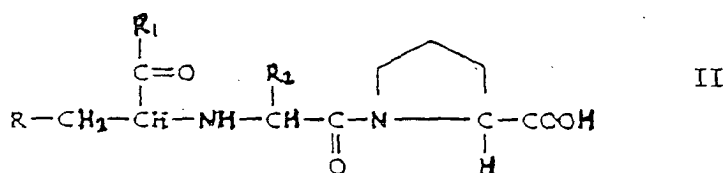
worin R_1 und R_2 unabhängig voneinander Wasserstoff oder eine Gruppe $-OC_nH_{2n+1}$, worin n für 1 bis 5 steht, und R_3 Wasserstoff oder eine Gruppe $-C_nH_{2n+1}$, worin n obige Bedeutung besitzt bedeuten.

[0014] 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



[0015] Die obige Verbindungen sind alle bekannt, sie wurden beschrieben z.B. im US Patent 4,344,949 A. Ihre Anwendung in der Behandlung von Hypertonie sowie Verfahren zu ihrer Herstellung sind dort beschrieben.

[0016] Eine andere Klasse von ACE-Hemmern, für die die vorliegende Erfindung angewendet werden kann, sind Verbindungen der Formel II



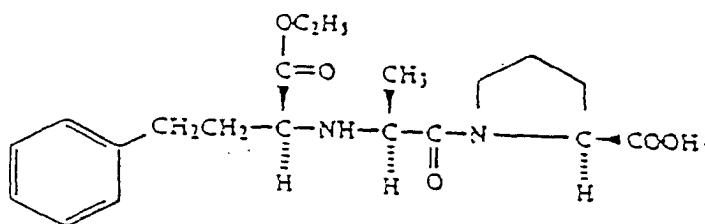
worin

R für C₁₋₆Alkyl, Benzyl, Benzylthio, Benzyloxy, Phenylthio oder Phenoxy;

R₁ für Hydroxy oder C₁₋₆Alkoxy; und

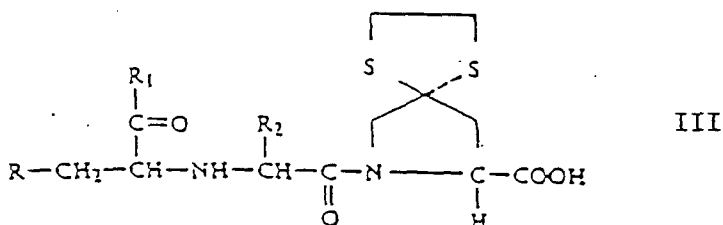
R₂ für Wasserstoff, C₁₋₆Alkyl oder C₁₋₆Aminoalkyl stehen.

[0017] 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



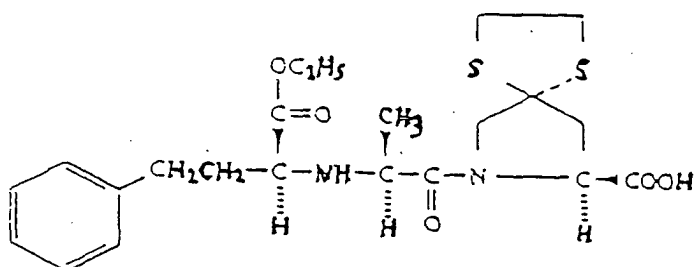
[0018] Die obigen Verbindungen der Formel II sind alle bekannt, sie wurden beschrieben z.B. im Europäischen Patent EP 12,401 A1 Ihre Anwendung in der Behandlung von Hypertonie sowie Verfahren zu ihrer Herstellung sind dort beschrieben.

[0019] Eine besonders bevorzugte Klasse von ACE-Hemmern, für die die vorliegende Erfindung angewendet werden kann, sind Verbindungen der Formel III



worin R, R₁ und R₂ die für die Verbindungen der Formel II angegebenen Bedeutungen haben.

[0020] Die speziell bevorzugte Verbindung der obigen Formel ist Spirapril der Formel



[0021] Die obigen Verbindungen der Formel III sind alle bekannt, sie wurden beschrieben z.B. im US Patent 4,470,972 A. Ihre Anwendung in der Behandlung von Hypertonie sowie Verfahren zu ihrer Herstellung sind dort beschrieben.

[0022] 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 Stabili-

satoren gemäss der vorliegenden Erfindung stabilisiert werden

[0023] Die Menge der aktiven Komponente, einem ACE-Hemmer, 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.

[0024] 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.

[0025] Obwohl die pharmazeutischen Zubereitungen in jeder Form vorliegen können, sind feste Formen bevorzugt, insbesondere Tabletten, Kapseln und Caplets.

[0026] Die pharmazeutischen Zubereitungen der vorliegenden Erfindung enthalten typischerweise ausser der aktiven Komponente, einem ACE-Hemmer, und dem Stabilisator, z.B. Glycinhydrochlorid, pharmazeutisch verträgliche

[0027] 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.

[0028] 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 Baumwollsaamenöl; 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.

[0029] 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.

[0030] 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 Cilazapril.

Ausführungsbeispiel

[0031] Die nachfolgenden Beispiele erläutern die Erfindung, sollen jedoch den Umfang der Erfindung in keiner Weise beschränken.

BEISPIEL 1:

[0032] Nachfolgend sind stabilisierte Zubereitungen gemäss der Erfindung in weisser Tabletten-Form:

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

BEISPIEL 2:

[0033] Die folgenden Zubereitungen A-D stellen stabilisierte Zubereitungen gemäss der Erfindung in weisser Tablettenform dar, während die Zubereitung E keinen erfindungsgemässen Stabilisator enthält:

<u>Bestandteil</u>	<u>Gewicht (mg)</u>				
	<u>A</u>	<u>B</u>	<u>C</u>	<u>D</u>	<u>E</u>
Spirapril ^h 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 ^h Hydrochlorid	-	-	2.60	2.60	-
Glutaminsäure ^h 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	<u>1.00</u>	<u>1.00</u>	<u>1.00</u>	<u>1.00</u>	<u>0.60</u>
Gesamt	130.00	130.00	130.00	130.00	100.00

BEISPIEL 3:

[0034] 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:

	<u>* Test %</u>	<u>Diketo</u>	<u>Disäure</u>
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:

[0035] 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.

	<u>Zeit (Monate)</u>	<u>* Test %</u>	<u>Diketo</u>	<u>Disäure</u>
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^h Hydrochlorid-Gehalts

BEISPIEL 5

[0036] 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:

<u>Bestandteil</u>	<u>Gewicht (mg)</u>			
	<u>A</u>	<u>B</u>	<u>C</u>	<u>D</u>
Spirapril ^h 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
Povidon, USP	2.60	2.60	2.60	3.0
Alginsäure	-	-	-	13.0
Glycin ^h Hydrochlorid	2.60	-	-	3.0
Glutaminsäure ^h Hydrochlorid	-	2.60	-	-
Maleinsäure	-	-	2.60	-
Carmin	3.00	3.00	3.00	-
Eisenoxid, rot	-	-	-	0.03
Kolloidales SiO ₂ , NF	1.30	1.30	1.30	1.5
Magnesiumstearat, NF	<u>1.00</u>	<u>1.00</u>	<u>1.00</u>	<u>1.2</u>
Gesamt	130.00	130.00	130.00	150.00

REPRÄSENTATIVES HERSTELLUNGSVERFAHREN

[0037] Ein Ansatz von 1.6 Millionen Tabletten des Beispiels 5D wird wie folgt gemacht:

- Spiraprilhydrochlorid (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.
- Eisenoxid (0.024 kg) und Lactose (0.24 kg) werden gemischt und gesiebt, und zu der Mischung der Stufe a) gegeben.
- Glycinhydrochlorid (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.
- Ein zweiter Ansatz von 107.44 kg wird gemäss den Stufen a), b) und c) hergestellt, und die Ansätze werden vereinigt (214.88 kg).
- 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.
- 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:

[0038] 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:

	<u>* Test %</u>	<u>Diketo</u>	<u>Disäure</u>
Beispiel 5A	96.3	2.7	**
Beispiel 5B	96.0	1.8	**

* % urspr. Spirapril Hydrochlorid-Gehalts

** Farbstoffeinfluss

BEISPIEL 7:

[0039] Zum Nachweis der Ueberlegenheit 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:

	<u>Zeit (Monate)</u>	<u>* Test %</u>	<u>Diketo</u>	<u>** Disäure</u>
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^h Hydrochlorid-Gehalts

** Farbstoffeinfluss

BEISPIEL 8:

[0040] 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:

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

BEISPIEL 9:

[0041] 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.

	<u>Temp. (°C)</u>	<u>% Wasser</u>	<u>*Assay %</u>	<u>Diketo</u>	<u>Disäure</u>
Beispiel 8A	0	0	94	0.1	0.10
	65	0	91	0.6	0.05
	65	5	-	-	-
	65	10	92	0.7	0.10
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
Beispiel 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
Beispiel 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
Beispiel 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

BEISPIEL 10:

[0042] 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:

Zeit (Monate)	30°C		40°C		50°C		30°C/75% RH	
	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 = Disäure

RH = relative Feuchtigkeit

Patentansprüche

1. Pharmazeutische Zubereitung, enthaltend einen ACE-Hemmer, der auf Zersetzung anfällig ist, und einen Stabilisator, bestehend aus einem Chlorwasserstoff-Donator.
2. Zubereitung gemäß Anspruch 1, worin der ACE-Hemmer auf Zersetzung in ein Diketopiperazin und eine Disäure anfällig ist.
3. Zubereitung gemäß Anspruch 1 oder 2, worin der ACE-Hemmer Spirapril ist.
4. Zubereitung gemäß Anspruch 1 oder 2, worin der ACE-Hemmer Quinapril oder Enalapril ist.
5. Zubereitung gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche, worin der ACE-Hemmer ein Chlorwasserstoff-Säureadditionssalz ist.
6. Zubereitung gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche, worin der Chlorwasserstoff-Donator ein Aminosäurehydrochlorid oder ein Lewis-Säurechlorid ist.
7. Zubereitung gemäß Anspruch 6, worin der Chlorwasserstoff-Donator Glycinhydrochlorid, Glutaminsäurehydrochlorid, Betainhydrochlorid, Alaninhydrochlorid, Valinhydrochlorid, Lysinhydrochlorid, Argininhydrochlorid, Aspartinsäurehydrochlorid, Eisenchlorid, Zinkchlorid oder Aluminiumchlorid ist.
8. Zubereitung gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche, worin der Anteil des Chlorwasserstoff-Donators zwischen 1% und 25%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zubereitung, beträgt.
9. Zubereitung gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche, in welcher das Gewichtsverhältnis des ACE-Hemmers zum Chlorwasserstoff-Donator von 2,5: 1 bis 1:7 beträgt.
10. Zubereitung gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche in Form einer Tablette.
11. Zubereitung gemäß einem der Ansprüche 1, 2, 4 bis 7 in Form einer Tablette, enthaltend

40,0 mg	Quinaprilhydrochlorid oder Enalaprilhydrochlorid
40,0 mg	Glycinhydrochlorid
277,5 mg	Lactose
25,0 mg	Maisstärke
15,0 mg	Talkum
2,5 mg	Magnesiumstearat.

12. Zubereitung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3 und 5 bis 7 in Form einer Tablette, enthaltend

3,06 mg	Spiraprilhydrochlorid
99,94 mg	Lactose, NF
19,50 mg	Stärke, NF
2,60 mg	Povidon, USP
2,60 mg	Glycinhydrochlorid oder Glutaminsäurehydrochlorid
1,30 mg	kolloidales SiO ₂ , NF
1,00 mg	Magnesiumstearat.

13. Zubereitung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3 und 5 bis 7 in Form einer Tablette, enthaltend

3,06 mg	Spiraprilhydrochlorid
94,74 mg	Lactose, NF
19,50 mg	Stärke, NF
5,20 mg	Silicagel
2,60 mg	Povidon, USP
2,60 mg	Glycinhydrochlorid oder Glutaminsäurehydrochlorid
1,30 mg	kolloidales SiO ₂ , NF
1,00 mg	Magnesiumstearat.

14. Zubereitung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3 und 5 bis 7 in Form einer Tablette, enthaltend

3,06 mg	Spiraprilhydrochlorid
96,94 mg	Lactose, NF
19,50 mg	Stärke, NF
2,60 mg	Povidon, USP
2,60 mg	Glycinhydrochlorid oder Glutaminsäurehydrochlorid
3,00 mg	Carmin
1,30 mg	kolloidales SiO ₂ , NF.
1,00 mg	Magnesiumstearat.

15. Zubereitung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3 und 5 bis 7 in Form einer Tablette, enthaltend

6,00 mg	Spiraprilhydrochlorid
99,77 mg	Lactose, NF
22,50 mg	Stärke, NF
3,00 mg	Povidon, USP
13,00 mg	Alginsäure
3,00 mg	Glycinhydrochlorid
0,03 mg	Eisenoxid, rot
1,50 mg	kolloidales SiO ₂ , NF.
1,20 mg	Magnesiumstearat, NF.

16. Zubereitung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3 und 5 bis 7 in Form einer Tablette, enthaltend

3,00 mg	Spiraprilhydrochlorid
360,00 mg	Lactose, NF
20,00 mg	Glycinhydrochlorid
1,00 mg	kolloidales SiO ₂ , NF.
16,00 mg	Stearinsäure, NF.

17. Zubereitung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3 und 5 bis 7 in Form einer Tablette, enthaltend

3,30 mg	Spiraprilhydrochlorid
360,00 mg	Lactose, NF
20,00 mg	Eisenchlorid oder Betainhydrochlorid oder Glutaminsäurehydrochlorid
1,00 mg	kolloidales SiO ₂ , NF.
16,00 mg	Stearinsäure, NF.

18. Verfahren zur Herstellung einer stabilisierten pharmazeutischen Zubereitung definiert in einem der Ansprüche 1 bis 17, dadurch gekennzeichnet, dass man einen ACE-Hemmer, der auf Zersetzung anfällig ist, mit einem Chlorwasserstoff-Donator verarbeitet.

19. Verfahren zur Stabilisierung einer pharmazeutischen Zubereitung definiert in einem der Ansprüche 1 bis 17 enthaltend einen ACE-Hemmer, der auf Zersetzung anfällig ist, dadurch gekennzeichnet, dass man eine stabilisierend wirksame Menge eines Chlorwasserstoff-Donators hinzufügt.

20. Verwendung von einem Chlorwasserstoff-Donator zur Stabilisierung eines ACE-Hemmers, der auf Zersetzung anfällig ist, in einer pharmazeutischen Zubereitung, wie definiert in einem der Ansprüche 1 bis 17.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen