

(12)

# PATENTSCHRIFT

(21) Anmeldenummer: 1476/91

(51) Int.Cl.<sup>6</sup> : **A61K 31/40**  
A61K 47/02, 47/16

(22) Anmeldetag: 24. 7.1991

(42) Beginn der Patentdauer: 15. 6.1995

(45) Ausgabetag: 25. 1.1996

(30) Priorität:

25. 7.1990 US 557234 beansprucht.

(56) Entgegenhaltungen:

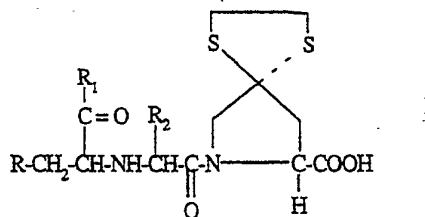
DE 3627613A1 EP 0280999A2 US 4912096A EP 0264887A1  
EP 0264888A1 US 4808413A

(73) Patentinhaber:

SANDOZ-ERFINDUNGEN VERWALTUNGSGESELLSCHAFT M.B.H.  
A-1235 WIEN (AT).

(54) PHARMAZEUTISCHE ZUBEREITUNGEN MIT EINEM GEHALT AN ACE-INHIBITOR UND DESSEN STABILISIERUNG

(57) Die Erfindung betrifft eine pharmazeutische Zubereitung, vorzugsweise in Form einer Tablette, mit einem Gehalt an einem ACE-Inhibitor als Wirkstoff und einem Stabilisator, dadurch gekennzeichnet, daß als aktive Komponente 0.5 bis 50% einer Verbindung der Formel I, worin R für C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> Alkyl, Benzyl, Benzylthio, Benzylloxy, Phenylthio oder Phenoxy, R<sub>1</sub> für Hydroxy oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> Alkoxy und R<sub>2</sub> für Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) Alkyl oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> Aminoalkyl stehen, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zubereitung, und als Stabilisator ein Chlorwasserstoff-Donator enthalten sind.



Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung von Säure-Donatoren als Stabilisatoren in pharmazeutischen Zubereitungen mit einem Gehalt an einem ACE-Inhibitor und diese enthaltende pharmazeutische Zubereitungen.

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, wie auch bei anderen ACE-Hemmern, wie Quinapril und Enalapril, bekannt, 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.

Die EP 0 264 888 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.

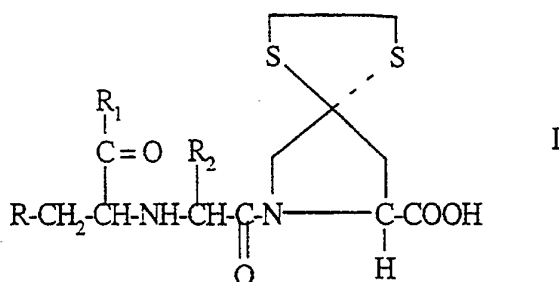
Das US 4 743 450 A betrifft ebenfalls die Stabilisierung von ACE-Hemmer enthaltenden pharmazeutischen Zubereitungen, wobei als Stabilisator eine Kombination eines Alkali- oder Erdalkalimetallsalzes (vorzugsweise Magnesiumcarbonat) und eines Saccharides (vorzugsweise Mannit oder Lactose) verwendet wird.

EP 0 280 999 A2 beschreibt stabilisierte Zubereitungen, welche ACE-Inhibitoren und einen Stabilisator enthalten. Der Stabilisator ist alkalisch oder ein solcher mit einem Saccharid. EP 0 264 887 A1 beschreibt stabilisierte Zubereitungen, welche ACE-Inhibitoren und einen Stabilisator enthalten. Der Stabilisator ist eine metallenthaltende alkalische Verbindung oder eine Kombination einer metallenthaltenden alkalischen Verbindung mit einem Saccharid. In keiner von beiden Publikationen wird ein ACE-Inhibitor der Formel I oder ein erfindungsgemäßer Stabilisator beschrieben.

Obwohl die oben genannten Patentschriften einen Versuch zur Überwindung der Instabilitätsprobleme von ACE-Hemmer 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, die erhöhte Stabilität aufweisen.

Die vorliegende Erfindung betrifft

a) pharmazeutische Zubereitungen, vorzugsweise in Form einer Tablette, mit einem Gehalt an einem ACE-Inhibitor als Wirkstoff und einem Stabilisator, dadurch gekennzeichnet, daß als aktive Komponente 0.5 bis 50% einer Verbindung der Formel



worin R für C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> Alkyl, Benzyl, Benzylthio, Benzyloxy, Phenylthio oder Phenoxy, R<sub>1</sub> für Hydroxy oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> Alkoxy und R<sub>2</sub> für Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) Alkyl oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> Aminoalkyl stehen, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zubereitung, und als Stabilisator ein Chlorwasserstoff-Donator enthalten sind und

b) ein Verfahren zur Herstellung einer stabilisierten pharmazeutischen Zubereitung, dadurch gekennzeichnet, daß man eine aktive Komponente der Formel I mit einem Chlorwasserstoff-Donator vermischt, und

c) die Verwendung eines Chlorwasserstoff-Donators zur Stabilisierung einer aktiven Komponente der Formel I und/oder die Verwendung eines Chlorwasserstoff-Donators als Stabilisator zur Herstellung einer pharmazeutischen Zubereitung enthaltend eine aktive Komponente der Formel I und

d) ein Verfahren zur Stabilisierung einer pharmazeutischen Zubereitung, wie oben definiert, enthaltend eine aktive Komponente der Formel I, gekennzeichnet durch Hinzufügen einer stabilisierend wirksamen

Menge eines Chlorwasserstoff-Donators zu einer pharmazeutischen Zubereitung.

Die pharmazeutischen Zubereitungen der vorliegenden Erfindung weisen folgende Vorteile auf:

- 1) Verhinderung der Zersetzung der aktiven Komponente der Formel I und/oder
- 2) Erhöhung der Lagerbeständigkeit unter normalen Lagerungsbedingungen und/oder
- 5 3) geringere Empfindlichkeit auf Feuchtigkeit und sogar Verbesserung der Stabilität mit Zunahme der Feuchtigkeit und/oder
- 4) geringere Verfärbung über einen signifikanten Zeitraum und/oder
- 5) geringere Instabilität bei Anwendung in Anwesenheit von Farbstoffen.

Im Unterschied 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 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.

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.

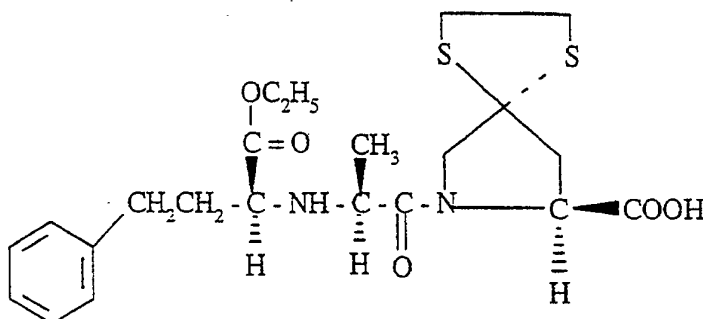
Der Chlorwasserstoff-Donator kann in einer Menge, die eine Zersetzung der aktiven Komponente der Formel I verhindert, eingesetzt werden. Die Menge des verwendeten Chlorwasserstoff-Donators beträgt zwischen 1% und 25%, vorzugsweise zwischen 1% und 20%, insbesondere zwischen 1% und 15%, z.B. von 1 bis 10% oder 1 bis 5%, z.B. 2%, bezogen auf das Gesamtgewicht der pharmazeutischen Zubereitung.

Das Gewichtsverhältnis der aktiven Komponente der Formel I zu dem Chlorwasserstoff-Donator kann in konventioneller Weise bestimmt werden. Das bevorzugte Gewichtsverhältnis der aktiven Komponente der Formel I 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 ACE-Inhibitoren der Formel I in pharmazeutischen Zubereitungen, in welchen Puffern auf einen niedrigen pH-Wert für eine erforderliche Stabilität gewünscht ist, anwendbar. Sie kann von besonderem Interesse für aktive Komponenten sein, die in Säureadditionssalzform vorliegen, z.B. Hydrochloridsalzform. Es wurde gefunden, daß die Erfindung besonders für die Anwendung bei ACE-Hemmer der Formel I enthaltenden pharmazeutischen Zubereitungen geeignet ist, da, wie oben erwähnt, viele dieser ACE-Hemmer in pharmazeutischen Dosierungsformen sich leicht zersetzen.

Die Klasse von ACE-Hemmern, für die die vorliegende Anmeldung angewendet werden kann, sind Verbindungen der Formel I.

Die speziell bevorzugte Verbindung der obigen Formel ist Spirapril der Formel



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

Die Verbindungen der Formel I können mit verschiedenen anorganischen und organischen Säuren und Basen Salze bilden, die nach bekannten Verfahren hergestellt werden können. Diese Salze können ebenfalls mit der ausgewählten Gruppe von Chlorwasserstoff-Donatoren als Stabilisatoren gemäß der

vorliegenden Erfindung stabilisiert werden.

Die Menge der aktiven Komponente der Formel I 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 die Verbindungen der Formel I 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, dem ACE-Hemmer der Formel I, 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 Baumwollsaamenöl; Bindemittel, wie Polyvinylpyrrolidon (Povidon) und Gelatine; und Sprengmittel, wie mikrokristalline Cellulose, quervernetztes Polyvinylpyrrolidon und Alginsäure. Weiterè 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 equivalent 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.

Die nachfolgenden Beispiele erläutern die Erfindung. Alle Temperaturangaben erfolgen in Celsiusgraden.

**Beispiel 1:**

Die folgenden Zubereitungen A-D stellen stabilisierte Zubereitungen gemäß der Erfindung in weißer Tablettenform dar, während die Zubereitung E als Vergleichsbeispiel keinen erfindungsgemäß eingesetzten Stabilisator enthält:

50

55

AT 400 519 B

Bestandteil:	Masse (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 <sub>2</sub> , NF	1.30	1.30	1.30	1.30	0.10
Magnesiumstearat, NF	1.00	1.00	1.00	1.00	0.60
Gesamt:	130.00	130.00	130.00	130.00	100.00

**Beispiel 2:**

Zum Nachweis der Wirksamkeit der erfindungsgemäßen Stabilisatoren gegen hinzugefügte Feuchtigkeit wurden die Zubereitungen der Beispiele 1A-1D während 3 Monaten bei 30° und 75% relativer Feuchtigkeit gelagert, wobei man folgende Resultate erhielt:

Beispiel:	* Test %	Diketo	Disäure
1A	99.6	0.0	0.1
1B	100.0	0.0	0.2
1C	99.6	0.0	0.1
1D	99.9	0.0	0.2

\* % des ursprüngl. Spirapril.Hydrochlorid-Gehalts

**Beispiel 3:**

Zum Nachweis der Wirksamkeit der erfindungsgemäßen Stabilisatoren gegen Erhöhung der Temperatur wurden die Zubereitungen der Beispiele 1A und 1C bei 50° 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 1E bei 50° 3 Monate lang lagert.

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

\* % des urspr. Spirapril.Hydrochlorid-Gehalts

**Beispiel 4:**

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

	Bestandteil:	Masse (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	3.00
	Alginsäure	-	-	-	13.00
	Glycin.Hydrochlorid	2.60	-	-	3.0
20	Glutaminsäure.Hydrochlorid	-	2.60	-	-
	Maleinsäure	-	-	2.60	-
	Carmin	3.00	3.00	3.00	-
	Eisenoxid, rot	-	-	-	0.03
25	Kolloidales SiO <sub>2</sub> , 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 4D 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° getrocknet, z.B. bis ein Verlust von etwa 2.1% beim Trocknen erreicht ist, dann durch Sieben gebrochen (typischerweise 1000 µm). Man erhält einen Ansatz von 107.44 kg.
  - 45 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).
  - 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 werden.

**Beispiel 5:**

55 Zum Nachweis der Wirksamkeit der erfindungsgemäßen Stabilisatoren gegen Erhöhung der Temperatur in Gegenwart von Farbstoffen werden die mit Carmin gefärbten Zubereitungen der Beispiele 4A und 4B während 3 Monaten bei 50° gelangert, wobei man folgende Resultate erhielt:

**AT 400 519 B**

Beispiel:	* Test %	Diketo	Disäure
4A	96.3	2.7	**
4B	96.0	1.8	**

5

\* % urspr. Spirapril.Hydrochlorid-Gehalts  
\*\* Farbstoffeinfluß

10

**Beispiel 6:**

Zum Nachweis der Überlegenheit der pharmazeutischen Zubereitung der vorliegenden Erfindung wurden die Zubereitungen der Beispiele 4A und 4C bei 50° während verschieden langer Zeit gelagert, wobei man folgende Resultate erhielt:

15

Beispiel	Zeit(Monate)	*Test %	Diketo	**Disäure
4A	1	98.4	1.1	1
	2	15.2	3.1	2
	3	96.3	2.7	2
4C	1	91.6	5.1	1
	2	89.2	14.8	2
	3	84.6	10.0	2

20

25

\* % des urspr. Spirapril.Hydrochlorid-Gehalts  
\*\* Farbstoffeinfluß

30

**Beispiel 7:**

Die folgenden Zubereitungen A-D stellen stabilisierte Zubereitungen gemäß der Erfindung in Form von weißen Tabletten dar, während die Vergleichszubereitung E keinen erfindungsgemäßen Stabilisator enthält:

35

Bestandteil:	Masse (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 <sub>2</sub> , NF	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
Stearinsäure NF	16.0	16.0	16.0	16.0	16.0
Gesamt:	400.3	400.3	400.3	400.3	380.3

40

45

50

**Beispiel 8:**

55

Zum Nachweis der Wirksamkeit der pharmazeutischen Zubereitungen gemäß der vorliegenden Erfindung gegen Erhöhung der Temperatur und hinzugefügte Feuchtigkeit wurden die Zubereitungen der Beispiele 7A-7D während 72 Stunden gelagert, wobei man nachfolgende Resultate erhielt. Zum Vergleich

## AT 400 519 B

werden nachfolgend die Resultate angegeben, die man erhält, wenn man die Zubereitung des Beispiels 7E während 72 Stunden unter denselben Bedingungen lagert.

5	Beispiel	Temp.( °C)	% Wasser	*Assay %	Diketo	Disäure
	7A	0	0	94	0.1	0.10
		65	0	91	0.6	0.05
		65	5	-	-	-
		65	10	92	0.7	0.10
10	7B	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	7C	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	7D	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	7E	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 Beispiel 9:

Zum Nachweis der erhöhten Lagerbeständigkeit der stabilisierten Zubereitung gemäß der vorliegenden Erfindung wurde die Zubereitung des Beispiels 4A während einer längeren Zeitspanne unter verschiedenen Bedingungen gelagert, wobei man folgende Resultate erhielt:

		30 °		40 °		50 °		30 ° /75%RH	
	Zeit/Monate	DK	DA	DK	DA	DK	DA	DK	DA
40	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	-	-	-	-
45	24	1.5	0.2	-	-	-	-	-	-
	DK = Diketopiperazin DA = Disäure RH = relative Feuchtigkeit								

50

### Patentansprüche

- 55 1. Pharmazeutische Zubereitung, vorzugsweise in Form einer Tablette, mit einem Gehalt an einem ACE-Inhibitor als Wirkstoff und einem Stabilisator, **dadurch gekennzeichnet**, daß als aktive Komponente 0.5 bis 50% einer Verbindung der Formel



