

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
14. Februar 2002 (14.02.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 02/11709 A2

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **A61K 31/00**

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP01/08999

(22) Internationales Anmeldedatum:
3. August 2001 (03.08.2001)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
100 38 364.5 5. August 2000 (05.08.2000) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US): **HEXAL AG** [DE/DE]; Industriestrasse 25, 83607
Holzkirchen (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **KLOKKERS,
Karin** [DE/DE]; Hexal AG, Industriestrasse 25, 83607
Holzkirchen (DE). **FREUDENSPRUNG, Brigitte**
[DE/DE]; Hexal AG, Industriestrasse 25, 83607
Holzkirchen (DE). **HÄGER, Alexandra** [DE/DE];
Hexal AG, Industriestrasse 25, 83607 Holzkirchen (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK,
LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,
MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL,
TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK,
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR),
OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu
veröffentlichen nach Erhalt des Berichts

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe
der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: PHARMACEUTICAL, EFFERVESCENT FORMULATION CONTAINING RAMIPRIL

(54) Bezeichnung: PHARMAZEUTISCHE, RAMIPRIL ENTHALTENDE BRAUSEFORMULIERUNG

(57) Abstract: The invention relates to a stable, orally-dosable pharmaceutical effervescent formulation comprising the ACE-inhibitor ramipril and/or the pharmacologically acceptable salts and/or the pharmacologically acceptable esters thereof as active components, with a weight ratio of acid to carbonate/bicarbonate of 0.6 to 1.3 and a weight ratio of ramipril to effervescent formulation of 0.004 to 0.013.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft eine lagerstabile, oral zu verabreichende pharmazeutische Brauseformulierung mit dem ACE-Hemmer Ramipril und/oder dessen pharmazeutisch unbedenklichen Salzen und/oder dessen pharmazeutisch unbedenklichen Estern als aktive Bestandteile mit einem Gewichtsverhältnis von Säure zu Carbonat/Bicarbonat von 0,6 bis 1,3 und einem Gewichtsverhältnis von Ramipril zu Brausegemisch von 0,004 bis 0,013.



WO 02/11709 A2

Pharmazeutische, Ramipril enthaltende Brauseformulierung

Die Erfindung betrifft eine lagerstabile, oral zu verabreichende pharmazeutische Brauseformulierung mit dem ACE-Hemmer Ramipril und/ oder dessen pharmazeutisch unbedenklichen Salzen und/ oder dessen pharmazeutisch unbedenklichen Estern als aktive Bestandteile mit einem Gewichtsverhältnis von der oder den Säure(n) zu Carbonat/ Bicarbonat von 0,6 bis 1,3 und einem Gewichtsverhältnis von Ramipril zu Brausegemisch von 0,004 bis 0,013.

EP 079022 B1 beschreibt Ramipril, (2S,3aS,6aS)-1-[(S)-2-[[[(S)-1-(Ethoxycarbonyl)-3-Phenylpropyl]amino]propanyl]octahydrocyclopenta[b]pyrrole-2-carbonsäure, und Ramiprilat als pharmazeutischen Wirkstoff.

Ramipril ist ein potentieller ACE-Hemmer, der zur Behandlung von essentieller Hypertonie, gering bis mäßig ausgeprägter Herzinsuffizienz und nach akutem Myocardinfarkt verwendet wird. Auf dem Markt befinden sich ausschließlich oral zu verabreichende Tabletten und Filmtabletten mit einem Ramiprilgehalt von 1,25 mg, 2,5 mg und 5 mg.

Die Patienten-Compliance spielt heutzutage eine sehr wichtige Rolle. Der Nachteil der gängigen oralen Darreichungsformen besteht darin, daß ein Großteil der Patienten unfähig ist, diese zu schlucken bzw. eine große Abneigung gegen diese Art der Darreichungsform besteht.

Schäumende bzw. brausende Präparate sind ein nützlicher und bevorzugter Präparatetyp für die orale Verabreichung. Bevor das Arzneimittel von dem Patienten geschluckt wird, wird ein Brausepräparat in beispielsweise einem wäßrigen Medium, wie Trinkwasser, gelöst und/ oder dispergiert. Die Lösung und/ oder Dispersion erfolgt sehr schnell, wobei das Brausen eine angenehme Präsentation des Arzneimittels ermöglicht, insbesondere bei Patienten, die es nicht vorziehen, Tabletten einzunehmen oder die Schwierigkeiten haben sie zu schlucken.

Bei der Herstellung einer üblichen Brauseformulierung gemäß dem Stand der Technik („Die
Tablette“, Dr. W. A. Ritschel, Editio Cantor KG/ Aulendorf) mit Ramipril als Wirkstoff treten
Probleme bezüglich der Lagerstabilität auf. Der Wirkstoff unterliegt einer erheblichen
Zersetzung. Die Gehalte an Ramipril-Diketopiperazin und/ oder Ramiprildisäure, typische
5 Zersetzungsprodukte von Ramipril, überstiegen schon nach kurzer Lagerzeit die in den
Monographien angegebenen Maximalgehalte um ein vielfaches.

Dieses Stabilitätsproblem der ACE-Hemmer wird schon in EP 317 878 B1 beschrieben. Als
eine wesentliche Zersetzungsursache gilt der mit dem Herstellungsverfahren verbundene
10 Streß, vor allem dann, wenn der ACE-Hemmer im Gemisch mit Hilfsstoffen vorliegt. Der
mechanische Streß erfolgt bei der Herstellung durch den bei der Tablettierung üblichen
Preßdruck. Ein weiterer Faktor ist die bei der Lagerung auftretende Luftfeuchtigkeit oder
gegebenenfalls auch eine erhöhte Temperatur. Außerdem wird die Art der verwendeten
Tablettierhilfsstoffe als wesentlich für die Stabilität der ACE-Hemmer bezeichnet. Als
15 Lösung des Problems beschreibt das Patent die Möglichkeit die Wirkstoffpartikel mit einer
Polymerschutzhülle zu überziehen und/ oder einen Puffer in das System als Hilfsstoff
zuzugeben, so daß sich in Gegenwart von Feuchtigkeit ein Mikro-pH-Wert von schwach
sauer bis schwach alkalisch einstellt. Die Polymerschutzhülle erhält man durch Besprühen der
Wirkstoffpartikel mit der Polymerlösung, was einen zusätzlichen Verfahrensschritt darstellt.

20 Die Aufgabe der Erfindung ist es nun, eine lagerstabile, schnell in Wasser zu lösende
pharmazeutische Brauseformulierung zur Anwendung von Ramipril und/ oder dessen
pharmazeutisch unbedenklichen Salzen und/ oder dessen pharmazeutisch unbedenklichen
Estern für alle betroffenen Personen bereitzustellen, um somit schneller den therapeutisch
25 wirksamen Blutplasmaspiegel zu erreichen und die Patienten-Compliance durch leichtere
Einnahme zu verbessern. Die Herstellung sollte einfach und mit den üblichen Hilfsstoffen
ohne zusätzlichen Verfahrensschritte erfolgen.

Es wurde nun überraschend gefunden, daß eine lagerstabile pharmazeutische
30 Brauseformulierung enthaltend Ramipril und/ oder dessen pharmazeutisch unbedenklichen
Salze und/ oder dessen pharmazeutisch unbedenklichen Ester als aktiven Bestandteil erhalten
werden kann, indem das Gewichtsverhältnis von der oder den Säure(n) zu Carbonat/
Bicarbonat 0,6 bis 1,3, insbesondere 0,7 bis 1,1 beträgt. Besonders bevorzugt ist das
Gewichtsverhältnis von Säure zu Carbonat/Bicarbonat von 0,7 bis 0,9. Das Verhältnis von

Ramipril bzw. entsprechende Mengen pharmazeutisch unbedenkliche Salze und/oder Ester zu Brausegemisch sollte zwischen 0,004 bis 0,013, insbesondere 0,006 bis 0,01 betragen. Unter Brausegemisch wird hier die Menge an Säure(n) plus Carbonat/Bicarbonat verstanden. Die möglichen Darreichungsformen enthalten die für pharmazeutische Brauseformulierungen üblichen Hilfsstoffe. Es werden keine Polymerschutzhüllen oder Puffer benötigt, um die Stabilität zu gewährleisten. Die Herstellung der Brauseformulierung kann somit nach üblichen Verfahren erfolgen.

In der erfindungsgemäßen Brauseformulierung kann als Brausegemisch das Carbonat und das Bicarbonat der Alkali- und/ oder der Erdalkalimetalle, z.B. Natriumcarbonat bzw. Natriumbicarbonat, Calciumcarbonat bzw. Calciumbicarbonat und/ oder Magnesiumcarbonat bzw. Magnesiumbicarbonat als Kohlendioxidquelle, in Verbindung mit mindestens einer Säure, z.B. Citronensäure, Mononatriumcitrat, Ascorbinsäure, Gluconsäure, Milchsäure, Äpfelsäure und Weinsäure, verwendet werden.

Das erfindungsgemäße Brausegemisch besteht aus 20-40 Gew.%, insbesondere 25-35 Gew.% mindestens einer physiologisch verträglichen Säure und 25-40 Gew.%, insbesondere 30-35 Gew.% mindestens eines physiologisch verträglichen Carbonats und 1-5 Gew.%, insbesondere 2-3 Gew.% mindestens eines physiologisch verträglichen Bicarbonats bezogen auf das Gesamtformulierungsgewicht.

In der bevorzugten erfindungsgemäßen Brauseformulierung wird Citronensäure mit einer Kombination von Natriumcarbonat und Natriumbicarbonat als Brausegemisch verwendet.

Das Gewichtsverhältnis des Brausegemisches von der oder den Säure(n) zu Carbonat/Bicarbonat kann dabei 0,6 bis 1,3, insbesondere 0,7 bis 1,1 betragen. Bevorzugt liegt das Verhältnis bei 0,7 bis 0,9, wobei das Verhältnis von Ramipril bzw. den entsprechenden Mengen dessen pharmazeutisch unbedenklichen Salzen und/oder Estern zu Brausegemisch zwischen 0,004 bis 0,013, insbesondere 0,006 bis 0,01 beträgt.

Die erfindungsgemäße Brauseformulierung kann Ramipril und/ oder dessen pharmazeutisch unbedenkliche Salze und/ oder dessen pharmazeutisch unbedenklichen Ester als aktive Bestandteile enthalten. Als pharmazeutisch unbedenkliche Salze von Ramipril werden Säureadditionssalze verstanden. Diese erhält man durch die Reaktion des freien Ramiprils mit pharmazeutisch unbedenklichen Säuren. Pharmazeutisch unbedenkliche Säuren sind

anorganische Säuren (z.B. Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Salpetersäure, Phosphorsäure) oder organische Säuren (z.B. Essig-, Propion-, Hydroxyessig-, Milch-, Brenztrauben-, Oxal-, Malein-, Malon-, Bernstein-, Fumar-, Äpfel-, Wein-, Citronen-, Methansulfon-, Ethansulfon-, Benzolsulfon-, p-Toluolsulfon-, Cyclohexansulfamin-, Salicyl-,
5 p-Aminosalicyl- und Pamoasäure). Ebenso als Säureadditionssalze werden Solvate mit dem Wirkstoff bezeichnet. Derartige Solvate sind z.B. Hydrate, Alkoholate und dergleichen. Als weitere mögliche Salze von Ramipril kommen vor allem Alkalisalze, wie z.B. das Kalium-, Natrium- und Lithiumsalz, Erdalkalimetallsalze, wie z.B. Calcium- und Magnesiumsalz, sowie Zinksalze und Ammoniumsalze in Frage.

10

Die erfindungsgemäße Brauseformulierung kann pro Dosierungseinheit eine wirksame Menge an Ramipril von 1-15 mg, insbesondere von 1-10 mg enthalten.

Die bevorzugten erfindungsgemäßen Brauseformulierungen enthalten 1,25; 2,5; 5 oder 10 mg
15 Ramipril pro Dosierungseinheit.

Die erfindungsgemäße Brauseformulierung kann pro Dosierungseinheit eine wirksame Menge an pharmazeutisch unbedenklichen Salzen und/ oder dessen pharmazeutisch unbedenklichen Estern von Ramipril enthalten, die einem Gehalt von Ramipril von 1-15 mg, insbesondere von
20 1-10 mg, bevorzugt von 1,25 mg; 2,5 mg; 5 mg und 10 mg entspricht.

Ein akzeptabler Geschmack der resultierenden Lösung des Wirkstoffes kann durch Zusatz geeigneter Geschmackskorrigenten, wie Aromastoffen, Zucker, Saccharose bzw. Zuckeraustauschstoffen erreicht werden. Zucker oder Zuckeraustauschstoffe können in
25 einer Menge von bis zu etwa 50 Gew.% vorliegen. Zur Herstellung der erfindungsgemäßen Brauseformulierung geeignete Geschmackskorrigenten sind künstliche oder natürliche Süßstoffe (0,5 bis 5 Gew.%), vorzugsweise Saccharin-Natrium, Natrium-Cyclamat, Sorbit, Aspartam, Acesulfam, Acesulfam-Kalium oder Mannit, oder künstliche oder natürliche Aromastoffe, vorzugsweise Zitronen-, Orange, Grapefruit, Kirsch, Banane-, Pfefferminze-,
30 Karamel-, Vanille-, Waldfrucht- und Himbeeraroma. Die Aromen werden vorzugsweise in einer Menge von 0,5 bis 3 Gew.% verwendet.

Weiterhin werden nach dem Stand der Technik bekannte, pharmazeutische, wasserlösliche Hilfsstoffe zur Herstellung der erfindungsgemäßen Brauseformulierung, z.B. Füll- und

Bindemittel [Mannit, Lactose (Tabletose, Ludipress), Dextrose (Emdex)] sowie Schmiermittel (Polyethylenglykole, Compritol, L-Leucin, Magnesiumstearat, Stearinsäure) eingesetzt. Als weitere mögliche Tablettenhilfsstoffe können gegebenenfalls ein oder mehrere Polysaccharide zugegeben werden. Bevorzugte Polysaccharide sind Cyclodextrine. Mögliche

5 Vertreter stellen α -, β -, γ - Cyclodextrin und/ oder deren pharmazeutisch unbedenklichen Derivate, insbesondere β -Cyclodextrin, dar.

Die erfindungsgemäße Brauseformulierung kann in Form von Tabletten oder Pulver oder Granulat, welches in Sachets abgefüllt werden kann, vorliegen. Die bevorzugte

10 Brauseformulierung liegt in Form von Tabletten vor.

Das Brausetablettengewicht kann 1-4 Gramm betragen, wobei ein Gewicht von 1,5-2,5 Gramm bevorzugt wird. Der Brausetablettendurchmesser kann 16-25 mm betragen.

Nach Auflösung der Brauseformulierung erhält man über einen gewissen Zeitraum eine

15 stabile Lösung.

Die Erfindung wird durch nachstehende Beispiele näher erläutert ohne aber den Erfindungsumfang damit einzuschränken.

Beispiel 1:

Ramipril	10 mg/ Tabl.
25 Citronensäure	550 mg/ Tabl.
Natriumcarbonat	600 mg/ Tabl.
Natriumhydrogencarbonat (Bicarbonat)	50 mg/ Tabl.
Trinatriumcitrat	30 mg/ Tabl.
Lactose	400 mg/ Tabl.
30 Saccharin-Natrium	5 mg/ Tabl.
Natrium-Cyclamat	50 mg/ Tabl.
PEG 6000	170 mg/Tabl.
Aroma (Zitrone)	50 mg/ Tabl.

Das Gesamtgewicht einer Tablette beträgt 1915 mg.

Ramipril und PEG 6000 werden gemahlen und gesiebt, die restlichen Bestandteile werden zugemischt. Das Gemisch wird zu Tabletten mit 20 mm Durchmesser und 1915 mg verpreßt.

Nach dem Auflösen resultiert eine klare Lösung. Das Gewichtsverhältnis von Citronensäure

5 zu Carbonat/Bicarbonat entspricht ca. 0,85.

Beispiel 2:

10

Ramipril 10 mg/ Tabl.

Citronensäure 600 mg/ Tabl.

Natriumcarbonat 600 mg/ Tabl.

Natriumhydrogencarbonat (Bicarbonat) 50 mg/ Tabl.

15 Trinatriumcitrat 30 mg/ Tabl.

Lactose 400 mg/ Tabl.

Saccharin-Natrium 5 mg/ Tabl.

Natrium-Cyclamat 50 mg/ Tabl.

PEG 6000 170 mg/Tabl.

20 Aroma (Himbeere) 50 mg/ Tabl.

Das Gesamtgewicht einer Tablette beträgt 1965 mg.

Ramipril und PEG 6000 werden gemahlen und gesiebt, die restlichen Bestandteile werden zugemischt. Das Gemisch wird zu Tabletten mit 20 mm Durchmesser und 1965 mg verpreßt.

25 Nach dem Auflösen resultiert eine klare Lösung. Das Gewichtsverhältnis von Citronensäure zu Carbonat/Bicarbonat entspricht ca. 0,92.

Beispiel 3:

	Ramipril	10 mg/ Tabl.
	Citronensäure	650 mg/ Tabl.
5	Natriumcarbonat	600 mg/ Tabl.
	Natriumhydrogencarbonat (Bicarbonat)	50 mg/ Tabl.
	Trinatriumcitrat	30 mg/ Tabl.
	Lactose	400 mg/ Tabl.
	Saccharin-Natrium	5 mg/ Tabl.
10	Natrium-Cyclamat	50 mg/ Tabl.
	PEG 6000	170 mg/Tabl.
	Aroma (Banane)	50 mg/ Tabl.

Das Gesamtgewicht einer Tablette beträgt 2015 mg.

- 15 Ramipril und PEG 6000 werden gemahlen und gesiebt, die restlichen Bestandteile werden zugemischt. Das Gemisch wird zu Tabletten mit 20 mm Durchmesser und 2015 mg verpreßt. Das Gewichtsverhältnis von Citronensäure zu Carbonat/Bicarbonat entspricht ca. 1,0.

20

Beispiel 4:

	Ramipril	10 mg/ Tabl.
	Citronensäure	700 mg/ Tabl.
25	Natriumcarbonat	600 mg/ Tabl.
	Natriumhydrogencarbonat (Bicarbonat)	50 mg/ Tabl.
	Trinatriumcitrat	30 mg/ Tabl.
	Lactose	400 mg/ Tabl.
	Saccharin-Natrium	5 mg/ Tabl.
30	Natrium-Cyclamat	50 mg/ Tabl.
	PEG 6000	170 mg/Tabl.
	Aroma (Karamel)	50 mg/ Tabl.

Das Gesamtgewicht einer Tablette beträgt 2075 mg.

Ramipril und PEG 6000 werden gemahlen und gesiebt, die restlichen Bestandteile werden zugemischt. Das Gemisch wird zu Tabletten mit 20 mm Durchmesser und 2065 mg verpreßt. Nach dem Auflösen resultiert eine klare Lösung. Das Gewichtsverhältnis von Citronensäure zu Carbonat/Bicarbonat entspricht ca. 1,08.

5

Beispiel 5:

10	Ramipril	10 mg/ Tabl.
	Citronensäure	550 mg/ Tabl.
	Natriumcarbonat	650 mg/ Tabl.
	Natriumhydrogencarbonat (Bicarbonat)	50 mg/ Tabl.
	Trinatriumcitrat	30 mg/ Tabl.
15	Lactose	400 mg/ Tabl.
	Saccharin-Natrium	5 mg/ Tabl.
	Natrium-Cyclamat	50 mg/ Tabl.
	PEG 6000	170 mg/Tabl.
	Aroma (Waldbeere)	50 mg/ Tabl.

20

Das Gesamtgewicht einer Tablette beträgt 1965 mg.

Ramipril und PEG 6000 werden gemahlen und gesiebt, die restlichen Bestandteile werden zugemischt. Das Gemisch wird zu Tabletten mit 16 mm Durchmesser und 1965 mg verpreßt. Das Gewichtsverhältnis von Citronensäure zu Carbonat/Bicarbonat entspricht ca. 0,79.

25

Beispiel 6:

30	Ramipril	10 mg/ Tabl.
	Citronensäure	550 mg/ Tabl.
	Natriumcarbonat	700 mg/ Tabl.
	Natriumhydrogencarbonat (Bicarbonat)	50 mg/ Tabl.
	Trinatriumcitrat	30 mg/ Tabl.

	Lactose	400 mg/ Tabl.
	Saccharin-Natrium	5 mg/ Tabl.
	Natrium-Cyclamat	50 mg/ Tabl.
	PEG 6000	170 mg/Tabl.
5	Aroma (Zitrone)	50 mg/ Tabl.

Das Gesamtgewicht einer Tablette beträgt 2015 mg.

Ramipril und PEG 6000 werden gemahlen und gesiebt, die restlichen Bestandteile werden zugemischt. Das Gemisch wird zu Tabletten mit 20 mm Durchmesser und 2015 mg verpreßt.

10 Das Gewichtsverhältnis von Citronensäure zu Carbonat/Bicarbonat entspricht ca. 0,73.

Beispiel 7:

15	Ramipril	10 mg/ Tabl.
	Citronensäure	600 mg/ Tabl.
	Natriumcarbonat	650 mg/ Tabl.
	Natriumhydrogencarbonat (Bicarbonat)	50 mg/ Tabl.
20	Trinatriumcitrat	30 mg/ Tabl.
	Lactose	400 mg/ Tabl.
	Saccharin-Natrium	5 mg/ Tabl.
	Natrium-Cyclamat	50 mg/ Tabl.
	PEG 6000	170 mg/Tabl.
25	Aroma (Erdbeere)	50 mg/ Tabl.

Das Gesamtgewicht einer Tablette beträgt 2015 mg.

Ramipril und PEG 6000 werden gemahlen und gesiebt, die restlichen Bestandteile werden zugemischt. Das Gemisch wird zu Tabletten mit 20 mm Durchmesser und 2015 mg verpreßt.

30 Das Gewichtsverhältnis von Citronensäure zu Carbonat/Bicarbonat entspricht ca. 0,86.

Beispiel 8:

	Ramipril	10 mg/ Tabl.
	Citronensäure	600 mg/ Tabl.
5	Natriumcarbonat	700 mg/ Tabl.
	Natriumhydrogencarbonat (Bicarbonat)	50 mg/ Tabl.
	Trinatriumcitrat	30 mg/ Tabl.
	Lactose	400 mg/ Tabl.
	Saccharin-Natrium	5 mg/ Tabl.
10	Natrium-Cyclamat	50 mg/ Tabl.
	PEG 6000	170 mg/Tabl.
	Aroma (Zitrone)	50 mg/ Tabl.

Das Gesamtgewicht einer Tablette beträgt 2065 mg.

- 15 Ramipril und PEG 6000 werden gemahlen und gesiebt, die restlichen Bestandteile werden zugemischt. Das Gemisch wird zu Tabletten mit 20 mm Durchmesser und 2065 mg verpreßt. Das Gewichtsverhältnis von Citronensäure zu Carbonat/Bicarbonat entspricht ca. 0,8.

20

Beispiel 9:

	Ramipril	10 mg/ Tabl.
	β-Cyclodextrin	400 mg /Tabl.
25	Citronensäure	600 mg/ Tabl.
	Natriumcarbonat	700 mg/ Tabl.
	Natriumhydrogencarbonat (Bicarbonat)	50 mg/ Tabl.
	Trinatriumcitrat	30 mg/ Tabl.
	Saccharin-Natrium	5 mg/ Tabl.
30	Natrium-Cyclamat	50 mg/ Tabl.
	PEG 6000	170 mg/Tabl.
	Aroma (Zitrone)	50 mg/ Tabl.

Das Gesamtgewicht einer Tablette beträgt 2065 mg.

Ramipril und PEG 6000 werden gemahlen und gesiebt, die restlichen Bestandteile werden zugemischt. Das Gemisch wird zu Tabletten mit 20 mm Durchmesser und 2065 mg verpreßt. Nach dem Auflösen resultiert eine klare Lösung. Das Gewichtsverhältnis von Citronensäure zu Carbonat/Bicarbonat entspricht ca. 0,8.

5

Beispiel 10:

10	Ramipril	5 mg/ Tabl.
	β-Cyclodextrin	200 mg /Tabl.
	Citronensäure	300 mg/ Tabl.
	Natriumcarbonat	350 mg/ Tabl.
	Natriumhydrogencarbonat (Bicarbonat)	25 mg/ Tabl.
15	Trinatriumcitrat	15 mg/ Tabl.
	Saccharin-Natrium	5 mg/ Tabl.
	Natrium-Cyclamat	25 mg/ Tabl.
	PEG 6000	85 mg/Tabl.
	Aroma (Zitrone)	25 mg/ Tabl.

20

Das Gesamtgewicht einer Tablette beträgt 1035 mg.

Ramipril und PEG 6000 werden gemahlen und gesiebt, die restlichen Bestandteile werden zugemischt. Das Gemisch wird zu Tabletten mit 18 mm Durchmesser und 1035 mg verpreßt. Nach dem Auflösen resultiert eine klare Lösung. Das Gewichtsverhältnis von Citronensäure

25 zu Carbonat/Bicarbonat entspricht ca. 0,8.

Patentansprüche

1. Lagerstabile pharmazeutische Brauseformulierung, gekennzeichnet durch Ramipril und/
5 oder dessen pharmazeutisch unbedenklichen Salze und/ oder dessen pharmazeutisch unbedenklichen Ester als aktive Bestandteile mit einem Gewichtsverhältnis von der oder den Säure(n) zu Carbonat/ Bicarbonat von 0,6 bis 1,3 und einem Gewichtsverhältnis von Ramipril und/oder entsprechende Mengen dessen pharmazeutisch unbedenkliche Salze und/oder Ester zu Brausegemisch von 0,004 bis 0,013.
- 10 2. Lagerstabile pharmazeutische Brauseformulierung nach Anspruch 1, gekennzeichnet durch Ramipril und/ oder dessen pharmazeutisch unbedenklichen Salze und/ oder dessen pharmazeutisch unbedenklichen Ester als aktive Bestandteile mit einem Gewichtsverhältnis von der oder den Säure(n) zu Carbonat/ Bicarbonat von 0,7 bis 1,1, bevorzugt von 0,7 bis 0,9.
- 15 3. Lagerstabile pharmazeutische Brauseformulierung nach Anspruch 1 und 2, gekennzeichnet durch ein Gewichtsverhältnis von Ramipril und/ oder entsprechende Mengen dessen pharmazeutisch unbedenkliche Salze und/ oder dessen pharmazeutisch unbedenkliche Ester zu Brausegemisch von 0,006 bis 0,01
- 20 4. Lagerstabile pharmazeutische Brauseformulierung nach Anspruch 1, 2 oder 3, gekennzeichnet durch ein Brausegemisch aus 20-40 Gew.%, insbesondere 25-35 Gew.% mindestens einer physiologisch verträglichen Säure und 25-40 Gew.%, insbesondere 30-35 Gew.% mindestens eines physiologisch verträglichen Carbonats und 1-5 Gew.%, insbesondere 2-3 Gew.% mindestens eines physiologisch verträglichen Bicarbonats bezogen auf das Gesamtformulierungsgewicht.
- 25 5. Lagerstabile pharmazeutische Brauseformulierung nach einem der vorangegangenen Ansprüche gekennzeichnet durch Citronensäure in Kombination mit Natriumcarbonat und Natriumbicarbonat als Brausegemisch.

6. Lagerstabile pharmazeutische Brauseformulierung nach einem der vorangegangenen Ansprüche, gekennzeichnet durch einen Gehalt von Ramipril von 1-15 mg, insbesondere 1-10 mg, bevorzugt 1,25 mg, 2,5 mg, 5 mg oder 10 mg pro Dosierungseinheit.
- 5 7. Lagerstabile pharmazeutische Brauseformulierung nach einem der vorangegangenen Ansprüche, gekennzeichnet durch einen Gehalt an pharmazeutisch unbedenklichen Salzen und / oder Estern von Ramipril, der einem Gehalt von 1-15 mg Ramipril, insbesondere 1-10 mg Ramipril, bevorzugt 1,25 mg, 2,5 mg, 5 mg oder 10 mg Ramipril pro Dosierungseinheit entspricht.
- 10 8. Lagerstabile pharmazeutische Brauseformulierung nach einem der vorangegangenen Ansprüche, gekennzeichnet durch einen fakultativen Gehalt an Süßstoff(en) und/oder Aromastoff(en).
9. Lagerstabile pharmazeutische Brauseformulierung nach einem der vorangegangenen Ansprüche, gekennzeichnet durch einen fakultativen Gehalt an Polysacchariden, insbesondere Cyclodextrin.
- 15 10. Lagerstabile pharmazeutische Brauseformulierung nach einem der vorangegangenen Ansprüche in Form von Tabletten, Pulver oder Granulat, welches in Sachets abgefüllt werden kann, insbesondere in Form von Tabletten.
11. Lagerstabile pharmazeutische Brauseformulierung nach Anspruch 1-10, gekennzeichnet dadurch, daß die Brauseformulierung als Lösung stabil ist.