



(19)  
Bundesrepublik Deutschland  
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 699 25 269 T2** 2006.02.23

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 083 931 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **699 25 269.5**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US99/10189**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **99 922 899.2**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 99/062560**

(86) PCT-Anmeldetag: **10.05.1999**

(87) Veröffentlichungstag  
der PCT-Anmeldung: **09.12.1999**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **21.03.2001**

(97) Veröffentlichungstag  
der Patenterteilung beim EPA: **11.05.2005**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **23.02.2006**

(51) Int Cl.<sup>8</sup>: **A61K 47/02** (2006.01)

**A61K 47/26** (2006.01)

**A61K 31/47** (2006.01)

(30) Unionspriorität:

**88280 P 05.06.1998 US**

(73) Patentinhaber:

**Warner-Lambert Co. LLC, Morris Plains, N.J., US**

(74) Vertreter:

**Krohn, S., Dipl.-Chem. Dr.rer.nat., Pat.-Ass., 79108  
Freiburg**

(84) Benannte Vertragsstaaten:

**AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,  
LI, LU, MC, NL, PT, SE**

(72) Erfinder:

**DANIEL, Ellen, Jane, Verona, US; HARRIS, Ray,  
Michael, Hackettstwon, US; HOKANSON, Clifford,  
Gerard, Long Valley, US; WEISS, Jay, East  
Brunswick, US**

(54) Bezeichnung: **STABILISIERUNG VON ZUSAMMENSETZUNGEN ENTHALTEND ACE-HEMMER DURCH MAGNESIUMOXID**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

## Beschreibung

**[0001]** Die vorliegende Erfindung ist auf ACE-Inhibitor enthaltende Zusammensetzungen, die durch das Vorhandensein von Magnesiumoxid stabilisiert sind, gerichtet. Vorzugsweise ist der ACE-Inhibitor Quinapril vor bestimmten Formen eines Abbaus geschützt, wenn er in einer pharmazeutischen Zusammensetzung, die im wesentlichen aus Magnesiumoxid als dem Stabilisierungsmittel besteht, hergestellt wird. Das Vorhandensein von Magnesiumoxid führt auch selbst zu günstigen Verarbeitungsbedingungen während der Herstellung von ACE-Inhibitor enthaltenden Zusammensetzungen, insbesondere der Verarbeitung durch Nassgranulation.

### HINTERGRUND DER ERFINDUNG

**[0002]** Bestimmte ACE(Angiotensin Converting Enzyme)-Inhibitoren, die als Antihypertonika verwendbar sind, sind für bestimmte Arten von Abbau empfindlich. Insbesondere können Quinapril und strukturell verwandte Arzneimittel durch (1) Cyclisierung über einen internen nukleophilen Angriff unter Bildung substituierter Di-ketopiperazine, (2) Hydrolyse der Seitenkettenestergruppe und (3) Oxidation unter Bildung von Produkten mit oft unerwünschter Verfärbung abgebaut werden.

**[0003]** Das US-Patent Nr. 4 743 450 offenbart, dass stabile Zusammensetzungen, die ACE-Inhibitoren der oben diskutierten Art enthalten, unter Verwendung bestimmter Zusatzstoffe als Stabilisatoren produziert werden können. Insbesondere offenbart dieses Patent, dass die anorganischen Salze von Metallen der Gruppe I und II des Periodensystems als Stabilisatoren von ACE-Inhibitor enthaltenden Formulierungen, die für bestimmte Arten von Abbau empfindlich sind, fungieren. Es wird gelehrt, dass Magnesiumcarbonat ein bevorzugtes Stabilisierungsmittel ist.

**[0004]** Ein ACE-Inhibitor, Quinapril HCl wird im Handel unter der Handelsbezeichnung ACCUPRIL® vertrieben und verwendet Magnesiumcarbonathydroxid in dessen Formulierungen. Magnesiumcarbonathydroxid enthält etwa 40% bis 42% Magnesiumoxid.

**[0005]** Zwar fungiert Magnesiumcarbonathydroxid als effektives Stabilisierungsmittel von Quinapril, doch zeigt dessen Verwendung in pharmazeutischen Formulierungen gewisse Nachteile. Magnesiumcarbonathydroxid ist ein weißes voluminöses Pulver, das wegen dessen schlechter Komprimierbarkeit, Formbarkeit und Fließfähigkeit schwierig in Tabletten zu formulieren ist. Die Schwierigkeiten, die durch die Verwendung von Magnesiumcarbonathydroxid zur Formulierung von ACE-Inhibitor enthaltenden Zusammensetzungen auftreten, verstärken sich, wenn die Zusammensetzungen unter Verwendung eines Nassgranulationsverfahrens hergestellt werden.

**[0006]** Die Herstellung von Granulationen zur Tablettierung durch Nassgranulation ist das älteste und noch am weitesten verwendete Verfahren. Bevor die Trockenkompaktierung ein gangbares Verfahren wurde, war die Nassgranulation – für alle praktischen Zwecke – das einzige verfügbare Verfahren. Es ist jedoch arbeitsaufwändig, wobei es die Handhabung einer beträchtlichen Materialmenge sowie mehrere Verarbeitungsstufen umfasst, und daher kostenaufwändig. Allgemein umfasst die Technik nicht mehr als das Einarbeiten eines Granulationsfluidums in die gemischten pulverförmigen Tablettenbestandteile (einschließlich von mindestens einigen Tablettierungshilfsstoffen) in einer derartigen Menge und Weise, dass sie in eine gleichförmige feuchte kohärente nichtpastöse Masse umgewandelt werden, die dann zu feuchten Granulatkörnern einer ziemlich gleichförmigen Größe, üblicherweise durch Hindurchtreiben der Masse durch ein Sieb, geformt wird. Danach werden die feuchten Granulatkörner getrocknet und zum Aufbrechen von Agglomeraten erneut gesiebt und schließlich mit anderen Tablettierungshilfsstoffen gemischt, um eine zur Tablettierung bereite Granulation zu erreichen.

**[0007]** Es ist anzumerken, dass bei der Nassgranulation die Tablettenbestandteile neben dem aktiven Material auch üblicherweise andere pharmakologisch inerte Materialien, sicherlich Tablettierungshilfsstoffe und vielleicht auch Massemittel umfassen. Einige derartiger Tablettierungshilfsstoffe können in die gemischten pulverförmigen Bestandteile eingemischt werden, bevor das Granulationsfluidum in diese eingearbeitet wird, während weitere Tablettierungshilfsstoffe nach der Bildung der Granulatkörner und bevor die Granulatkörner zur Tablettiermaschine geführt werden, auf die Oberfläche der Granulatkörner und zwischen diesen appliziert werden können.

**[0008]** Die Arbeit und Kosten, die für Nassgranulationsverfahren so charakteristisch sind, sind gewöhnlich, wenn Verbindungen wie Magnesiumcarbonathydroxid mit ACE-Inhibitoren wie Quinapril HCl gemischt werden. Die Hersteller stellten mehrere geschwindigkeitsbestimmende Stufen bei einer Verarbeitung von Magnesium-

carbonathydroxid fest: eine Beschränkung der Chargengrößen aufgrund der niedrigeren Dichte von Magnesiumcarbonathydroxidgemischen; Granulationszeiten von 15 min oder länger; eine Variabilität der Granulationszeiten von 15 bis 37 min bei der Verwendung unterschiedlicher Lose von Magnesiumcarbonathydroxid; die Notwendigkeit hoher Wassermengen zum Erreichen der Granulationsendpunkte und potentiell lange Trocknungszeiten auf der Basis einer anfänglichen Trocknungsabnahme im Bereich von 23 bis 29% (Trocknungsabnahme, loss on drying oder "LOD" ist ein Feuchtigkeitsbestimmungstest unter Verwendung von Hitze, um zu bestimmen, wie viel Wasser oder Lösemittel in einem Produkt ist); und Beschränkungen der Fließfähigkeit.

**[0009]** Magnesiumcarbonathydroxid ist für Hersteller auch wegen Lieferungsbelangen problematisch.

**[0010]** Es ist verständlich, dass es eine technische Verbesserung wäre, wenn die Nassgranulationsverarbeitungsbedingungen einer einen ACE-Inhibitor enthaltenden Formulierung ohne Opfern der Stabilisierungswirkungen einer Verbindung wie Magnesiumcarbonathydroxid verbessert werden könnten.

#### ZUSAMMENFASSUNG DER ERFINDUNG

**[0011]** Es wurde ermittelt, dass stabile Zusammensetzungen, die ACE-Inhibitoren der oben beschriebenen Art enthalten, unter Verwendung von Magnesiumoxid als dem primären Cyclisierungsstabilisierungsmittel produziert werden können. In einer Ausführungsform wird eine pharmazeutische Zusammensetzung durch Kombinieren des ACE-Inhibitors Quinapril HCl mit einem Stabilisierungsmittel, das im wesentlichen aus Magnesiumoxid besteht, hergestellt. Die Verwendung von Magnesiumoxid minimiert nicht nur den Cyclisierungsabbau von ACE-Inhibitoren, sondern sie verbessert auch die Formulierung von ACE-Inhibitoren zu pharmazeutischen Zusammensetzungen durch die Nassgranulationstechnik. In einer bevorzugten Ausführungsform wird eine pharmazeutische Zusammensetzung durch Kombinieren des ACE-Inhibitors mit nicht nur einem Stabilisierungsmittel, das im wesentlichen aus Magnesiumoxid besteht, sondern auch einem Mittel, das die Hydrolyse des ACE-Inhibitors minimiert, wie ein Saccharid, ein Diuretikum, Dicalciumphosphat, hergestellt.

**[0012]** In einer stärker bevorzugten Ausführungsform wird eine pharmazeutische Zusammensetzung durch Kombinieren von 5,8 Gew.-% Magnesiumoxid mit 5,8 Gew.-% Quinaprilhydrochlorid unter Einarbeiten von 88,3 Gew.-% Lactose hergestellt, wobei eine Zusammensetzung erhalten wird, die einem oxidativen, hydrolytischen und Cyclisierungsabbau bei 60°C 10 Tage widersteht.

**[0013]** In einer weiteren Ausführungsform wird ein Verfahren zur Herstellung von stabilisierten, einen ACE-Inhibitor enthaltenden Zusammensetzungen mit Magnesiumoxid offenbart. Das Verfahren umfasst die Stufe des Kontaktierens des ACE-Inhibitors mit einer geeigneten Menge eines Stabilisierungsmittels, das im wesentlichen aus Magnesiumoxid besteht, und einem oder mehreren eine Hydrolyse minimierenden Mitteln, wie Sacchariden, zur Minimierung einer Hydrolyse. In einer bevorzugten Ausführungsform umfasst das Verfahren die Stufen des Kontaktierens von Quinapril HCl mit einer geeigneten Menge eines Stabilisierungsmittels, das im wesentlichen aus Magnesiumoxid besteht, und einem oder mehreren Sacchariden unter Bildung eines Gemischs; und das Durchführen einer Nassgranulationsverarbeitung an dem Gemisch.

**[0014]** Die Zusammensetzungen der Erfindung besitzen mehrere Vorteile gegenüber Zusammensetzungen, die den stabilisierenden Zusatzstoff nicht enthalten. Prinzipiell sind die darin enthaltenden Wirkstoffe oder Arzneimittel vor Cyclisierung und Hydrolyse tatsächlich geschützt. Ferner ist die Verfärbung, die manchmal auftritt, wenn ACE-Inhibitoren dieser Klasse formuliert und über signifikante Zeiträume stehengelassen werden, minimiert oder vollständig beseitigt. Daher kann eine stabile tablettierte Quinaprilformulierung produziert werden, die eine kerfassbare oxidative Verfärbung erfährt.

**[0015]** Zusätzlich zu ihrer größeren Lagerungsstabilität erhalten die Formulierungen der vorliegenden Erfindung eine stärkere Eignung zur Verwendung in Arzneimittelkombinationen.

**[0016]** Die vorliegenden Formulierungen sind ferner aufgrund der Tatsache, dass das Vorhandensein von Magnesiumcarbonathydroxid und allen ihm innewohnenden Nachteilen nicht nötig ist, vorteilhaft. Die Herstellung von einen ACE-Inhibitor enthaltenden Zusammensetzungen mit Magnesiumoxid als dem Hauptstabilisierungsmittel führt zu einer verbesserten Verarbeitung durch eine Nassgranulationstechnik. Verbesserungen, die die Kosten und den Arbeitsaufwand verringern, umfassen, ohne hierauf beschränkt zu sein, eine Erhöhung der Chargengrößen aufgrund der hohen Dichte von Magnesiumoxidformulierungen; Granulationszeiten von 4,5 bis 5 min oder weniger; eine verringerte Variabilität der Granulationszeiten (zwischen 0,5 und 1 min) bei der Verwendung unterschiedlicher Lose von Magnesiumoxid; verringerte Wassermengen zum Erreichen der Granulationsendpunkte und kürzere Trocknungszeiten auf der Basis von anfänglichen Trocknungsver-

lust(LOD)-Werten im Bereich von 5% bis 8% und eine verbesserte Fließfähigkeit.

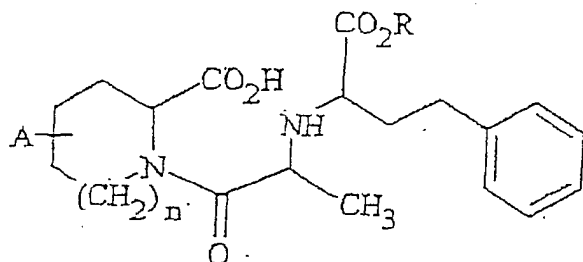
[0017] Diese und andere Vorteile der Erfindung werden bei Betrachtung der folgenden Beschreibung der Erfindung deutlich.

#### DETAILLIERTE BESCHREIBUNG DER ERFINDUNG

[0018] Gegenstand der Erfindung ist:

I. Eine pharmazeutische Zusammensetzung, die enthält:

(a) eine Verbindung der Formel I



worin A nicht vorhanden ist oder einen ankondensierten 5-, 6- oder 7-gliedrigen cycloaliphatischen Ring oder einen ankondensierten Benzolring, der unsubstituiert oder mit 1 oder 2 Alkoxygruppen mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen substituiert ist, bedeutet; n 0 oder 1 bedeutet; und R Wasserstoff oder Alkyl mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen bedeutet, oder ein pharmazeutisch akzeptables Säureadditionssalz derselben;

(b) eine geeignete Menge eines Stabilisators zur Verzögerung von Cyclisierung und Verfärbung, wobei der Stabilisator aus Magnesiumoxid besteht; und

(c) eine geeignete Menge eines Saccharids zur Hemmung von Hydrolyse.

II. Ein Verfahren zur Stabilisierung eines ACE-Inhibitor-Arzneimittels der Formel I, das die Stufe des Kontaktierens des Arzneimittels mit:

(a) einer wirksamen Menge von Magnesiumoxid und einem eine Hydrolyse minimierenden Mittel mit der Fähigkeit zur Verzögerung einer Cyclisierung, Hydrolyse und/oder Verfärbung, wobei das Magnesiumoxid die Hauptcyclisierungsstabilisierungsmittelkomponente der Zusammensetzung ist, umfasst.

III. Ein Verfahren zur Herstellung einer pharmazeutischen Dosierungsform, das die Stufe der Einarbeitung von geeigneten Mengen von:

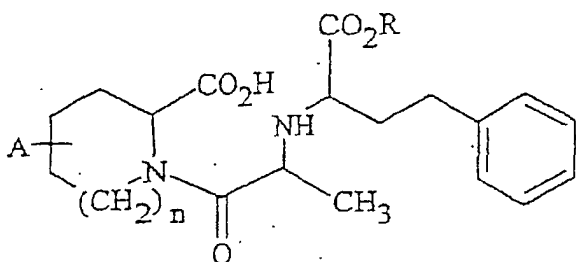
(A) einem ACE-Inhibitor der Formel I und

(B) Magnesiumoxid und einem eine Hydrolyse minimierenden Mittel zur Verzögerung einer Cyclisierung, Hydrolyse und/oder Verfärbung der Dosierungsform umfasst, wobei das Magnesiumoxid als die Hauptcyclisierungsstabilisierungsmittelkomponente der Dosierungsform fungiert.

[0019] Vorzugsweise enthalten die Zusammensetzungen und Verfahren, die gemäß der Erfindung gemacht und verwendet werden, auch eine oder mehrere Substanzen, die die Funktion des Stabilisierungszusatzstoffs bzw. der Stabilisierungszusatzstoffe nicht stören. Allgemein sind Gleitmittel, wie Magnesiumstearat, gehärtete pflanzliche Öle und Talkum, Bindemittel, wie Gelatine, und/oder den Zerfall fördernde Mittel, wie Polyplasdon, geeignet.

#### ARZNEIMITTELKOMPONENTE(N)

[0020] Die Zusammensetzungen der Erfindung enthalten mindestens einen ACE-Inhibitor und optional ein oder mehrere andere Medikamentdrogen oder nützliche Substanzen. Die ACE-Inhibitoren, die in der Erfindung verwendet werden können, sind beliebige aus einer Gruppe von bekannten Verbindungen, die blutdrucksenkende Eigenschaften besitzen, und sie umfassen Verbindungen entsprechend der allgemeinen Formel:



I

worin A nicht vorhanden ist oder einen ankondensierten 5-, 6- oder 7-gliedrigen cycloaliphatischen Ring oder einen ankondensierten Benzolring, der unsubstituiert oder mit 1 oder 2 Alkoxygruppen mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen substituiert ist, bedeutet; n 0 oder 1 bedeutet, und R Wasserstoff oder Alkyl mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen bedeutet. Vorzugsweise ist A nicht vorhanden, ein ankondensierter 5- oder 6-gliedriger cycloaliphatischer Ring oder ein ankondensierter Benzolring, der unsubstituiert oder mit zwei Methoxygruppen substituiert ist; n 0 oder 1 und R Wasserstoff oder Ethyl.

**[0021]** Besonders wertvoll sind Enalapril, Quinapril oder Indolapril, die entsprechenden freien Säuren derselben oder pharmazeutisch akzeptablen Säureadditions- oder Basesalze derselben. Verbindungen dieser Art sind in US-Patent Nr. 4 344 949, 4 374 829 und 4 425 355 offenbart.

**[0022]** Der Gesamtarzneimittelgehalt der fertigen Zusammensetzung beträgt etwa 1% bis etwa 70%, zweckmäßigerweise etwa 1% bis etwa 25% und vorzugsweise etwa 5% bis etwa 8%.

**[0023]** Alle hier angegebenen Prozentangaben sind Gewichtsprozentangaben, die auf das Gesamtzusammensetzungsgewicht bezogen sind, falls nicht anders angegeben.

**[0024]** Die Tagesdosierungen der pharmazeutischen Zubereitungen der Erfindung hängen von der Natur der Dosierungsform, der Natur des Arzneimittels bzw. der Arzneimittel und der Art und dem Ausmaß von etwaigen Wechselwirkungen in Arzneimittelkombinationen ab. Daher diktieren die therapeutischen Bedürfnisse des einzelnen Patienten und die Wünsche des verschreibenden Arztes die zu verwendenden Dosierungsmengen. Allgemein sind jedoch die Herstellerangaben für ein Arzneimittel oder eine Arzneimittelkombination günstige Richtlinien zur Verabreichung. The Physicians' Desk Reference oder eine andere geeignete Veröffentlichung kann zur Festlegung passender Dosierungsmengen konsultiert werden.

**[0025]** Dessen ungeachtet betragen typische Dosierungsmengen für Quinapril und Enalapril etwa 2 mg bis etwa 80 mg pro Dosisgabe.

**[0026]** Geeignete Kategorien von Arzneimitteln, die zusätzlich zu ACE-Inhibitoren in den vorliegenden Zusammensetzungen verwendet werden können, können breit variieren und bedeuten allgemein jede stabile Arzneimittelkombination. Kategorien zur Erläuterung und spezielle Beispiele umfassen:

- (a) Diuretika, wie Hydrochlorthiazid,
- (b) Antitussiva, wie Dextromethorphan, Dextromethorphanhydrobromid, Noscadin, Carbetapentancitrat und Chlophedianolhydrochlorid,
- (c) Antihistaminika, wie Chlorpheniraminmaleat, Phenindamintartrat, Pyrilaminmaleat, Doxylaminsuccinat und Phenyltoloxamincitrat,
- (d) Dekongestionsmittel, wie Phenylephedrinhydrochlorid, Phenylpropanolaminhydrochlorid, Pseudoephedrinhydrochlorid und Ephedrin,
- (e) verschiedene Alkaloide, wie Codeinphosphat, Codeinsulfat und Morphin,
- (f) Mineralergänzungsmittel, wie Kaliumchlorid und dgl.

**[0027]** Die hier zu verwendenden Medikamente und/oder anderen vorteilhaften Substanzen können aus einer breiten Vielzahl von Substanzen und pharmazeutisch akzeptablen Formen derselben, beispielsweise deren Säureadditionssalzen, gewählt werden. Sowohl organische als auch anorganische Salze können verwendet werden, vorausgesetzt, das Arzneimittel behält seinen Nutzen als Medikament. Exemplarische Säuresalze umfassen, ohne hierauf beschränkt zu sein, Hydrochlorid, Hydrobromid, Orthophosphat, Benzoat, Maleat, Tartrat, Succinat, Citrat, Salicylat, Sulfat, Acetat und dgl. Gemische sind verwendbar.

**[0028]** Eine bevorzugte Gruppe von Arzneimitteln, die in Kombination mit ACE-Inhibitoren zu verwenden sind, umfasst: Betablocker, Diuretika, Calciumblocker und dgl.

#### STABILISIERUNGSMITTEL

**[0029]** Die Cyclisierungs- und hydrolytische Instabilität, die von bestimmten der oben diskutierten Arzneimittel gezeigt werden, können durch die Verwendung einer geeigneten Menge, d.h. einer wirksamen Menge, von Magnesiumoxid zusammen mit einem Mittel, das die Hydrolyse des ACE-Inhibitors minimiert, wie Saccharide, überwunden werden. Zwar können zusätzliche Stabilisierungsmittel in der vorliegenden Erfindung vorhanden sein, doch sind deren Cyclisierungsstabilisierungswirkungen auf die ACE-Inhibitor-Formulierungen im Vergleich zu den Stabilisierungswirkungen des Magnesiumoxids minimal. Selbst kleine Mengen von Magnesiumcarbonat, die vom Einwirken von Wasser und Luft auf Magnesiumoxid herrühren können, besitzen bei Vergleich mit

der Stabilisierungswirkung des in der Formulierung vorhandenen Magnesiumoxids eine minimale Stabilisierungswirkung auf die ACE-Inhibitor-Formulierungen.

**[0030]** Magnesiumoxid oder calciniertes Magnesia ist bei Firmen wie Dead Sea Periclase, Israel, Lohmann, Deutschland, oder Morton International im Handel erhältlich. Diese Verbindung tritt in der Natur als das Mineral Periklas auf. Die kommerzielle Herstellung von Magnesiumoxid aus Magnesiterzen ist im US-Patent Nr. 3 320 029 beschrieben.

**[0031]** Magnesiumoxid ist in vielen Handelsqualitäten erhältlich, die alle innerhalb des Umfangs der vorliegenden Erfindung liegen. Zwei bevorzugte Formen von Magnesiumoxid sind eine sehr voluminöse Form mit der Bezeichnung "Light" und eine dichte Form mit der Bezeichnung "Heavy".

**[0032]** In der Erfindung bestehen die stabilisierten ACE-Inhibitor-Zusammensetzungen im wesentlichen aus Magnesiumoxid als dem Cyclisierungsstabilisierungsmittel. Die zu verwendende Menge des Magnesiumoxids liegt zwischen etwa 1% und 90%, zweckmäßigerweise etwa 1% bis etwa 50% und vorzugsweise etwa 1% bis etwa 10% der Gesamtzusammensetzung. Allgemein kann jede Menge, die einen Cyclisierungsabbau der ACE-Inhibitor-Komponente(n) wirksam verzögert oder verhindert, verwendet werden.

#### EINE HYDROLYSE MINIMIERENDES MITTEL

**[0033]** Die eine Hydrolyse minimierenden Mittel der vorliegenden Erfindung bewirken einen Schutz des ACE-Inhibitors vor hydrolytischem Abbau. Das bzw. die in den pharmazeutischen Produkten und Verfahren der Erfindung zu verwendenden, eine Hydrolyse minimierenden Mittel sind Substanzen, die mit Magnesiumoxid kompatibel sind, so dass sie die Funktion des Magnesiumoxids in der Zusammensetzung nicht stören. Allgemein sind dies Substanzen, die keine Gruppen enthalten, die die Funktion von entweder der metallhaltigen Komponente oder der Arzneimittelkomponente signifikant stören könnten.

**[0034]** Eine Hydrolyse minimierende Mittel der vorliegenden Erfindung sind Saccharide, wie Mannit, Lactose und andere Zucker, Diuretika, Dicalciumphosphat, Hydrochlorthiazid und bekannte Füllstoffe, die eine Hydrolyse minimierende Wirkung auf die ACE-Inhibitoren besitzen. Gemische von Sacchariden sind verwendbar.

**[0035]** Allgemein beträgt die Menge des vorhandenen, eine Hydrolyse minimierenden Mittels etwa 10% bis etwa 95%, zweckmäßigerweise etwa 50% bis etwa 95% und vorzugsweise etwa 70% bis etwa 90% der Gesamtzusammensetzung.

#### DOSIERUNGSFORMEN

**[0036]** Die Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung können einem Patienten allein oder als Teil einer Zusammensetzung, die andere Komponenten, wie Streckmittel, Verdünnungsmittel und Träger, die alle einschlägig bekannt sind, enthält, verabreicht werden. Die Zusammensetzungen können an Menschen und Tiere entweder oral, rektal, parenteral (intravenös, intramuskulär oder subkutan), intrazisternal, intravaginal, intraperitoneal, intravesikal, lokal (Pulver, Einreibemittel oder Tropfen), oder als Mund- oder Nasenspray verabreicht werden.

**[0037]** Die endgültige Form der gemäß der Erfindung hergestellten pharmazeutischen Zubereitungen kann stark variieren. Oral verabreichbare Formen, d.h. Tabletten, Caplets und Kapseln, sind bevorzugt. Feste, halbfeste und flüssige Formulierungen können hergestellt werden. Jedoch sind Feststoffe stark bevorzugt. Die optionalen Streckmittel, die in den vorliegenden Zusammensetzungen verwendet werden können, sind ebenfalls Substanzen, die mit Magnesiumoxid kompatibel sein müssen, so dass sie dessen Funktion in der Zusammensetzung nicht stören.

**[0038]** Zur parenteralen Injektion geeignete Zusammensetzungen können physiologisch akzeptable sterile wässrige oder nichtwässrige Lösungen, Dispersionen, Suspensionen oder Emulsionen und sterile Pulver zur Rekonstitution zu sterilen injizierbaren Lösungen und Dispersionen umfassen. Beispiele für geeignete wässrige und nichtwässrige Träger, Verdünnungsmittel, Lösemittel oder Vehikel umfassen Wasser, Ethanol, Polyole (Propylenglykol, Polyethylenglykol, Glycerin und dgl.), Cremophor EL (ein Derivat von Rizinusöl und Ethylenoxid; gekauft von Sigma Chemical Co., St. Louis, MO) und geeignete Gemische derselben, pflanzliche Öle (wie Olivenöl) und injizierbare organische Ester, wie Ethyloleat. Eine passende Fluidität kann beispielsweise durch die Verwendung einer Beschichtung, beispielsweise Lecithin, durch das Aufrechterhalten der erforderlichen

Teilchengröße im Falle von Dispersionen und durch Verwendung von grenzflächenaktiven Mitteln aufrechterhalten werden.

**[0039]** Diese Zusammensetzungen können auch Adjuvantien, wie Konservierungsmittel, Benetzungsmittel, Emulgatoren und Dispergiermittel, enthalten. Eine Verhinderung der Wirkung von Mikroorganismen kann durch verschiedene antibakterielle und Antipilzmittel, beispielsweise Parabene, Chlorbutanol, Phenol, Sorbinsäure und dgl., sichergestellt werden. Es kann auch günstig sein, isotonische Mittel, beispielsweise Zucker, Natriumchlorid und dgl., einzuarbeiten. Eine verlängerte Absorption der injizierbaren pharmazeutischen Form kann durch die Verwendung von eine Absorption verzögernden Mitteln, beispielsweise Aluminiummonostearat und Gelatine, beigebracht werden.

**[0040]** Feste Dosierungsformen zur oralen Verabreichung umfassen Kapseln, Tabletten, Pillen, Pulver und Granulate. In derartigen festen Dosierungsformen ist die aktive Verbindung mit mindestens einem inerten üblichen Streckmittel (oder Träger), wie Natriumcitrat oder Dicalciumphosphat, oder (a) Füllstoffen oder Streckmitteln, beispielsweise Stärkearten, Lactose, Saccharose, Glucose, Mannit und Kieselsäure; (b) Bindemitteln, beispielsweise Carboxymethylcellulose, Alginaten, Gelatine, Polyvinylpyrrolidon, Saccharose und Akazien-gummi; (c) Feuchthaltemitteln, beispielsweise Glycerin; (d) den Zerfall fördernden Mitteln, beispielsweise Agar-Agar, Kartoffel- oder Tapiokastärke, Alginsäure, bestimmten komplexen Silicaten, modifizierter Stärke, (vernetztem oder unvernetztem) Polyvinylpyrrolidon und modifizierten Cellulosederivaten; (e) Lösungsverzögerungsmitteln, beispielsweise Paraffin; (f) Absorptionsbeschleunigungsmitteln, beispielsweise quaternären Ammoniumverbindungen; (g) Benetzungsmitteln, beispielsweise Cetylalkohol und Glycerinmonostearat; (h) Adsorbentien, beispielsweise Kaolin und Bentonit; (i) Gleitmitteln, beispielsweise Talkum, gehärtetem pflanzlichem Öl, Zinkstearat, Calciumstearat, Magnesiumstearat, festen Polyethylenglykolen, Natriumlaurylsulfat; (j) Pigmenten; und (k) Farbmitteln oder Gemischen derselben gemischt. Im Falle von Kapseln, Tabletten und Pillen können die Dosierungsformen auch Puffermittel umfassen.

**[0041]** Feste Zusammensetzungen einer ähnlichen Art können auch als Füllstoffe in weichen und harten gefüllten Gelatine-kapseln unter Verwendung von Streckmitteln wie Lactose oder Milchzucker sowie Polyethylenglykolen mit hohem Molekulargewicht und dgl. verwendet werden.

**[0042]** Feste Dosierungsformen, wie Tabletten, Dragees, Kapseln, Pillen und Granulate, können mit Beschichtungen und Hüllen, wie enterischen Beschichtungen und anderen einschlägig bekannten hergestellt werden. Sie können Opakifizierungsmittel enthalten und können auch eine derartige Zusammensetzung aufweisen, dass sie die aktive Verbindung oder die aktiven Verbindungen in einem bestimmten Teil des Intestinaltrakts in verzögerter Weise freisetzen. Beispiele für Einbettungszusammensetzungen, die verwendet werden können, sind polymere Substanzen und Wachse. Die aktiven Verbindungen können auch ggf. in mikroverkapselter Form mit einem oder mehreren der im vorhergehenden genannten Streckmittel vorliegen.

**[0043]** Flüssige Dosierungsformen zur oralen Verabreichung umfassen pharmazeutisch akzeptable Emulsionen, Lösungen, Suspensionen, Sirupe und Elixiere. Zusätzlich zu den aktiven Verbindungen können die flüssigen Dosierungsformen in üblicherweise auf dem Gebiet verwendete inerte Verdünnungsmittel, wie Wasser oder andere Lösemittel, Solubilisierungsmittel und Emulgatoren, beispielsweise Ethylalkohol, Isopropylalkohol, Ethylcarbonat, Ethylacetat, Benzylalkohol, Benzylbenzoat, Propylenglykol, 1,3-Butylenglykol, Dimethylformamid, Öle, insbesondere Baumwollsaatöl, Erdnussöl, Maiskeimöl, Olivenöl, Rizinusöl und Sesamöl, Glycerin, Tetrahydrofurfurylalkohol, Cremophor EL (ein Derivat von Rizinusöl und Ethylenoxid; gekauft von Sigma Chemical Co., St. Louis, MO), Polyethylenglykole und Fettsäureester von Sorbitan oder Gemische dieser Substanzen und dgl. enthalten.

**[0044]** Außer derartigen inerten Verdünnungsmitteln kann die Zusammensetzung auch Adjuvantien, wie Benetzungsmittel, Emulgatoren und Suspendiermittel, Süßungsmittel, Aromatisierungsmittel und Duftstoffe, umfassen. Suspensionen können zusätzlich zu den aktiven Verbindungen Suspendiermittel, beispielsweise ethoxylierte Isostearylalkohole, Polyoxyethylensorbit und Sorbitanester, mikrokristalline Cellulose, Aluminiummetahydroxid, Bentonit, Agar-Agar und Tragant oder Gemische dieser Substanzen und dgl. enthalten.

**[0045]** Zusammensetzungen zur rektalen Verabreichung sind vorzugsweise Suppositorien, die durch Mischen der Verbindungen der vorliegenden Erfindung mit geeigneten nichtreizenden Streckmitteln oder Trägern, wie Kakaobutter, Polyethylenglykol oder einem Suppositoriumwachs, die bei üblicher Temperatur fest, jedoch bei Körpertemperatur flüssig sind und daher im Rektum oder der Vaginahöhle schmelzen und die aktive Komponente freisetzen, hergestellt werden.

**[0046]** Dosierungsformen zur topischen Verabreichung einer Verbindung dieser Erfindung umfassen Einreibemittel, Pulver, Sprays und Inhaliermittel. Die aktive Komponente wird unter sterilen Bedingungen mit einem physiologisch akzeptablen Träger und etwaigen Konservierungsmitteln, Puffern oder Treibmitteln, die erforderlich sein können, gemischt. Ophthalmologische Formulierungen, Augensalben, -pulver und -lösungen werden ebenfalls als innerhalb des Umfangs dieser Erfindung liegend betrachtet.

**[0047]** Die im vorhergehenden angegebenen obigen, einen ACE-Inhibitor enthaltenden Zusammensetzungen werden in therapeutischen Mengen, wie sie in The Physicians' Desk Reference (PDR) 47. Auflage (1993) angegeben sind, oder in therapeutisch verwendbaren Mengen, wie sie einem Fachmann üblicher Erfahrung bekannt sind, verwendet.

**[0048]** Die Zusammensetzungen können mit der empfohlenen maximalen klinischen Dosierung oder mit niedrigeren Dosen verabreicht werden. Die Dosierungsmengen der aktiven Verbindungen in den Zusammensetzungen der Erfindung können so variiert werden, dass ein gewünschtes therapeutisches Ansprechen in Abhängigkeit vom Verabreichungsweg, der Schwere der Erkrankung und dem Ansprechen des Patienten erhalten wird. Die Bestimmung von optimalen Dosierungen für einen speziellen Patienten ist dem Fachmann bekannt.

## VERFAHREN

**[0049]** Die vorliegende Erfindung ist auf ein Verfahren zur Stabilisierung eines ACE-Inhibitor-Arzneimittels gerichtet, das die Stufe des Kontaktierens einer wirksamen Menge des Arzneimittels mit einer wirksamen Menge von Magnesiumoxid und einem eine Hydrolyse minimierenden Mittel mit der Eignung zur Verzögerung einer Cyclisierung, Hydrolyse und/oder Verfärbung umfasst, wobei das Magnesiumoxid die Hauptcyclisierungsstabilisierungsmittelkomponente der Zusammensetzung ist. Während beliebige dem Fachmann bekannte Techniken zum Kontaktieren des Arzneimittels und des Magnesiumoxids, die auch geeignet sind, verwendet werden können, ist ein Nassgranulationsverfahren bevorzugt. Das Vorhandensein von Magnesiumoxid führt selbst zu einer verbesserten Nassgranulationsverarbeitung von einem ACE-Inhibitor enthaltenden Zusammensetzungen, deren Vorteile im folgenden in Beispiel 6 detailliert diskutiert werden, wo ein Vergleich von bereits bekannten Magnesiumcarbonathydroxidformulierungen und den Magnesiumoxidformulierungen der vorliegenden Erfindung durchgeführt wird. Eine Zusammenfassung dieser Vorteile ist das folgende:

- (1) Magnesiumoxidformulierungen sind dicht und können eine Erhöhung der Chargengrößen unter Verwendung laufender Anlagen ermöglichen;
- (2) eine Verringerung der Granulationszeiten, wobei die Granulationszeiten im Bereich von etwa 4,5 bis etwa 5 min oder weniger liegen;
- (3) eine Verringerung der Variabilität der Granulationszeiten, wobei die Variabilität im Bereich von etwa 0,5 bis etwa 1 min liegt, wenn verschiedene Lose von Magnesiumoxid verwendet werden;
- (4) eine Verringerung der zum Erreichen von Granulationsendpunkten erforderlichen Wassermengen und potentiell kürzere Trocknungszeiten, wobei die erforderlichen Wassermengen etwa 50% oder weniger betragen und die Trocknungszeiten etwa 7 min betragen;
- (5) Anfangs-LOD-Werte im Bereich von 5 bis 8%;
- (6) eine Verbesserung hinsichtlich der Fließfähigkeit oder des Tests des Ruhewinkels, wobei Magnesiumoxidformulierungen eine Fließfähigkeit oder einen Ruhewinkel von 32° besaßen.

**[0050]** In einer bevorzugten Ausführungsform ist die vorliegende Erfindung auf ein Verfahren zur Herstellung einer stabilisierten pharmazeutischen Zusammensetzung gerichtet, die eine wirksame Menge eines ACE-Inhibitors und ein eine Hydrolyse minimierendes Mittel umfasst und im wesentlichen eine wirksame Menge Magnesiumoxid als das Cyclisierungsstabilisierungsmittel enthält, wobei das Verfahren die folgenden Stufen umfasst:

- (1) Zusammenmischen einer geeigneten Menge eines ACE-Inhibitors, eines Hydrolyse minimierenden Mittels und von Magnesiumoxid;
- (2) Zugabe einer Granulierungsflüssigkeit zu dem Gemisch zur Bildung einer feuchten Masse;
- (3) Trocknen der Granulat Körnchen; und
- (4) Mischen der Granulat Körnchen mit pharmazeutisch inaktiven Streckmitteln.

**[0051]** Das Verfahren umfasst ferner die optionalen Stufen des Siebens der getrockneten Granulat Körnchen vor der Zugabe der pharmazeutisch inaktiven Streckmittel. Das so gebildete Granulationsmedikament kann dann einer weiteren herkömmlichen Behandlung zur Bildung verschiedener fester Dosierungsformen unterworfen werden. Die festen Dosierungsformen können dann durch herkömmliche Techniken zu endgültigen Dosierungsformen verarbeitet werden.

**[0052]** Die Prozentmengen, in denen Streckmittel verwendet werden, sind unkritisch. Allgemein sind deren Mengen mit der oben angegebenen Menge für das Arzneimittel und Stabilisierungsmittelkomponenten konsistent (den Zerfall förderndes Mittel: etwa 1% bis etwa 15% der Gesamtzusammensetzung; Gleitmittel: etwa 0,1% bis etwa 5% der Gesamtzusammensetzung; und Bindemittel: etwa 1% bis etwa 10% der Gesamtzusammensetzung), d.h. sie machen den Rest der Zusammensetzung aus.

**[0053]** Die Arzneimittelzubereitungen können für Profile einer unmittelbaren, langsamen oder Depot-Freisetzung oder einer Kombination dieser angepasst werden. Daher wird eine Formulierung, die so angepasst ist, dass sie eine Anfangsbeladungsdosierung innerhalb von 30 min und eine anschließende nachhaltige bzw. verzögerte Freisetzung des übrigen Arzneimittels über 4 bis 12 Stunden ergibt, in Betracht gezogen. Formulierungen mit nachhaltiger und unmittelbarer Freisetzung sind bevorzugt. Sinnvolle Variationen, die beispielsweise einem Praktiker geläufig sind, können hierbei ohne Abweichen vom Umfang der Erfindung gemacht werden.

**[0054]** Die im folgenden angegebenen Beispiele sollen spezielle Ausführungsformen der Erfindung erläutern.

#### BEISPIEL 1

**[0055]** Die folgenden Materialien wurden durch ein Nassgranulationsverfahren zur Herstellung von 20-mg-Tabletten verarbeitet.

Quinaprilhydrochlorid	21,7 mg
Magnesiumoxid	21,7 mg
Lactose	254,3 mg
Gelatine	6,4 mg
Polyplasdon	12,8 mg
Magnesiumstearat	3,2 mg

#### BEISPIEL 2

**[0056]** Die folgenden Materialien wurden durch Nassgranulation zur Herstellung von 5-mg-Tabletten ohne die Zugabe eines Stabilisierungsmittels verarbeitet.

Quinaprilhydrochlorid	5,425 g
wasserfreie Lactose	119,575 g
mikrokristalline Cellulose	14,775 g
Dinatrium-EDTA	0,225 g
Serotex HM	1,500 g
Syloid 244 Silicagel	3,000 g
Stearinsäure	4,500 g
Ascorbinsäure USP	1,000 g
gereinigtes Wasser USP	2,250 g

#### BEISPIEL 3

**[0057]** Die folgenden Materialien wurden durch ein Nassgranulationsverfahren zur Herstellung von 20-mg-Tabletten ohne die Zugabe eines Stabilisierungsmittels der vorliegenden Erfindung verarbeitet.

Quinaprilhydrochlorid	21,7 mg
Magnesiumcarbonathydroxid	125,0 mg
Lactose	33,3 mg
Gelatine	10,0 mg
Polyplasdon	8,0 mg
Magnesiumstearat	2,0 mg

#### BEISPIEL 4

**[0058]** Die Stabilität der in den Beispielen 1 und 3 hergestellten Tabletten wurde bei 60°C 10 Tage getestet. Die Daten zeigen, dass die Verwendung von Magnesiumoxid einen ACE-Inhibitor enthaltende Zusammensetzungen, wie Quinapril HCl-Zusammensetzungen, bei Vergleich mit ähnlichen Formulierungen, die kein Stabilisierungsmittel enthalten (Beispiel 2) oder Magnesiumcarbonathydroxid enthalten (Beispiel 3), effektiv stabili-

siert. Die Daten zeigen nicht nur, dass Magnesiumoxid einen ACE-Inhibitor enthaltende Zusammensetzungen ebenso gut wie Magnesiumcarbonathydroxid stabilisiert, sondern dass die Magnesiumoxidformulierung ferner weniger Gelatine (etwa 2%) als die Magnesiumcarbonathydroxidformulierung (etwa 5%) benötigt, um eine akzeptable Komprimierbarkeit zu erhalten.

	Quinapril (%) zu Beginn/10 Tage	Abbauprodukte (%)	
		Diketo- piperazin	Hydrolyse- produkt
Beispiel 1	98,7/98,9	-	-
Beispiel 2 <sup>a,b</sup>	68,1	32,4	<1
Beispiel 3	97,7/96,1	-	-

<sup>a</sup> Prozent ursprünglicher Quinaprilgehalt

<sup>b</sup> Die Analyse wurde nach einem Monat bei 60 °C durchgeführt.

#### BEISPIEL 5

**[0059]** Quinaprilformulierungen, die Magnesiumoxid enthielten, und Quinaprilformulierungen die Magnesiumcarbonathydroxid enthielten, wurden zum Vergleich hinsichtlich der Nassgranulationsverarbeitung hergestellt. Die Formulierungen (1,5 kg MgO und 1,5 kg MgCO<sub>3</sub>) wurden durch Kombinieren der folgenden Bestandteile hergestellt:

Quinapril HCl	162,5 g	101,7 g
Magnesiumoxid	-	101,7 g
Magnesiumcarbonathydroxid	937,5 g	-
Lactose	250,0 g	1191,6 g
Gelatine	75,0 g	30,0 g
Polyplasdon	60,0 g	60,0 g
Magnesiumstearat	15,0 g	15,0 g

#### Ergebnisse

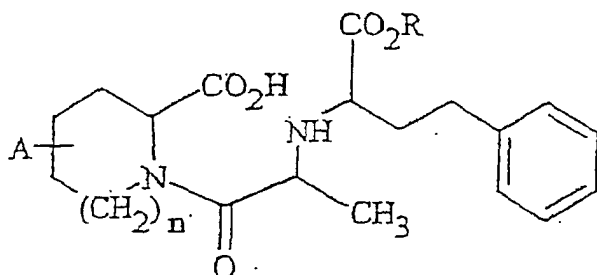
- Die Magnesiumoxidformulierungen waren dichter als die Magnesiumcarbonathydroxidformulierungen. 2,5 kg der Magnesiumoxidformulierungen konnten im Vergleich zu 1,5 kg von Magnesiumcarbonathydroxidformulierungen in einem 10-l-Gral granuliert werden. Die Schüttdichte der Gemische vor der Zugabe der Gelatinelösung betrug 0,70 g/ml für Quinapril/Magnesiumoxid und 0,27 g/ml für Quinapril/Magnesiumcarbonathydroxid.
- Die Granulationszeit war mit den Magnesiumoxidformulierungen kürzer (4,5 bis 5 min) im Vergleich zu Magnesiumcarbonathydroxidformulierungen (15 bis 37 min).
- Die Variabilität der Granulationszeiten war verringert, etwa 15 bis 17 min unter Verwendung unterschiedlicher Lose von Magnesiumcarbonathydroxid und 0,5 bis 1 min unter Verwendung unterschiedlicher Lose von Magnesiumoxid.
- Die zum Erreichen des Granulationsendpunkts verwendete Wassermenge war verringert; Magnesiumoxid benötigte 50% weniger Wasser als Magnesiumcarbonathydroxidformulierungen.
- Der Anfangs-LOD-Wert für die Magnesiumoxidformulierungen lag im Bereich von 5% bis 8% im Vergleich zu 23% bis 29% für die Magnesiumcarbonathydroxidformulierungen.
- Die Magnesiumoxidformulierungen trockneten schneller (7 min) als die Magnesiumcarbonathydroxidformulierungen (15–18 min).
- Eine zweite Nassmahlstufe bei den Magnesiumoxidformulierungen wurde vermieden, da bei diesen im Gegensatz zu den Magnesiumcarbonathydroxidformulierungen keine Klumpen mit Feuchtigkeit beobachtet wurden.

- Der Fließfähigkeits- oder Ruhewinkeltest zeigte, dass die Magnesiumoxidformulierungen eine bessere Fließfähigkeit (Ruhewinkel 32°) als die Magnesiumcarbonatformulierungen (Ruhewinkel 35°) aufwiesen.
- Nur eine Magnesiumoxid enthaltende Formulierung war notwendig, um Quinapril HCl in vier Stärken (5, 10, 20 und 40 mg) zu liefern oder herzustellen, im Vergleich zu den zwei Formulierungen, die erforderlich waren, um Quinapril HCl in Stärken von 5/10 mg und 20/40 mg zu liefern.

### Patentansprüche

1. Pharmazeutische Zusammensetzung, die enthält:

(a) eine Verbindung der Formel I



worin A nicht vorhanden ist oder einen ankondensierten 5-, 6- oder 7-gliedrigen cycloaliphatischen Ring oder einen ankondensierten Benzolring, der unsubstituiert oder mit 1 oder 2 Alkoxygruppen mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen substituiert ist, bedeutet; n 0 oder 1 bedeutet; und R Wasserstoff oder Alkyl mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen bedeutet, oder ein pharmazeutisch akzeptables Säureadditionssalz derselben;

(b) eine geeignete Menge eines Stabilisators zur Verzögerung von Cyclisierung und Verfärbung, wobei der Stabilisator aus Magnesiumoxid besteht; und

(c) eine geeignete Menge eines Saccharids zur Hemmung von Hydrolyse.

2. Zusammensetzung nach Anspruch 1, wobei A nicht vorhanden ist oder einen ankondensierten 5- oder 6-gliedrigen cycloaliphatischen Ring oder einen ankondensierten Benzolring, der unsubstituiert oder mit 2 Methoxygruppen substituiert ist, bedeutet; n 0 oder 1 bedeutet; und R Wasserstoff oder Ethyl bedeutet, oder ein pharmazeutisch akzeptables Säureadditionssalz derselben.

3. Zusammensetzung nach Anspruch 1, wobei (a) Quinapril oder ein pharmazeutisch akzeptables Säureadditionssalz desselben ist.

4. Zusammensetzung nach Anspruch 1, wobei (a) Quinaprilhydrochlorid ist.

5. Zusammensetzung nach Anspruch 1, wobei (a) mindestens ein zusätzliches Arzneimittel enthält.

6. Zusammensetzung nach Anspruch 1, wobei zusätzliche Stabilisatoren vorhanden sind.

7. Zusammensetzung nach Anspruch 1, wobei (b) etwa 1% bis 90% Magnesiumoxid, bezogen auf das Gesamtgewicht der Formulierung, enthält.

8. Zusammensetzung nach Anspruch 1, wobei (c) mindestens einen Bestandteil von Mannit und Lactose enthält.

9. Zusammensetzung nach Anspruch 1, wobei die Zusammensetzung ferner mindestens ein Material, das aus der aus Bindemitteln, den Zerfall fördernden Mitteln (disintegrants) und Gleitmitteln bestehenden Gruppe ausgewählt ist, enthält.

10. Tablette, die die Zusammensetzung nach Anspruch 1 enthält.

11. Tablette, die die Zusammensetzung nach Anspruch 4 enthält.

12. Verfahren zur Stabilisierung einer Verbindung der Formel I gemäß Anspruch 1 gegenüber Cyclisierung, das die Stufe des Kontaktierens des Arzneimittels mit:

(a) einer geeigneten Menge Magnesiumoxid zur Verzögerung einer Cyclisierung, wobei das Magnesiumoxid der Hauptstabilisator ist, und

(b) einem oder mehreren Sacchariden umfasst.

13. Verfahren nach Anspruch 12, wobei das Arzneimittel aus der aus Quinapril, Enalapril und Indolapril oder einem pharmazeutisch akzeptablen Säureadditionssalz derselben bestehenden Gruppe ausgewählt ist.

14. Verfahren nach Anspruch 12, wobei das Verfahren ferner die Stufen des Zusammenmischens einer geeigneten Menge eines ACE-Inhibitors, eines Hydrolyse minimierenden Mittels und von Magnesiumoxid;  
der Zugabe einer Granulierungsflüssigkeit zu dem Gemisch zur Bildung einer feuchten Masse;  
des Trocknens der Granulat Körnchen; und  
des Mischens der Granulat Körnchen mit pharmazeutisch inaktiven Streckmitteln umfasst.

15. Verfahren nach Anspruch 14, wobei das Verfahren ferner die Stufe des einmaligen Siebens der getrockneten Granulat Körnchen vor der Zugabe der pharmazeutisch inaktiven Streckmittel umfasst.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen