



(12) Ausschließungspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

(19) DD (11) 265 328 A5

4(51) A 61 K 31/44

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

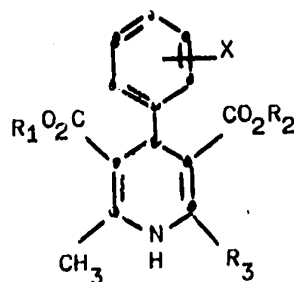
In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) AP A 61 K / 298 952 8
(31) P3542794.9(22) 02. 12. 86
(32) 04. 12. 85(44) 01. 03. 89
(33) DE

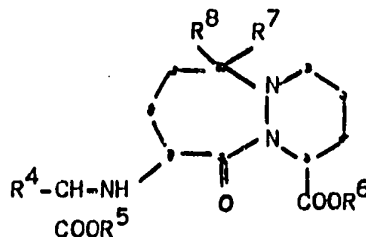
(71) siehe (73)
 (72) Garthoff, Bernward, Dr., DE; Kazda, Stanislav, Dr., DE; Knorr, Andreas, Dr., DE; Gerold, Marcel, Dr., CH; Hefti, Fridolin, Dr., CH
 (73) BAYER AG, 5090 Leverkusen, DE; F. Hoffmann-La Roche & Co. AG, Basel, CH
 (74) Internationales Patentbüro Berlin, Wallstraße 23/24, Berlin, 1020, DD

(54) Verfahren zur Herstellung eines antihypertensiven Kombinationspräparates

(55) Antihypertensives Kombinationspräparat, Dihydropyridin, Pyridazodiazepin, Nitrendipin, Cilazapril, Blutdrucksenkung, geringe Dosen
 (57) Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung eines antihypertensiven Kombinationspräparates. Ein Gemisch aus Dihydropyridin der allgemeinen Formel I, in welcher X, R¹, R² und R³ die in der Beschreibung angegebene Bedeutung haben und aus Pyridazodiazepin der allgemeinen Formel II, in welcher R⁴ bis R⁸ die in der Beschreibung angegebene Bedeutung haben, wird in eine galenische Darreichungsform gebracht. Formeln I und II



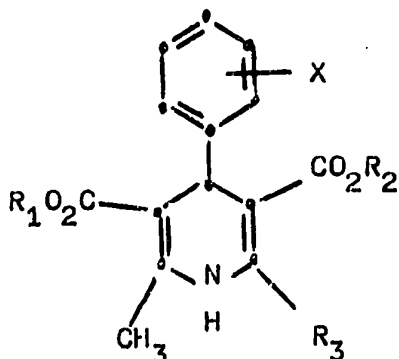
I



II

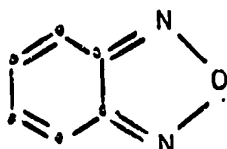
Patentansprüche:

1. Verfahren zur Herstellung eines antihypertensiven Kombinationspräparates, **dadurch gekennzeichnet**, daß ein Gemisch aus einem Dihydropyridin der allgemeinen Formel

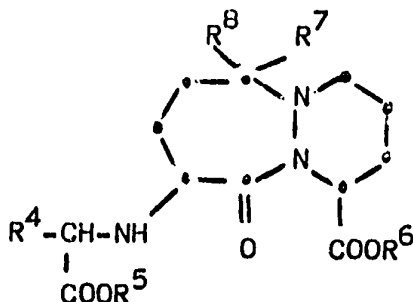


in welcher

X für ein oder zwei gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Gruppe Nitro, Chlor und Trifluormethyl oder zusammen mit dem Phenylring für die Gruppe



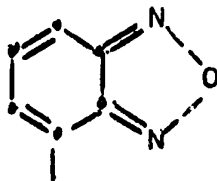
- R¹ für Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen, welches gegebenenfalls durch Alkoxy mit 1 bis 4 C-Atomen substituiert ist,
 R² für Alkyl mit 1 bis 12 C-Atomen, welches gegebenenfalls durch Alkoxy mit 1 bis 3 C-Atomen, Fluor, oder N-Methyl-N-benzylamino substituiert ist,
 R³ für Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen, Cyano oder Hydroxymethyl stehen
 und aus einem Pyridazodiazepin der allgemeinen Formel II



in welcher

- R⁴ für Alkyl mit 1 bis 8 C-Atomen im Alkylrest und Phenyl im Alkylrest steht, wobei der Phenylrest gegebenenfalls durch Halogen, Trifluormethyl, Phenyl, Alkyl oder Alkoxy mit jeweils 1 bis 8 C-Atomen ein- oder mehrfach substituiert ist,
 R⁵ für Wasserstoff oder Alkyl mit 1 bis 8 C-Atomen,
 R⁶ für Wasserstoff oder Alkyl mit 1 bis 8 C-Atomen,
 R⁷ und R⁸ für Wasserstoff oder zusammen für eine Oxygruppe stehen,
 in Form ihrer freien Basen, ihrer Hydrate oder pharmazeutischen Salze in eine galenische Dosierungsform gebracht wird.
2. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß das Gewichtsverhältnis vom Dihydropyridin zum Pyridazodiazepin 10:1 bis 1:10, vorzugsweise 8:1 bis 1:8 bzw. 6:1 bis 1:4 in bezug auf freie Basen beträgt.
3. Verfahren nach Anspruch 1 und 2, **dadurch gekennzeichnet**, daß ein Dihydropyridin der Formel I eingesetzt wird, in welcher

- X für eine Nitrogruppe, eine Trifluormethylgruppe, 2 Chlorgruppen oder zusammen mit dem Phenylring für die Gruppe



steht,

- R¹ für Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen steht, welches gegebenenfalls durch Methoxy substituiert ist,
 R² für Alkyl mit bis 12 C-Atomen steht, welches gegebenenfalls durch Methoxy oder durch 1 bis 5 Fluorgruppen substituiert ist und
 R³ für Methyl, Ethyl, Cyano oder Hydroxymethyl steht.
4. Verfahren nach Anspruch 3, **dadurch gekennzeichnet**, daß ein Dihydropyridin der Formel I eingesetzt wird, in welcher
 X für eine Nitrogruppe steht,
 R¹ und R² gleich oder verschieden sind und jeweils für Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen stehen, welche gegebenenfalls durch Methoxy substituiert sind und
 R³ für Methyl steht.
5. Verfahren nach Anspruch 4, **dadurch gekennzeichnet**, daß als Dihydropyridin 2,6-Dimethyl-4-(3-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonsäure-3-methylester-5-äthylester eingesetzt wird.
6. Verfahren nach Anspruch 1 bis 5, **dadurch gekennzeichnet**, daß ein Pyridazodiazepin der Formel II eingesetzt wird, in welcher R⁴ für Arylalkyl mit 1 bis 10 C-Atomen, R⁵ für Alkyl mit 1 bis 8 C-Atomen, R⁶ für Wasserstoff und R⁷ und R⁸ für Wasserstoff oder zusammen für eine Oxogruppe stehen.
7. Verfahren nach Anspruch 6, **dadurch gekennzeichnet**, daß ein Pyridazoazepin der Formel II eingesetzt wird, in welcher R⁴ für Phenylalkyl, R⁵ für Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen und R⁶, R⁷ und R⁸ für Wasserstoff stehen.
8. Verfahren nach Anspruch 6, **dadurch gekennzeichnet**, daß als Pyridazodiazepin der Formel II 9(S)-[1-(S)-Ethoxycarbonyl-3-phenylpropylamino]-octahydro-10-oxo-6H-pyridazo[1,2-a][1,2]diazepin-1(S)-carbonsäure eingesetzt wird.
9. Verfahren nach Anspruch 8, **dadurch gekennzeichnet**, daß die 9(S)-[1-(S)-Ethoxycarbonyl-3-phenylpropylamino]-octahydro-10-oxo-6H-pyridazo[1,2-a][1,2]diazepin-1(S)-carbonsäure als Hy Salz oder Hydrat, vorzugsweise Hydrobromid, eingesetzt wird.
10. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 9, **dadurch gekennzeichnet**, daß der 2,6-Dimethyl-4-(3-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonsäure-3-methylester-5-äthylester als freie Base eingesetzt wird.

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung eines antihypertensiven Kombinationspräparates. Das erfindungsgemäße Verfahren ist besonders zur Herstellung eines pharmazeutischen Kombinationspräparates geeignet, das der Behandlung von Hypertension dient.

Charakteristik des bekannten Standes der Technik

Dihydropyridine sind bekannte Calciumantagonisten. Sie zeigen u. a. eine ausgeprägte antihypertensive Wirkung und können bei der Behandlung von Hypertension aller Schweregrade verwendet werden (DE-OS 2 117 571). Pyridazodiazepine sind bekannte ACE-Inhibitoren und eignen sich demnach für die Behandlung von Hypertension; sie weisen eine blutdrucksenkende Wirkung auf, ohne die Herzfrequenz zu erhöhen (DE-OS 3 317 390). Die Bekämpfung von Hypertension bei gleichzeitiger Applikation des blutdrucksenkenden Dihydropyridins 2,6-Dimethyl-4-(3-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonsäure-3-methylester-5-äthylester, nachstehend Nitrendipin genannt, und des ACE-Hemmers Captopril ist ebenfalls bereits beschrieben worden (Journal of Cardiovascular Pharmacology, 7, 588 bis 591 [1985]). Die dort beschriebenen Versuche zeigen, daß die mit Nitrendipin und Captopril behandelten Patienten auf die gleichzeitige Verabreichung beider Wirkstoffe besser bzw. überhaupt angesprochen haben als auf die alleinige Verabreichung von Nitrendipin bzw. von Captopril, wobei in diesen Versuchen beide Einzelkomponenten in der für die jeweilige Monotherapie notwendigen Dosen eingesetzt wurden.

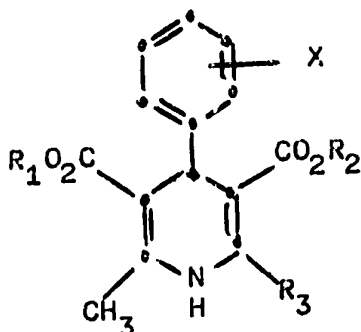
Ziel der Erfindung

Das Ziel der Erfindung besteht in der Bereitstellung eines pharmazeutischen Kombinationspräparates, das zur Senkung des Blutdruckes führt, ohne gleichzeitig die Herzfrequenz zu erhöhen, in der signifikanten Herabsetzung der Dosen der Einzelkomponenten und in der Beseitigung unerwünschter Nebenwirkungen.

Darlegung des Wesens der Erfindung

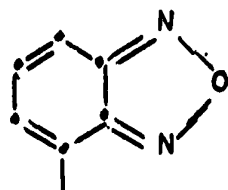
Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein Verfahren zur Herstellung eines antihypertensiven Kombinationspräparates zu entwickeln, das Dihydropyridine und Pyridazodiazepine kombiniert.

Erfindungsgemäß wird diese Aufgabe dadurch gelöst, daß ein Gemisch aus einem Dihydropyridin der Formel I

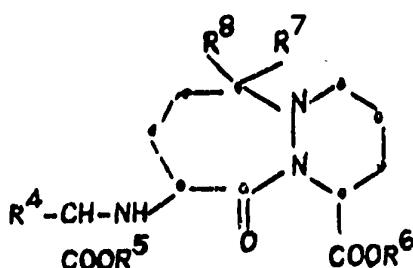


in welcher

X für ein oder zwei gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Gruppe Nitro, Chlor und Trifluormethyl oder zusammen mit dem Phenylring für die Gruppe



R¹ für Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen, welches gegebenenfalls durch Alkoxy mit 1 bis 4 C-Atomen substituiert ist,
R² für Alkyl mit 1 bis 12 C-Atomen, welches gegebenenfalls durch Alkoxy mit 1 bis 3 C-Atomen, Fluor oder N-Methyl-N-benzylamino substituiert ist, und
R³ für Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen, Cyano oder Hydroxymethyl stehen,
und einem Pyridazodiazepin der allgemeinen Formel II



in welcher

R⁴ für Aralkyl,
R⁵ für Wasserstoff oder Alkyl mit 1 bis 8 C-Atomen
R⁶ für Wasserstoff oder Alkyl mit 1 bis 8 C-Atomen
R⁷ und R⁸ für Wasserstoff oder zusammen für eine Oxogruppe stehen,

in Form ihrer freien Basen, ihrer Hydrate oder ihrer pharmazeutischen Salze in eine galenische Dosierungsform gebracht wird. Der Arylrest in Aralkyl ist die Phenylgruppe, welche durch Halogen (d. h. Fluor, Chlor, Brom oder Jod), Alkyl mit 1 bis 8 C-Atomen, Alkoxy mit 1 bis 8 C-Atomen, Trifluormethyl, Phenyl und dergleichen ein- oder mehrfach substituiert sein kann. Der Alkylrest in Aralkyl besitzt 1 bis 8 C-Atome. Beispiele von Aralkylgruppen sind Benzyl, 4-Chlorbenzyl, 2-Phenyläthyl, 3-Phenylpropyl, 3-(4-Chlorphenyl)propyl, 3-(4-Methoxyphenyl)-propyl, 4-Phenylbutyl und dergleichen.

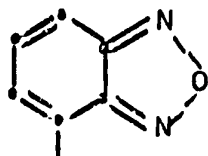
Das Gewichtsverhältnis vom Dihydropyridin zum Pyridazodiazepin beträgt zweckmäßigerweise etwa 10:1 bis 1:10, vorzugsweise 8:1 bis 1:8, in bezug auf freie Base(n).

Besonders bevorzugt ist ein Gewichtsverhältnis von 1 bis 6 Gewichtsteilen eines Dihydropyridins und 1 bis 4 Gewichtsteilen eines Pyridazodiazepins. Vorteilhafterweise beträgt die mittels der Kombination pro Tag zu verabreichende Dosis 5 bis 20 mg eines Dihydropyridins und 1 bis 5 mg eines Pyridazodiazepins. Im allgemeinen beträgt die täglich zu verabreichende

Gesamtmenge von einem Dihydropyridin und einem Pyridazodiazepin maximal 25 mg. Wird ein Hydrat oder ein pharmazeutisch verwendbares Salz eingesetzt, so sind die obigen Werte entsprechend zu ändern.

Besonders geeignete Dihydropyridine sind solche der Formel I, in welcher

X für eine Nitrogruppe, eine Trifluormethylgruppe, 2-Chlorgruppen oder zusammen mit dem Phenylring für die Gruppe



steht,

R¹ für Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen steht, welches gegebenenfalls durch Methoxy substituiert ist,

R² für Alkyl mit bis 12 C-Atomen steht, welches gegebenenfalls durch Methoxy oder durch 1 bis 5 Fluorgruppen substituiert ist und

R³ für Methyl, Ethyl, Cyano oder Hydroxymethyl steht.

Ganz besonders geeignet sind solche Dihydropyridine der Formel I, in welcher

X für eine Nitrogruppe steht,

R¹ und R² gleich oder verschieden sind und jeweils für Alkyl stehen, welche gegebenenfalls durch Methoxy substituiert sind, und

R³ für Methyl steht.

Der geeignetste Vertreter aus der Gruppe der Dihydropyridine der Formel I ist das Nitrendipin.

Besonders geeignete Pyridazodiazepine sind solche der Formel II, in welcher R⁴ für Arylalkyl, R⁵ für Alkyl mit 1 bis 8 C-Atomen, R⁶ für Wasserstoff und R⁷ und R⁸ für Wasserstoff oder zusammen für eine Oxogruppe stehen.

Ganz besonders geeignete Pyridazodiazepine sind solche der Formel II, in welcher R⁴ für Phenylalkyl, R⁵ für Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen und R⁶, R⁷ und R⁸ für Wasserstoff stehen.

Der geeignetste Vertreter aus der Gruppe der Pyridazodiazepine der Formel II ist die 9(S)-[1(S)-Ethoxycarbonyl-3-phenylpropylaminol]-octahydro-10-oxo-6H-pyridazo[1,2-a][1,2]diazepin-1(S)-carbonsäure (nachstehend Cilazapril genannt). Zweckmäßigerweise liegt Nitrendipin als freie Base vor, während Cilazapril als pharmazeutisch verwendbares Salz oder Hydrat vorliegt. In der Regel ist Cilazapril in Form des entsprechenden Hydrates bzw. Hydrobromides in der Kombination enthalten.

Mit dem erfindungsgemäßen Verfahren ist es möglich, ein Kombinationspräparat herzustellen, das mit geringen Wirkstoffdosen eine regelmäßige und lang andauernde Blutdrucksenkung ohne Erhöhung der Herzfrequenz bei gleichzeitiger guter Verträglichkeit und geringer Toxizität erzielt.

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung konnte festgestellt werden, daß bei Verabreichung der erfindungsgemäßen Kombination von einem Dihydropyridin mit einem Pyridazodiazepin die blutdrucksenkenden Eigenschaften der beiden Einzelkomponenten nicht nur addiert, sondern überraschenderweise potenziert werden, wodurch die wirksamen Dosen der beiden Einzelkomponenten signifikant herabgesetzt werden können. Darüber hinaus war nicht vorauszusehen, daß gleichzeitig die Wirkungsdauer verlängert wird.

Die erfindungsgemäße antihypertensive Kombination besitzt folgende Vorteile:

- a) Die zu applizierenden Wirkstoffmengen werden signifikant reduziert;
- b) unerwünschte Nebenwirkungen werden eliminiert bzw. stark reduziert;
- c) Die Herzfrequenz wird nicht bzw. im Sinne einer geringen Erniedrigung beeinflusst;
- d) die Wirkungsdauer wird verlängert;
- e) ein gleichmäßiger Wirkungsverlauf wird erreicht.

Ausführungsbeispiele

Die Erfindung soll nachstehend an zwei Ausführungsbeispielen näher erläutert werden.

Die vorteilhafte überadditive blutdrucksenkende Wirkung der erfindungsgemäßen Kombination gegenüber derjenigen der beiden Einzelkomponenten soll anhand der nachfolgend wiedergegebenen Versuche gezeigt werden.

In einer ersten Versuchsanordnung wird die blutdrucksenkende Wirkung an wachen, spontan hypertonen Ratten männlichen Geschlechts mit einem Körpergewicht von 280 bis 320 g bestimmt. Der systolische Blutdruck und die Herzfrequenz werden vor der Substanzabgabe zweimal gemessen. Die Substanzabgabe erfolgt in wiederholten täglichen Einzeldosen während 4 Tagen. Beide Parameter werden 1, 3, 6 und 24 Stunden nach der Applikation gemessen. Der systolische Blutdruck wird indirekt an der Schwanzarterie der Ratte nach der Methode von Gerold et al. gemessen (Arzneimittelforschung 18, 1285-1287, 1969). In der nachfolgenden Tabelle sind die erhaltenen Resultate zusammengestellt, welche als Mittelwerte aus 5 Versuchen berechnet wurden.

Präparat	Behandlung mg/kg p.o. 1x/Tag	Dauer (Tage)	Parameter	Kontrollis	Behandelt ¹⁾	Anzahl Versuchs- tiere
Nitrendipin	10	4	SAP	217,6 ± 1,1	222,0 ± 7,2	5
			HR	443,0 ± 8,6	382,0 ± 11,6*	
Cilazapril	3	4	SAP	208,2 ± 3,1	196,0 ± 4,8	5
			HR	447,0 ± 10,8	426,0 ± 17,4	
Nitrendipin + Cilazapril	10 +3	4	SAP	200,6 ± 1,7	169,0 ± 2,9*	5
			HR	467,0 ± 12,5	358,0 ± 15,3*	

¹⁾ Messung 24 Stunden nach letzter Substanzgabe

* Wert signifikant verschieden ($p < 0,05$) von der Kontrolle

SAP = Systolischer arterieller Blutdruck (mm Hg)

HR = Herzfrequenz (Schläge/min)

Auch die nachfolgenden Abbildungen 1 bis 3 belegen die überadditive Wirkung der erfindungsgemäßen Kombination. In den Abbildungen 1 und 2 ist jeweils der blutdrucksenkende Effekt an Hochdruckratten nach oraler Applikation der Monosubstanzen Nitrendipin bzw. Cilazapril ersichtlich. Eine Dosis von 3 mg/kg von Cilazapril ist praktisch wirkungslos, und eine Dosis von 3 mg/kg von Nitrendipin zeigt nur einen sehr geringen und relativ kurzfristigen Blutdruckabfall. Dagegen ist die Wirkung einer Kombination von jeweils 3 mg/kg Nitrendipin und Cilazapril bei oraler Applikation bereits stärker als die einer zehnfach höheren Dosis von Cilazapril allein und sie besitzt eine längere Wirkungsdauer als eine dreifach höhere Dosis von Nitrendipin allein (s. Abb. 3).

Abb. 1

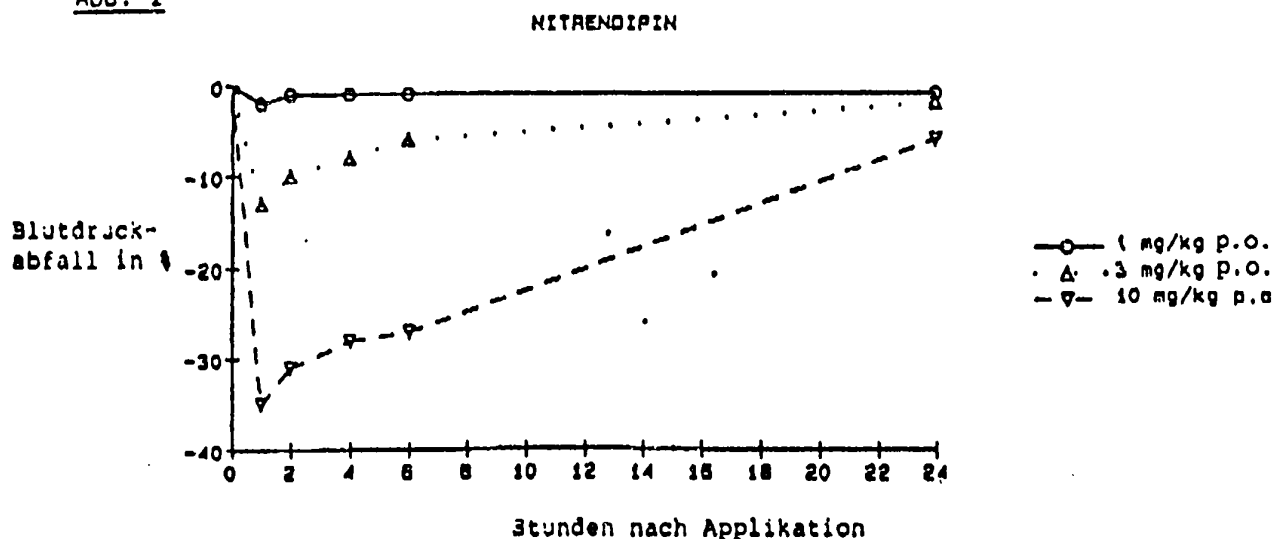


Abb. 2

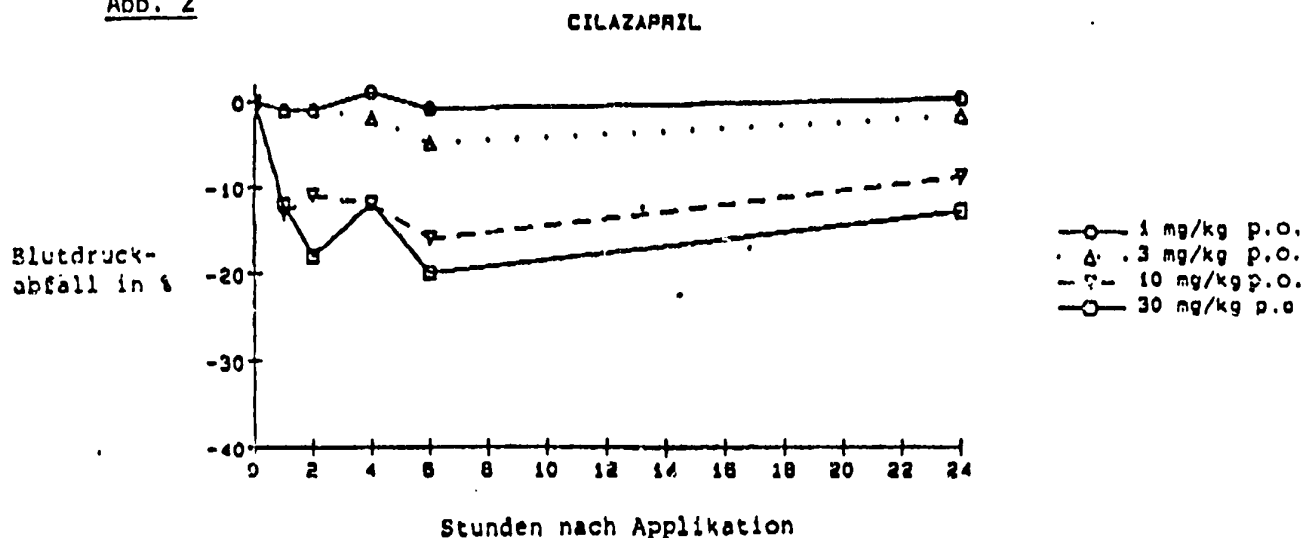
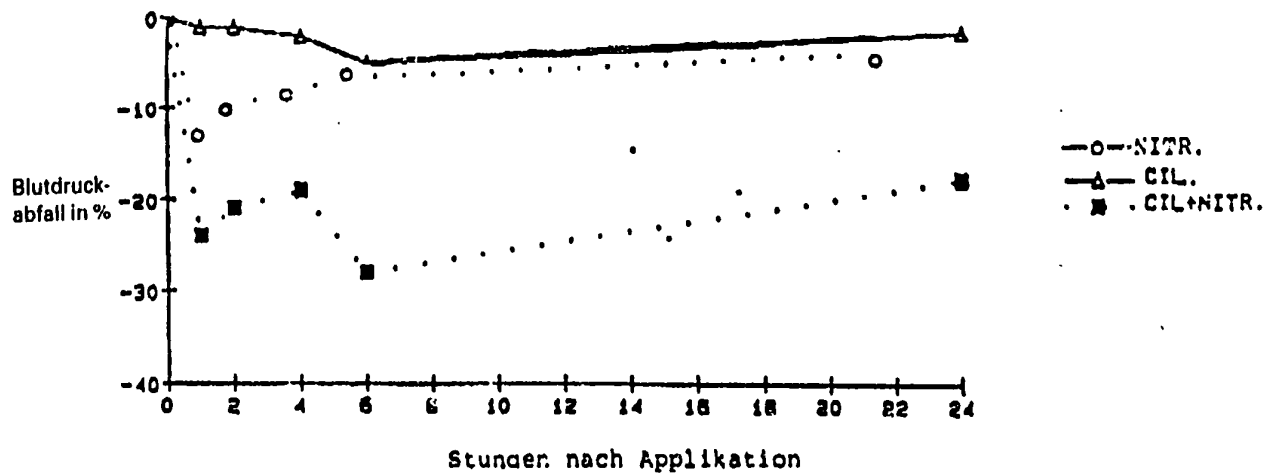


Abb. 3 NITRENDIPIN (3mg/kg p.o.), CILAZAPRIL (3mg/kg p.o.) und
CILAZAPRIL + NITRENDIPIN (je 3mg/kg p.o.)



Im weiteren wird die überadditive Wirkung sowie längere Wirkungsdauer der erfindungsgemäßen Kombination auch noch durch die folgenden drei Abbildungen veranschaulicht.

Abbildungen 4 und 5 zeigen jeweils die blutdrucksenkende Wirkung bzw. den peripheren Widerstand an anästhesierten Hunden nach intravenöser Applikation der beiden Monosubstanzen Cilazapril und Nitrendipin bzw. einer Kombination davon. Eine Dosis von 0,025 mg/kg Cilazapril zeigt praktisch keine Wirkung auf den peripheren Widerstand und bewirkt nur eine sehr geringe Blutdrucksenkung, während eine Dosis von 0,1 mg/kg Nitrendipin nur eine kurzfristige Senkung des Blutdrucks bewirkt. Dagegen ist die Wirkung einer Kombination von 0,025 mg/kg Cilazapril und 0,1 mg/kg Nitrendipin bei intravenöser Applikation stärker als die Summe der beiden Monosubstanzen, und die Wirkungsdauer gegenüber Nitrendipin allein wesentlich verlängert. Analoge Resultate wurden auch am wachen Hund gefunden, vgl. die Abbildung 6, welche die blutdrucksenkende Wirkung nach oraler Applikation von 2,5 mg/kg Cilazapril, 10 mg/kg Nitrendipin bzw. 12,5 mg/kg einer 1:4 Kombination von Cilazapril und Nitrendipin zeigt.

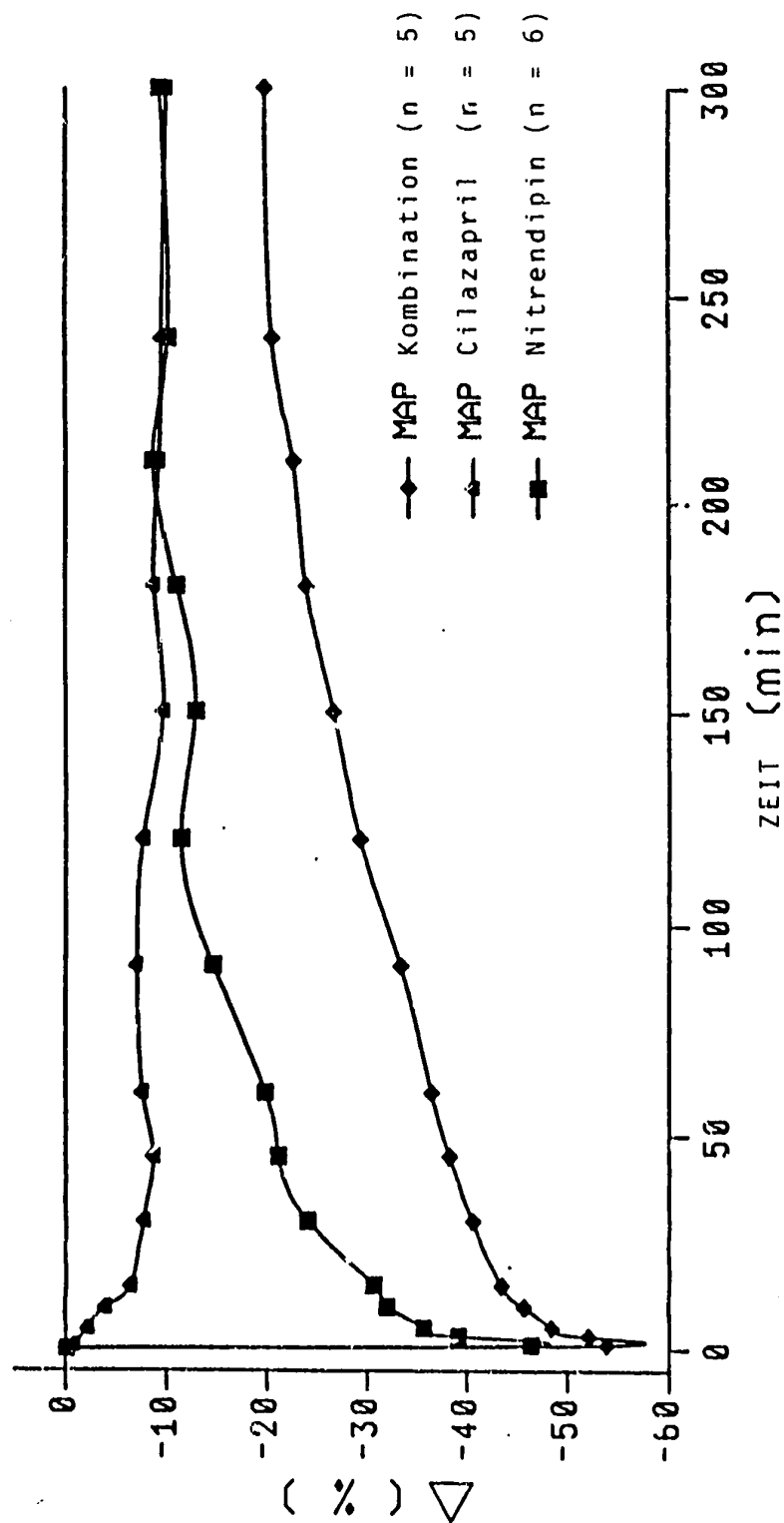


Abb. 4 Wirkung von Nitrendipin (0.1 mg/kg i.v.), Cilazapril (0.025 mg/kg i.v.) und der Kombination beider Wirkstoffe auf den mittleren arteriellen Blutdruck bei anaesthetisierten Hunden in Abhängigkeit von der Zeit nach Applikation.

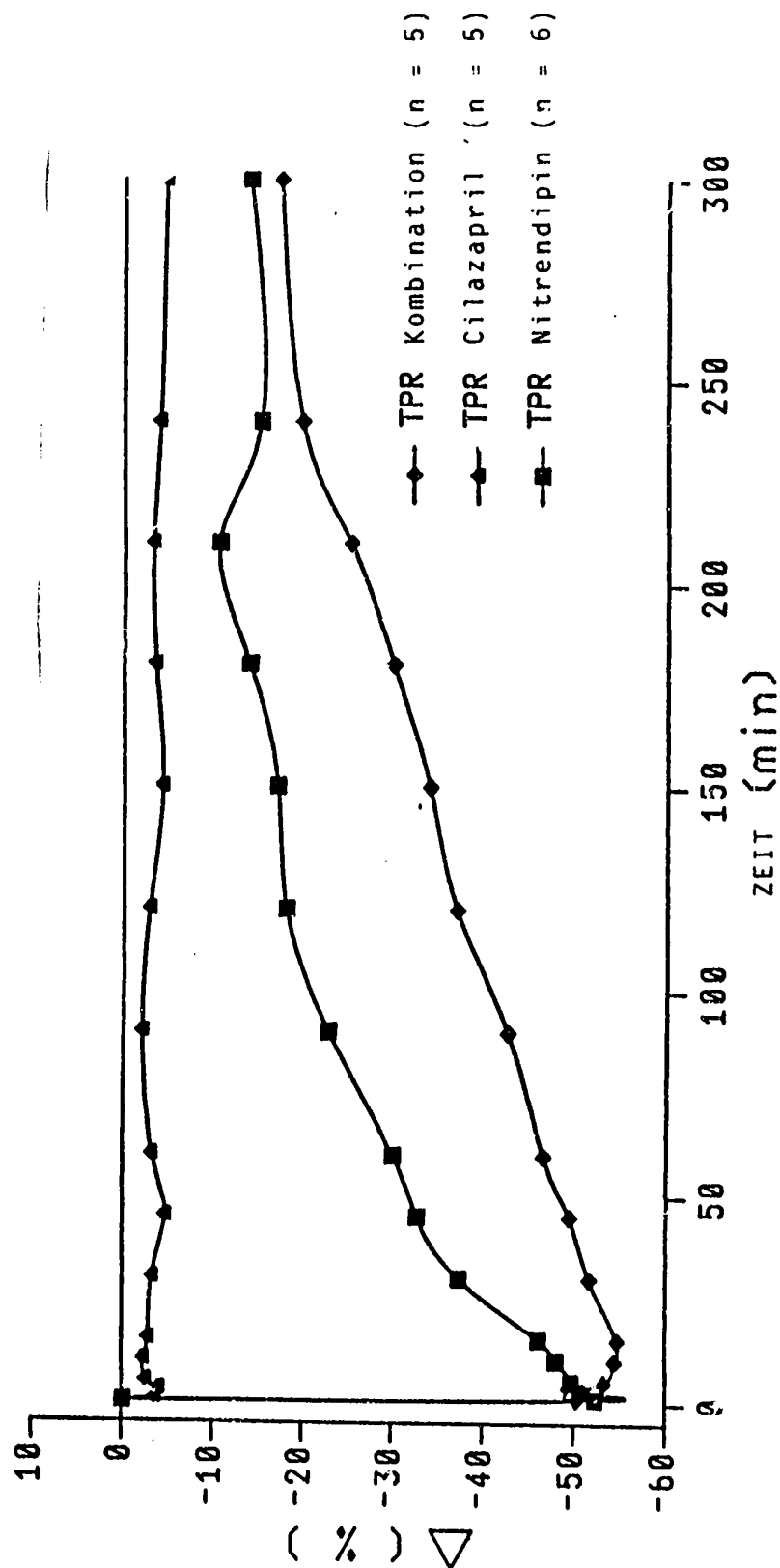


Abb. 5

Wirkung von Nitrendipin (0.1 mg/kg i.v.), Cilazapril (0.025 mg/kg i.v.) und der Kombination auf dem peripheren Gesamtwiderstand bei narkotisierten Hunden (gemessen bei geöffnetem Brustkorb) in Abhängigkeit von der Zeit nach Applikation.

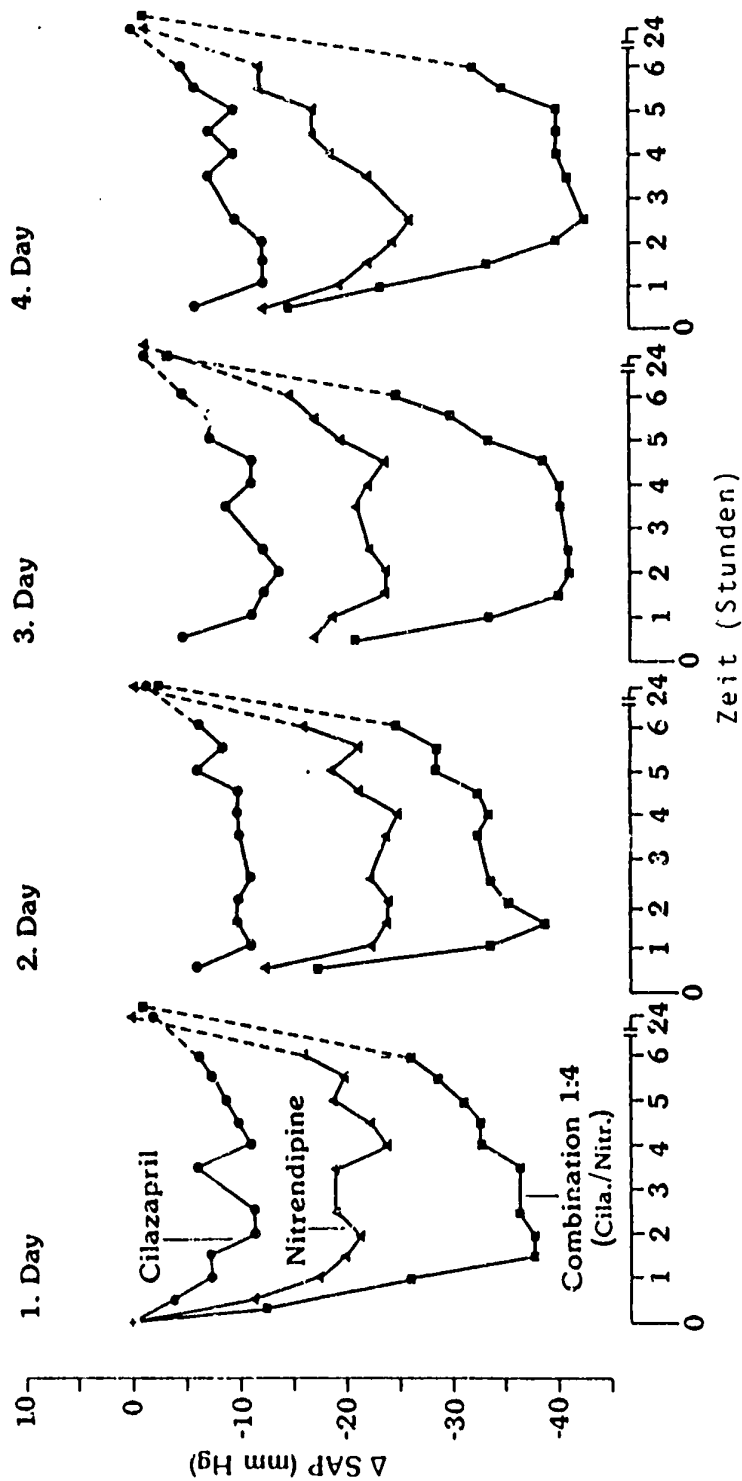


Abb. 6 Wirkung von Nitrendipin (10 mg/kg p.o.), Cilazapril (2,5 mg/kg p.o.) und der 1:4 Kombination auf dem systolischen arteriellen Druck an wachen Hunden in Abhängigkeit von der Zeit nach Applikation.

Diese Ergebnisse zeigen die unerwartet vorteilhaften Eigenschaften des mit dem erfindungsgemäßen Verfahren hergestellten Kombinationspräparates. Bei Kenntnis des Standes der Technik konnte nicht erwartet werden, daß gerade die Kombination von Dihydropyridinen, insbesondere von Nitrendipin, mit Pyridazodiazipin, insbesondere mit Cilazapril, eine so optimale blutdrucksenkende Wirkung zeigt. Bereits bekannte Kombinationen von Dihydropyridinen mit anderen ACE-Inhibitoren zeigen hinsichtlich einer oder mehrerer Eigenschaften wie z. B. Herzfrequenzänderung, Wirkungsdauer oder erforderliche Dosierung, deutliche Nachteile gegenüber der erfindungsgemäßen Kombination auf.

Die mit dem erfindungsgemäßen Verfahren hergestellten Kombinationspräparate werden im allgemeinen oral, z. B. in Form von Tabletten, Lacktabletten, Dragées, Hart- und Weichgelatine kapseln, Lösungen, Emulsionen oder Suspensionen verabreicht. Die Verabreichung kann aber auch rektal, z. B. in Form von Suppositorien, oder parenteral, z. B. in Form von Injektionslösungen, erfolgen.

Zur Herstellung von Tabletten, Lacktabletten, Dragées und Hartgelatine kapseln kann das mit dem erfindungsgemäßen Verfahren hergestellte Kombinationspräparat mit pharmazeutisch inerten, anorganischen oder organischen Excipienten verarbeitet werden. Als solche Excipienten kann man z. B. für Tabletten, Dragées und Hartgelatine kapseln Lactose, Maisstärke oder Derivate davon, Talk, Stearinsäure oder deren Salze usw. verwenden.

Für Weichgelatine kapseln eignen sich als Excipienten z. B. vegetabile Öle, Wachse, Fette, halbfeste und flüssige Polyole usw.; je nach Beschaffenheit des Wirkstoffes sind jedoch bei Weichgelatine kapseln überhaupt keine Excipienten erforderlich.

Zur Herstellung von Lösungen und Sirupen eignen sich als Excipienten z. B. Wasser, Polyole, Saccharose, Invertzucker, Glukose und dergleichen.

Für Injektionslösungen eignen sich als Excipienten z. B. Wasser, Alkohole, Polyole, Glycerin, vegetabile Öle usw.

Für Suppositorien eignen sich als Excipienten z. B. natürliche oder gehärtete Öle, Wachse, Fette, halbflüssige oder flüssige Polyole und dergleichen.

Die mit dem erfindungsgemäßen Verfahren hergestellten Kombinationspräparate können daneben noch Konservierungsmittel, Lösevermittler, Stabilisierungsmittel, Netzmittel, Emulgiermittel, Süßmittel, Färbemittel, Aromatisierungsmittel, Salze zur Veränderung des osmotischen Druckes, Puffer, Überzugsmittel oder Antioxydanzien enthalten. Sie können auch noch andere therapeutisch wertvolle Stoffe enthalten.

Die nachfolgenden Beispiele erläutern die Erfindung.

Beispiel 1

Herstellung von Hartgelatine kapseln folgender Zusammensetzung:

Cilazapril	2,5 mg
Nitrendipin	20,0 mg
feingemahlen	
Milchzucker pulv.	17,5 mg
Milchzucker krist.	70,0 mg
Maisstärke weiß	20,0 mg
Talk	9,0 mg
Magnesiumstearat	1,0 mg
Total	140,0 mg

Die Wirkstoffe werden mit Milchzucker pulv. intensiv gemischt. Diese Mischung wird mit Milchzucker krist., Maisstärke weiß, Talk und Magnesiumstearat gemischt. Das Pulver wird in Kapseln Größe 4 gefüllt.

Beispiel 2

Herstellung von Tabletten folgender Zusammensetzung:

Cilazapril	10,0 mg
Nitrendipin	2,5 mg
feingemahlen	
Milchzucker pulv.	100,0 mg
Maisstärke weiß	63,5 mg
Polyvinylpyrrolidon	4,0 mg
Maisstärke weiß	15,0 mg
Talk	3,0 mg
Magnesiumstearat	2,0 mg
Total	200,0 mg

Die Wirkstoffe werden mit Milchzucker pulv. und Maisstärke weiß gemischt. Die Mischung wird mit einer wäßrigen Lösung der Polyvinylpyrrolidone (PVC) befeuchtet und geknetet; die resultierende Masse wird granuliert, getrocknet und gesiebt. Das Granulat wird mit Maisstärke weiß (2. Teil), Talk und Magnesiumstearat gemischt und zu Tabletten geeigneter Größe verpreßt.