

(19)



Europäisches Patentamt

European Patent Office

Office européen des brevets



(11)

EP 0 531 845 B1

(12)

EUROPÄISCHE PATENTSCHRIFT

(45) Veröffentlichungstag und Bekanntmachung des Hinweises auf die Patenterteilung:
07.08.1996 / Patentblatt 1996/32

(51) Int. Cl.⁶: A61K 31/44, C07D 211/90

(21) Anmeldenummer: 92114835.9

(22) Anmeldetag: 31.08.1992

(54) Pharmazeutische Zubereitungen mit einer speziellen Kristallmodifikation des 1,4-Dihydro-2,6-dimethyl-4-(3-nitrophenyl)-3,5-pyridindicarbonsäure-isopropyl-(2-methoxyethyl)-esters

Pharmaceutical composition comprising a special crystall modification of 1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-(3-nitrophenyl)-3,5-pyridinedicarboxylic acid-(2-methoxyethyl)-isopropyl ester

Composition pharmaceutique comprenant une modification cristalline spéciale de la 1,4-dihydro-2,6-diméthyl-4-(3-nitrophényl)-3,5-pyridine dicarboxylic acide-(2-méthoxyéthyl)-isopropyl ester

(84) Benannte Vertragsstaaten:
AT BE CH DE DK ES FR GB GR IE IT LI LU MC NL
PT SE

(30) Priorität: 11.09.1991 DE 4130173

(43) Veröffentlichungstag der Anmeldung:
17.03.1993 Patentblatt 1993/11

(73) Patentinhaber: BAYER AG
51368 Leverkusen (DE)

(72) Erfinder:

- Grunenberg, Alfons, Dr.
W-4047 Dormagen (DE)
- Hegasy, Ahmed, Dr.
W-5090 Leverkusen (DE)
- Mück, Wolfgang, Dr.
W-5600 Wuppertal (DE)
- Franckowiak, Gerhard, Dr.
W-5600 Wuppertal (DE)

- Kanikanti, Rango-Rao, Dr.
W-5090 Leverkusen (DE)

(56) Entgegenhaltungen:
EP-A- 0 004 650 EP-A- 0 167 909
GB-A- 2 211 188

- ACTA CRYST. Bd. C45, 1989, Seiten 1748 - 1751
S.D. WANG ET AL. 'STRUCTURE OF THE
CALCIUM CHANNEL ANTAGONIST,
NIMODIPINE'
- JOURNAL OF COMPUTER-AIDED MOLECULAR
DESIGN Bd. 4, Nr. 3, 1990, Seiten 215 - 230 D.A.
LANGS ET AL. 'RECEPTOR MODEL FOR THE
MOLECULAR BASIS OF TISSUE SELECTIVITY
OF 1,4-DIHYDROPYRIDINE CALCIUM CHANNEL
DRUGS'
- 'THE MERCK INDEX' 1989, MERCK & CO., INC.,
RAHWAY, N.J., U.S.A. Seite 1036

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).

Beschreibung

Die Erfindung betrifft pharmazeutische Zubereitungen, enthaltend eine spezielle Kristallmodifikation (nachfolgend "Modifikation II" genannt) des 1,4-Dihydro-2,6-dimethyl-4-(3-nitrophenyl)-3,5-pyridindicarbonsäureisopropyl-(2-methoxyethyl)-esters (Nimodipin) und ein Verfahren zu ihrer Herstellung.

Nimodipin, seine Herstellung und seine Verwendung als Zerebraltherapeutikum sind bereits bekannt (vgl. EP-B-4650 und GB 1 358 951). Die bisher in pharmazeutischen Zubereitungen eingesetzten Nimodipin-Kristalle (Modifikation I) haben einen Schmelzpunkt von 125°C (vgl. The Merck Index (1989) 1036). Von Wang et al. [S.D. Wang, L.G. Herbert, D. G. Rhodes, Acta Cryst. C 45, 1748 (1989)] wurde die Röntgenstruktur eines Nimodipin Enantiomeren (Schmelzbereich 134 - 136°C) beschrieben, die mit der Röntgenstruktur der Modifikation II der Racemform identisch ist.

Die Kristallmodifikation I mit einem Schmelzpunkt von 125°C, die bisher ausschließlich für die Herstellung von Arzneiformen verwendet wurde, kann bei der Herstellung verschiedener Arzneiformen nicht befriedigen. So wird beispielsweise bei Suspensionen für die orale Applikation, die Nimodipin in der Modifikation I enthalten, unter Lagerungsbedingungen Kristallwachstum und in der Folge eine verstärkte Sedimentation beobachtet, die zu Feststoffablagerungen am Boden des Vorratsgefäßes führt, wodurch die Qualität und Dosiergenauigkeit und auch die biologische Wirkung dieser Präparate erheblich beeinträchtigt werden.

Die physikalische Instabilität der bisher bekannten Nimodipin Modifikation I in wäßrigen Suspensionen, die bevorzugt auftritt, wenn die Präparate einer Temperaturbelastung ausgesetzt oder über einen längeren Zeitraum gelagert werden, beeinträchtigt die Resorption, Wirksamkeit und Sicherheit dieser Präparate. Es ist deshalb von großer Bedeutung, eine möglichst stabile Suspension für die Herstellung von Nimodipin enthaltenden Arzneiformen zu verwenden.

Die Nimodipin Modifikation II ist weiß und gegenüber der bekannten gelben Modifikation I überraschenderweise weniger lichtempfindlich und chemisch und physikalisch stabiler. Sie besitzt einen Schmelzpunkt von ca. 116°C. Sie ist für die Herstellung von stabilen und lagerfähigen pharmazeutischen Präparaten die Nimodipinkristalle enthalten, insbesondere für Suspensionen sehr gut geeignet.

Gegenstand der Erfindung sind demnach stabile Arzneizubereitungen, die die kristalline Modifikation II des 1,4-Dihydro-2,6-dimethyl-4-(3-nitrophenyl)-3,5-pyridindicarbonsäure-isopropyl-(2-methoxyethyl)-esters (Nimodipin) mit dem Schmelzpunkt ca. 116°C mit einer mittleren Teilchengröße von höchstens 5 µm enthalten, insbesondere solche Zubereitungen, in denen Kristalle mit einer mittleren Teilchengröße von 0,1 bis 5,0 µm, vorzugsweise 0,3 bis 3,0 µm erforderlich sind wie z.B. Suspensionen oder feste Arzneiformen.

Die Herstellung der erfindungsgemäß zu verwendenden Kristalle der Modifikation II erfolgt z.B., indem man Nimodipin der üblichen Modifikation I in inerten organischen Lösemitteln z.B. in Aceton oder niederen Alkoholen mit vorzugsweise 1 bis 6 C-Atomen gegebenenfalls in Gegenwart von Wasser (Suspensionsflüssigkeit) suspendiert und bis zur quantitativen Umwandlung in die Modifikation II bei Temperaturen von 0 bis 80°C, vorzugsweise 10 bis 60°C, insbesondere 20 bis 50°C behandelt, und gegebenenfalls die erhaltenen Kristalle der Modifikation II nach üblichen Methoden abtrennt und zur Entfernung vorhandenen Lösemittels bei Temperaturen zwischen 20 und 70°C bis zur Gewichtskonstanz trocknet.

Die Umwandlungsdauer beträgt in der Regel ca. 2 bis 24 Stunden und ist abhängig von der Art des Lösemittels und der gewählten Temperatur.

Zur Herstellung von Arzneiformen wird Nimodipin Modifikation II in geeigneter Suspensionsflüssigkeit suspendiert, gegebenenfalls unter Zugabe von pharmazeutischen Hilfsstoffen und die Suspension gemahlen bis zu der gewünschten erfindungsgemäßen maximalen mittleren Teilchengröße, z.B. durch Perlmahlung.

Die Kristallmodifikation II besitzt ein charakteristisches IR-Spektrum, das sich deutlich von dem Spektrum der Modifikation I unterscheidet.

Auch die Röntgenstrukturanalysen zeigen, daß die Molekülkonformation und Anordnung der Moleküle im Kristallgitter von Modifikationen I und II unterschiedlich sind.

Der Schmelzpunkt der Modifikation II liegt bei 116°C und ist somit klar unterscheidbar gegenüber 125°C (in einigen Publikationen sind Bereiche von 123 bis 127°C angegeben) von Modifikation I. Die reinen Enantiomere des Nimodipins schmelzen bei 134 - 136°C.

Das mittels DSC (Differential Scanning Calorimetry) unter Atmosphärendruck aufgenommene Thermogramm der Modifikation II zeigt in Übereinstimmung mit der Schmelzpunktsbestimmung einen endothermen Schmelzpeak bei 116°C und unterscheidet sich eindeutig vom Thermogramm der Modifikation I.

Die Röntgendiffraktogramme und ¹³C-Festkörper-NMR-Spektren sind charakteristisch unterschiedlich für die Nimodipin Kristallmodifikationen I und II.

Bisher sind nur Nimodipinzubereitungen im Handel, die den Wirkstoff in amorpher oder gelöster Form enthalten. Nimodipin wird einmal als Tropfen oder Lösung in Kapseln, d.h. gelöst in einer Mischung bestimmter organischer Lösemittel, und als Copräzipitat ("feste Lösung") in festem Polyvinylpyrrolidon in Tablettenform angeboten. Die Herstellung der Copräzipitat-Tablette ist mit hohem technischen Aufwand verbunden und die flüssigen Nimodipin Lösungen zeigen eine sehr schnelle Anflutung der Plasmaspiegel, was häufig zu unerwünschten Wirkungen führt. Aufgabe der Erfindung

ist somit das zur Verfügung stellen einer Zubereitungsform für den extrem schwerlöslichen und problematischen Wirkstoff Nimodipin, die

- a) in einfacher Weise herstellbar ist,
- b) eine gute Bioverfügbarkeit besitzt,
- c) eine moderate Anflutung der Plasmaspiegel gewährleistet,
- d) leicht dosierbar und applizierbar ist und
- e) eine gute Lagerstabilität hat.

Die erfindungsgemäße Kristallmodifikation II des Nimodipin zeigt in pharmazeutischen Präparaten z.B. bei Lagerung im Vergleich zur Modifikation I eine höhere physikalische und chemische Stabilität und ist daher sicherer in der Anwendung und somit für die Herstellung verschiedener Arzneiformen, insbesondere Suspensionen, besser geeignet.

Gegenstand der Erfindung sind auch oral applizierbare flüssige und feste pharmazeutische Zubereitungen, die die Kristallmodifikation II enthalten, wie z.B. Suspensionen, Tabletten, Dragees, Hart- und Weichgelatine kapseln und dergleichen. Von besonderem Nutzen ist die Verwendung in Suspensionen.

Bei Einsatz mehrerer, verschiedener pharmazeutischer Zubereitungen einer Wirksubstanz ist die Bioäquivalenz der Arzneiformulierungen, d.h. die biometrisch abgesicherte Gleichheit von systemisch verfügbarer Dosis und maximaler Plasmakonzentration, von großer Bedeutung für die therapeutische Äquivalenz der pharmazeutischen Zubereitungen.

Mit der im Ausführungsbeispiel 1 angeführten Suspension mit perl-gemahlenem Nimodipin/Kristallmodifikation II ist eine oral einsetzbare Arzneiformulierung verfügbar, die der Nimodipin-Handelstablette (vgl. EP-Patent-Nr. 167909-B) hinsichtlich ihrer pharmakokinetischen Eigenschaften äquivalent ist; d.h. neben der einfachen Herstellbarkeit (a) und der guten Lagerstabilität (e) auch die Bedingungen b), c) und d) erfüllt.

Tabelle*

	Kristallsuspension (Nimodipin/Modifikation II)	Handelstablette
relative Bioverfügbarkeit [%]	94.2/1.40	100
maximale Plasmakonzentration [$\mu\text{g/l}$]	11.0/1.71	11.3/1.55

(* Zahlenangaben: geometrischer Mittelwert/geom. Standardabweichung)

Fig. 1 zeigt die Nimodipin Plasmakonzentrationen (geometrische Mittelwerte) der Handelstablette/30 mg und der erfindungsgemäßen Suspension/30 mg.

Die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zubereitungen enthalten neben Nimodipin der Modifikation II gegebenenfalls einen oder mehrere andere Wirkstoffe als solche oder sind gegebenenfalls zusammen mit in der Galenik üblicherweise eingesetzten Hilfs- und Zusatzmitteln, wie Bindern, Füllstoffen, Konservierungsmitteln, Sprengmitteln, Fließregulierungsmitteln, Weichmachern, Netzmitteln, Dispergiermitteln, Emulgatoren, Lösungsmitteln, Geschmacksstoffen und dergleichen zu üblichen Darreichungsformen für die orale oder parenterale Applikation formuliert.

Die Herstellung pharmazeutischer Zubereitungen erfolgt in an sich bekannter Weise, beispielsweise durch Mischen, Einrühren, Suspendieren, Emulgieren usw. der Wirkstoffe mit bzw. in den pharmazeutischen Hilfsstoffen und Verarbeitung zu pharmazeutisch geeigneten Darreichungsformen für die orale, parenterale oder rektale Applikation.

Es war nicht vorhersehbar, daß für den seit vielen Jahren bekannten Wirkstoff Nimodipin eine bisher nicht in Arzneizubereitungen eingesetzte stabile Kristallmodifikation existiert, die bei gleicher biologischer Wirkung eine geringere Lichtempfindlichkeit und eine bessere Lagerstabilität besitzt. Insbesondere bei Suspensionen wird durch die Verwendung der Modifikation II unerwünschtes Kristallwachstum und die Bildung anderer Kristallformen vermieden. Durch den Einsatz der Modifikation II wird die Sicherheit für Nimodipin-Zubereitungen erhöht und somit das Risiko für den Patienten verringert.

Die folgenden Ausführungsbeispiele erläutern den Gegenstand der Erfindung.

AusführungsbeispieleBeispiel 1

3 g Hydroxypropyl-Cellulose L fine und 0,5 g Solbrol M werden in ca. 450 ml entmineralisiertem Wasser gelöst, und in dieser Lösung werden 30 g mikrofein gemahlenes Nimodipin der Modifikation II suspendiert. Daneben werden 12 g Hydroxypropyl-Cellulose M fine, 1 g Citronensäure, 0,5 g Solbrol M und 2 g tert.-Natriumcitrat in ca. 500 ml entmineralisiertem Wasser gelöst. Die Nimodipin-enhaltende Suspension wird perl-gemahlen und anschließend mit der Suspensionsflüssigkeit bei Raumtemperatur vermischt. Die mittlere Teilchengröße liegt bei 0,9 µm.

Beispiel 1a (Negativ-Beispiel)

Analog Beispiel 1 werden 30 g Nimodipin der Modifikation I suspendiert und mittels einer Perlmühle gemahlen.

Nach Verdünnung mit der restlichen Suspensionsflüssigkeit werden die Suspensionen in Flaschen abgefüllt und bei ca. 40°C gelagert. Bereits nach 3 Wochen besteht Nimodipin aus Kristallen von einer mittleren Teilchengröße von ca. 20 µm.

Beispiel 2

Die Suspension, bestehend aus 2 g Arlacel 20, 6 g Tylopur C 300 P, 1 g Citronensäure, 2 g tert.-Natriumcitrat, 0,5 g Solbrol M, 30 g mikrofein gemahlenes Nimodipin der Modifikation II in ca. 500 ml entmineralisiertem Wasser wird einer Perlmahlung unterzogen und anschließend unter Rühren bei Raumtemperatur mit der Suspensionsflüssigkeit, bestehend aus ca. 460 ml entmineralisiertem Wasser, 6 g Tylopur C 300 P, und 0,5 g Solbrol M vermischt. (Mittlere Teilchengröße 1,7 µm).

Beispiel 3: (Suspensionstropfen mit 6 % Nimodipin)

14,4 g Solbrol M werden in 1593,6 g heißem Wasser gelöst. 72 g Hydroxypropylcellulose L (low viscosity) werden darin suspendiert und diese abgekühlt und gerührt bis klar gelöst. 720 g von mikrofeingemahlenem Nimodipin der Modifikation II werden darin suspendiert. Die Suspension (2,400 g) wird mittels einer Perlmühle unter Kühlung zu einer mittleren Teilchengröße von ca. 0,85 µm gemahlen. In separatem Gefäß werden 8 g Solbrol M, 10 g Citronensäure, 20 g Natriumcitrat und 122 g in 8012 g Wasser entmineralisiert gelöst. Zu dieser Lösung gibt man bei Raumtemperatur 2000 g der gemahlenen Suspension dazu und rührt. Es entstehen Tropfen, die nach Lagerung über 1 Jahr keine Änderung der physikalischen Eigenschaft oder Teilchengröße zeigen.

Beispiel 4: (Feste Arzneiform)

24 g Hydroxypropylcellulose L und 18 g Texapon K 12 werden in 1040 g Wasser gelöst. 600 g mikronisierte Nimodipin Modifikation II werden darin suspendiert und mittels Perlmühle zu einer mittleren Teilchengröße von ca. 0,3 µm gemahlen. 135 g Hydroxypropylcellulose L werden in 1500 g gelöst. Zu dieser Lösung gibt man 1260 g der perlgemahlenen Nimodipin-Suspension dazu. In einem Wirbelschicht-Granuliergerät werden 450 g Avicel, 561 g Lactose und 300 g AC-Di-Sol vorgelegt, die o.a. Suspension wird gesprüht, die erhaltenen Granulate werden gesiebt und mit 465 g Avicel, 300 g Plasdone XL und 9 g Magnesiumstearat gemischt. Die Mischung wird zu Tabletten mit einem Gesamtgewicht von 270 mg gepreßt und enthalten pro Tablette 45 mg Nimodipin Modifikation II. Die Tabletten werden lackiert.

Patentansprüche

Patentansprüche für folgende Vertragsstaaten : AT, BE, CH, DE, DK, FR, GB, IE, IT, LI, LU, MC, NL, PT, SE

1. Stabile pharmazeutische Zubereitung, enthaltend die spezielle Modifikation II des kristallinen 1,4-Dihydro-2,6-dimethyl-4-(3-nitrophenyl)-3,5-pyridindicarbonsäure-isopropyl-(2-methoxyethyl)-esters mit dem Schmelzpunkt 116°C mit einer mittleren Teilchengröße von höchstens 5 µm.
2. Arzneimittel gemäß Anspruch 1 in Form von Suspensionen, Tabletten oder Kapseln.
3. Verfahren zur Herstellung von Arzneimitteln gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man kristallines Nimodipin der Modifikation II mit einer mittleren Teilchengröße von höchstens 5 µm gegebenenfalls unter Verwendung von üblichen Hilfs- und Trägerstoffen in eine geeignete Applikationsform überführt.

4. Verfahren zur Herstellung von kristallinem Nimodipin der Modifikation II, dadurch gekennzeichnet, daß man Nimodipin der Modifikation I in inerten organischen Lösemitteln gegebenenfalls in Gegenwart von Wasser suspendiert und bei Temperaturen von 0 bis 80°C bis zur quantitativen Umwandlung in die Modifikation II behandelt und anschließend gegebenenfalls nach Abtrennung und Trocknung zu Kristallen mit einer maximalen mittleren Teilchengröße von 5 µm mahlt.
5. Verwendung von kristallinem Nimodipin der Modifikation II mit einer mittleren Teilchengröße von höchstens 5 µm zur Herstellung von cerebral wirksamen Arzneimitteln.
6. Verwendung gemäß Anspruch 5 zur Herstellung von cerebral wirksamen Suspensionen.

Patentansprüche für folgende Vertragsstaaten : ES, GR

1. Verfahren zur Herstellung von stabilen pharmazeutischen Zubereitungen enthaltend die spezielle Modifikation II des kristallinen 1,4-Dihydro-2,6-dimethyl-4-(3-nitrophenyl)-3,5-pyridin-dicarbonsäure-isopropyl-(2-methoxyethyl)-esters mit dem Schmelzpunkt 116°C mit einer mittleren Teilchengröße von höchstens 5 µm, dadurch gekennzeichnet, daß man den kristallinen Wirkstoff der Modifikation II gegebenenfalls unter Verwendung von üblichen Hilfs- und Trägerstoffen in eine geeignete Applikationsform überführt.
2. Verfahren zur Herstellung von kristallinem Nimodipin der Modifikation II, dadurch gekennzeichnet, daß man Nimodipin der Modifikation I in inerten organischen Lösemitteln gegebenenfalls in Gegenwart von Wasser suspendiert und bei Temperaturen von 0 bis 80°C bis zur quantitativen Umwandlung in die Modifikation II behandelt und anschließend gegebenenfalls nach Abtrennung und Trocknung zu Kristallen mit einer maximalen mittleren Teilchengröße von 5 µm mahlt.
3. Verwendung von kristallinem Nimodipin der Modifikation II mit einer mittleren Teilchengröße von höchstens 5 µm zur Herstellung von cerebral wirksamen Arzneimitteln.
4. Verwendung von kristallinem Nimodipin der Modifikation II gemäß Anspruch 3 zur Herstellung von cerebral wirksamen Suspensionen.

Claims

Claims for the following Contracting States : AT, BE, CH, DE, DK, FR, GB, IE, IT, LI, LU, MC, NL, PT, SE

1. Stable pharmaceutical preparation, containing the specific modification II of crystalline isopropyl-(2-methoxyethyl) 1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-(3-nitrophenyl)-3,5-pyridinedicarboxylate of melting point 116°C having an average particle size of at most 5 µm.
2. Medicament according to Claim 1 in the form of suspensions, tablets or capsules.
3. Process for the preparation of medicaments according to Claim 1, characterised in that crystalline nimodipine of modification II having an average particle size of at most 5 µm is converted into a suitable administration form, if appropriate using customary auxiliaries and excipients.
4. Process for the preparation of crystalline nimodipine of modification II, characterised in that nimodipine of modification I is suspended in inert organic solvents, if appropriate in the presence of water, and treated at temperatures of 0 to 80°C until quantitative conversion to modification II occurs and then ground to give crystals having a maximum average particle size of 5 µm, if appropriate after separation and drying.
5. Use of crystalline nimodipine of modification II having an average particle size of at most 5 µm for the preparation of cerebrally active medicaments.
6. Use according to Claim 5 for the preparation of cerebrally active suspensions.

Claims for the following Contracting States : ES, GR

1. Process for the preparation of stable pharmaceutical preparations, containing the specific modification II of crystalline isopropyl-(2-methoxyethyl) 1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-(3-nitrophenyl)-3,5-pyridinedicarboxylate of melting

point 116°C having an average particle size of at most 5 µm, characterised in that the crystalline active compound of modification II is converted into a suitable administration form, if appropriate using customary auxiliaries and excipients.

- 5 2. Process for the preparation of crystalline nimodipine of modification II, characterised in that nimodipine of modification I is suspended in inert organic solvents, if appropriate in the presence of water, and treated at temperatures of 0 to 80°C until quantitative conversion to modification II occurs and then ground to give crystals having a maximum average particle size of 5 µm, if appropriate after separation and drying.
- 10 3. Use of crystalline nimodipine of modification II having an average particle size of at most 5 µm for the preparation of cerebrally active medicaments.
4. Use of crystalline nimodipine of modification II according to Claim 3 for the preparation of cerebrally active suspensions.

Revendications

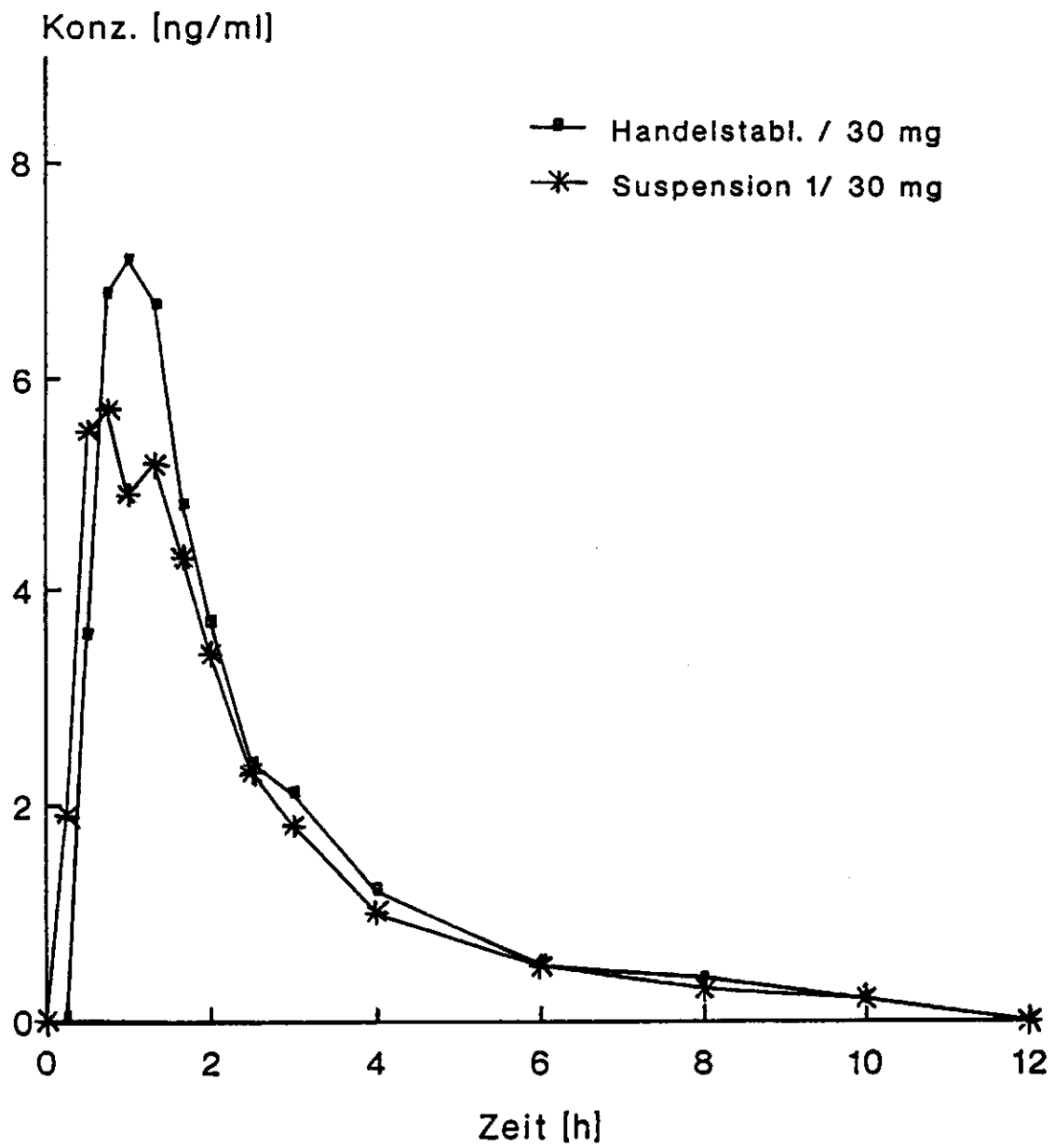
Revendications pour les Etats contractants suivants : AT, BE, CH, DE, DK, FR, GB, IE, IT, LI, LU, MC, NL, PT, SE

- 20 1. Préparation pharmaceutique stable contenant la modification spécifique II de l'ester isopropylique, (2-méthoxy)éthylque de l'acide 1,4-dihydro-2,6-diméthyl-4-(3-nitrophényl)-3,5-pyridine-dicarboxylique cristallin dont le point, de fusion est de 116°C et dont la granulométrie moyenne maximale est de 5 µm.
2. Médicament selon la revendication 1, sous la forme de suspensions, de comprimés ou de capsules.
- 25 3. Procédé pour la préparation d'un médicament selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'on transforme de la nimodipine cristalline de la modification II, dont la granulométrie moyenne maximale est de 5 µm, éventuellement en utilisant des substances auxiliaires et de support habituelles, en une forme d'application appropriée.
- 30 4. Procédé pour la préparation de nimodipine cristalline de la modification II, caractérisé en ce qu'on met de la nimodipine de la modification I en suspension dans des solvants organiques inertes éventuellement en présence d'eau et on la traite à des températures de 0 à 80°C jusqu'à ce que l'on obtienne la transformation quantitative en modification II et ensuite, éventuellement, après séparation et séchage, on broie pour obtenir des cristaux possédant une granulométrie moyenne maximale de 5 µm.
- 35 5. Utilisation de nimodipine cristalline de la modification II, dont la granulométrie moyenne maximale est de 5 µm, pour la préparation de médicaments à activité cérébrale.
6. Utilisation selon la revendication 5, pour la préparation de suspensions à activité cérébrale.

Revendications pour les Etats contractants suivants : ES, GR

- 45 1. Procédé pour la formulation de préparations pharmaceutiques stables contenant la modification spécifique II de l'ester isopropylique, (2-méthoxy)éthylque de l'acide 1,4-dihydro-2,6-diméthyl-4-(3-nitrophényl)-3,5-pyridine-dicarboxylique cristallin dont le point de fusion est de 116°C et dont la granulométrie moyenne maximale est de 5 µm, caractérisé en ce qu'on transforme la substance active cristalline de la modification II, éventuellement en utilisant des substances auxiliaires et de support habituelle, en une forme d'application appropriée.
- 50 2. Procédé pour la préparation de nimodipine cristalline de la modification II, caractérisé en ce qu'on met de la nimodipine de la modification I en suspension dans des solvants organiques inertes éventuellement en présence d'eau et on la traite à des températures de 0 à 80°C jusqu'à ce que l'on obtienne la transformation quantitative en modification II et ensuite, éventuellement, après séparation et séchage, on broie pour obtenir des cristaux possédant une granulométrie moyenne maximale de 5 µm.
- 55 3. Utilisation de nimodipine cristalline de la modification II, dont la granulométrie moyenne maximale est de 5 µm, pour la préparation de médicaments à activité cérébrale.
4. Utilisation de nimodipine cristalline de la modification II selon la revendication 3, pour la préparation de suspensions à activité cérébrale.

Fig. 1



-1 AUG 1996

RECEIVED BY

**Filing a translation in connection with
a European patent or a European
patent application**

(See the notes on the back of this form)



The Patent Office

Cardiff Road
Newport
Gwent NP9 1RH

1. Your reference

G90015EP/LB

2. European patent number or publication
number of application (or International
publication number (see note (e)))

0531845

3. Full name and address of the or of each
applicant for or proprietor of the
European patent (UK)

BAYER AG

51368 Leverkusen

GERMANY

Patents ADP number (if you know it)

4. What kind of translated document listed at
note (c) are you sending with this form?

1(i)

(Answer by writing 1(i), 1(ii), 1(iii) or 2)

5. Date when the European patent (UK) was
granted or amended

(See note (f))

07. 08. 96

6. Full name, address and postcode in the United
Kingdom to which all correspondence relating
to this form and translation should be sent

CARPMAELS & RANSFORD
43 BLOOMSBURY SQUARE
LONDON WC1A 2RA

Patents ADP number (if you know it)

83001

7. Do you want the address in part 6 above to
be the address for service recorded on the
Register or to replace the address for service
currently on the Register?

YES

(If so then write 'YES')

8.

Signature

Date

(Carpmacels Ransford)

01. 08. 96

9. Name and daytime telephone number of
person to contact in the United Kingdom

LIN BOWMAN
0171 - 242-8692

0031537
Patents Form 54/77

Notes

- a) If you need help to fill in this form or you have any questions, please contact the Patent Office on 0645 50056.
- b) Write your answers in capital letters using black ink or you may type them.
- c) This form must be used when filing:
 - 1) a translation into English of:
 - i) the patent specification of a European patent (UK) as it has been or will be granted (Section 77(6)(a) applies);
 - ii) the amendment of a specification of a European patent (UK) (Section 77(6)(b) applies); or
 - iii) the claims of an application for a European patent (UK) (Section 78(7) applies); or
 - 2) the correction of a translation of a specification of a European patent (UK), or of an application for a European patent (UK) (Section 80(3) applies).

You must file two copies of this form and two copies of the translation. If you want to file different translations you must use a separate form for each different translation.

Translations under (1)(i) and (1)(ii) above must include the drawings, if any, regardless of whether the drawings contain any translated text.

- d) The translation must be verified as corresponding to the original text and it should bear the patent or publication number. An acceptable form of verification is "I (name and address of the translator) hereby declare that I am the translator of the documents attached and certify that the following is a true translation to the best of my knowledge and belief".
- e) The international publication number should be given only when paragraph 3(1)(b) of Schedule 4 to the Patents Rules 1995 applies in the case of an application published under the Patent Co-operation Treaty.
- f) You should state in part 5 the date on which the grant or amendment of the European patent (UK) was mentioned in the European Patent Bulletin or if it has not yet been mentioned, the date on which it will be. If you have approved the text in which the European Patent Office intends to grant a European patent (UK), but you have not yet been told of the 'grant date', you can still file a verified translation of the specification but in this case you should leave part 5 blank.
- g) Once you have filled in the form you must remember to sign and date it.
- h) For details of the fee payable with this form, please contact The Patent Office. If you are paying from abroad, payment can be made, for example, by:
 - 1) Eurocheque payable in sterling (this is the easiest method and is a service available from your local bank).
 - 2) Foreign cheques in sterling (drawn on a UK branch of the bank).
 - 3) International Money Order or Postal Order in Sterling.

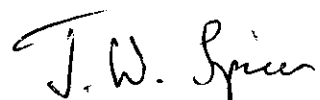
PATENTS ACT 1977

and

PATENTS (AMENDMENT) RULES 1987

I, John William SPICER BSc PhD MRSC CChem,
translator to RWS Translations Ltd., of Europa House, Marsham
Way, Gerrards Cross, Buckinghamshire, England, hereby declare
that I am conversant with the German and English languages and
that to the best of my knowledge and belief the accompanying
document is a true translation of the text on which the European
Patent Office intends to grant or has granted European Patent
No. 0,531,845
in the name of BAYER AG

Signed this 30th day of July 1996

A handwritten signature in dark ink, appearing to read 'J. W. Spicer'. The signature is written in a cursive, flowing style with a large initial 'J'.

J. W. SPICER

For and on behalf of RWS Translations Ltd.

The invention relates to pharmaceutical preparations, containing a specific crystal modification (subsequently called "modification II") of isopropyl-(2-methoxyethyl) 1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-(3-nitrophenyl)-3,5-pyridinedicarboxylate (nimodipine) and to a process for its preparation.

Nimodipine, its preparation and its use as a cerebral therapeutic have already been disclosed (cf. EP-B-4650 and GB 1,358,951). The nimodipine crystals employed hitherto in pharmaceutical preparations (modification I) have a melting point of 125°C (cf. the Merck Index (1989) 1036). Wang et al. [S.D. Wang, L.G. Herbette, D. G. Rhodes, Acta Cryst. C 45, 1748 (1989)] described the X-ray structure of a nimodipine enantiomer (melting range 134-136°C) which is identical to the X-ray structure of modification II of the racemic form.

The crystal modification I having a melting point of 125°C, which was hitherto exclusively used for the preparation of pharmaceutical forms, may not be satisfactory in the preparation of various pharmaceutical forms. Thus, for example, in the case of suspensions for oral administration which contain nimodipine in modification I, crystal growth and as a result increased sedimentation are observed under storage conditions, which leads to solid deposits at the bottom of the storage vessel, as a result of which the quality and dosage accuracy and also the biological activity of these preparations are considerably impaired.

The physical instability of the nimodipine modification I known hitherto in aqueous suspensions, which occurs preferably if the preparations are exposed to a temperature loading or stored over a relatively long period, impairs the absorption, activity and safety of these preparations. It is therefore of great importance to use a suspension which is as stable as possible for the preparation of pharmaceutical forms containing

nimodipine.

The nimodipine modification II is white and surprisingly less light-sensitive and chemically and physically more stable compared with the known yellow modification I. It has a melting point of about 116°C. It is very highly suitable for the preparation of stable and storable pharmaceutical preparations which contain nimodipine crystals, in particular for suspensions.

The invention accordingly relates to stable pharmaceutical preparations which contain the crystalline modification II of isopropyl-(2-methoxyethyl) 1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-(3-nitrophenyl)-3,5-pyridine-dicarboxylate (nimodipine) of melting point about 116°C having an average particle size of at most 5 μm , in particular those preparations in which crystals having an average particle size of 0.1 to 5.0 μm , preferably 0.3 to 3.0 μm , are necessary, such as, for example, suspensions or solid pharmaceutical forms.

The crystals of the modification II to be used according to the invention are prepared, for example, by suspending nimodipine of the customary modification I in inert organic solvents, for example in acetone or lower alcohols preferably having 1 to 6 C atoms, if appropriate in the presence of water (suspending liquid) and by treating at temperatures of 0 to 80°C, preferably 10 to 60°C, in particular 20 to 50°C, until quantitative conversion to modification II occurs, and if appropriate separating off the crystals of modification II obtained according to customary methods and drying to constant weight at temperatures between 20 and 70°C to remove the solvent present.

The conversion time is as a rule about 2 to 24 hours and is dependent on the nature of the solvent and the temperature selected.

To prepare pharmaceutical forms, nimodipine modification II is suspended in a suitable suspending liquid, if appropriate with the addition of pharmaceutical auxiliaries, and the suspension is ground to the desired maximum average particle size according to the invention, for example by bead grinding.

The crystal modification II has a characteristic IR spectrum which differs distinctly from the spectrum of modification I.

The X-ray structural analyses also show that the molecular conformation and arrangement of the molecules in the crystal lattices of modifications I and II are different.

The melting point of modification II is 116°C and can thus be clearly differentiated from 125°C (in some publications, ranges of 123 to 127°C are given) of modification I. The pure enantiomers of nimodipine melt at 134-136°C.

The thermogram of modification II recorded by means of DSC (Differential Scanning Calorimetry) under atmospheric pressure shows, in agreement with the melting point determination, an endothermic melting peak at 116°C and differs clearly from the thermogram of modification I.

The X-ray diffractogram and ¹³C solid NMR spectra are characteristically different for the nimodipine crystal modifications I and II.

To date, only nimodipine preparations are commercially available which contain the active substance in amorphous or dissolved form. Nimodipine is on the one hand offered for sale as drops or solution in capsules, i.e. dissolved in a mixture of specific organic solvents, and as a coprecipitate ("solid solution") in solid polyvinylpyrrolidone in tablet form. The preparation of the

coprecipitate tablets is associated with great technical expenditure and the liquid nimodipine solutions show a very rapid rise in the plasma level, which often leads to undesired effects. The object of the invention is thus
5 the making available of a preparation form for the extremely poorly soluble and problematic active substance nimodipine, which

- a) can be prepared in a simple manner,
- b) has a good bioavailability,
- 10 c) guarantees a moderate rise in the plasma level,
- d) can be easily metered and administered and
- e) has a good storage stability.

In pharmaceutical preparations, for example during storage in comparison to modification I, the crystal
15 modification II of nimodipine according to the invention shows a higher physical and chemical stability and is therefore safer in use and thus better suited for the preparation of various pharmaceutical forms, in particular suspensions.

20 The invention also relates to orally administrable liquid and solid pharmaceutical preparations which contain crystal modification II, such as, for example, suspensions, tablets, coated tablets, hard and soft gelatine capsules and the like. Use in suspensions is of
25 particular utility.

When using several, different pharmaceutical preparations of an active substance, the bioequivalence of the pharmaceutical formulations, i.e. the biometrically safeguarded uniformity of systemically available dose and
30 maximum plasma concentration, is of great importance for the therapeutic equivalence of the pharmaceutical preparations.

Using the suspension containing bead-ground nimodipine/crystal modification II mentioned in Exemplary Embodiment
35 1, a pharmaceutical formulation which can be employed

orally is available which is equivalent to the nimodipine commercial tablet (cf. EP Patent No. 167 909-B) with respect to its pharmacokinetic properties; i.e. in addition to the simple preparation ability (a) and the good storage stability (e) it also fulfils the conditions b), c) and d).

Table*:	Crystal suspension (nimodipine/ modification II)	Commercial tablet
relative bio- availability [%]	94.2/1.40	100
maximum plasma concentration [μ g/l]	11.0/1.71	11.3/1.55

(*numerical data: geometric average value/geom. standard deviation)

Fig. 1 shows the nimodipine plasma concentrations (geometric average values) of the commercial tablet/30 mg and the suspension according to the invention/30 mg.

In addition to nimodipine of modification II, the pharmaceutical preparations according to the invention optionally contain one or more other active substances as such or are optionally formulated together with auxiliaries and additives customarily employed in pharmacy, such as binders, fillers, preservatives, disintegrants, flow regulators, plasticisers, wetting agents, dispersants, emulsifiers, solvents, flavourings and the like to give customary administration forms for oral or parenteral administration.

The pharmaceutical preparations are prepared in a manner known per se, for example by mixing, stirring in, suspending, emulsifying etc. the active substances with

or in the pharmaceutical auxiliaries and processing to give pharmaceutically suitable administration forms for oral, parenteral or rectal administration.

5 It was not foreseeable that for the known active substance nimodipine, which has been known for many years, a stable crystal modification which has hitherto not been employed in pharmaceutical preparations existed, which, together with identical biological action, has a lower light sensitivity and a better storage stability.
10 In particular in the case of suspensions, undesired crystal growth and the formation of other crystal forms is avoided by the use of modification II. The safety of nimodipine preparations is increased by the use of modification II and the risk for the patients is thus
15 decreased.

The following exemplary embodiments illustrate the subject-matter of the invention.

Exemplary Embodiments

Example 1

20 3 g of hydroxypropylcellulose L fine and 0.5 g of Solbrol M are dissolved in about 450 ml of demineralised water, and 30 g of microfinely ground nimodipine of modification II are suspended in this solution. In addition, 12 g of hydroxypropylcellulose M fine, 1 g of citric acid, 0.5 g
25 of Solbrol M and 2 g of trisodium citrate are dissolved in about 500 ml of demineralised water. The nimodipine-containing suspension is bead-ground and then mixed at room temperature with the suspending liquid. The average particle size is 0.9 μm .

30 Example 1a (negative example)

Analogously to example 1, 30 g of nimodipine of modification I are suspended and ground by means of a

bead mill.

After dilution with the remaining suspending liquid, the suspensions are poured into bottles and stored at about 40°C. Even after 3 weeks, nimodipine consists of crystals
5 of an average particle size of about 20 μm .

Example 2

The suspension, consisting of 2 g of Arlacel 20, 6 g of Tylopur C 300 P, 1 g of citric acid, 2 g of trisodium citrate, 0.5 g of Solbrol M and 30 g of microfinely
10 ground nimodipine of modification II are subjected to bead grinding in about 500 ml of demineralised water and then mixed with stirring at room temperature with the suspending liquid, consisting of about 460 ml of demineralised water, 6 g of Tylopur C 300 P and 0.5 g
15 Solbrol M. (Average particle size 1.7 μm).

Example 3: (Suspension drops containing 6% nimodipine)

14.4 g of Solbrol M are dissolved in 1593.6 g of hot water. 72 g of hydroxypropylcellulose L (low viscosity) are suspended therein and this mixture is cooled and
20 stirred until completely dissolved. 720 g of microfinely ground nimodipine of modification II are suspended therein. The suspension (2,400 g) is ground by means of a bead mill with cooling to give an average particle size of about 0.85 μm . In a separate vessel, 8 g of Solbrol M,
25 10 g of citric acid, 20 g of sodium citrate and 122 g are dissolved in 8012 g of demineralised water. 2000 g of the ground suspension are added to this solution at room temperature and it is stirred. Drops are formed which, after storage for over 1 year, show no change in the
30 physical characteristics or particle size.

Example 4: (Solid pharmaceutical form)

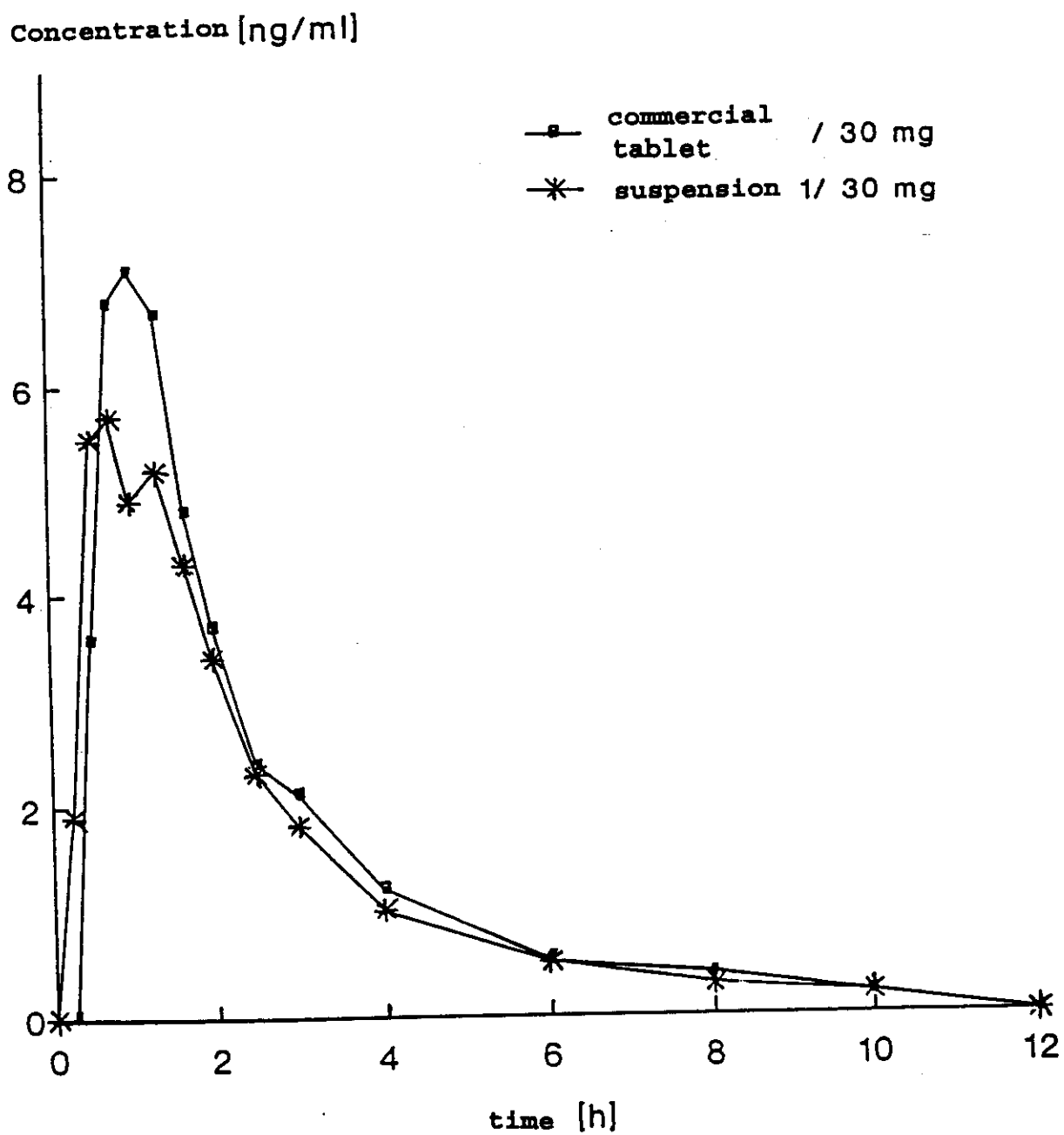
24 g of hydroxypropylcellulose L and 18 g of Texapon K 12

are dissolved in 1040 g of water. 600 g of micronised nimodipine modification II are suspended therein and ground by means of a bead mill to an average particle size of about 3 μ m. 135 g of hydroxypropylcellulose L are dissolved in 1500 g. 1260 g of the bead-ground nimodipine suspension are added to this solution. 450 g of Avicel, 561 g of lactose and 300 g of AC-Di-Sol are initially introduced into a fluidised bed granulator, the abovementioned suspension is sprayed, and the granules obtained are sieved and mixed with 465 g of Avicel, 300 g of Plasdone XL and 9 g of magnesium stearate. The mixture is compressed to give tablets having a total weight of 270 mg and contain 45 mg of nimodipine modification II per tablet. The tablets are coated.

Patent Claims for the Contracting States: AT, BE, CH, LI,
DE, DK, FR, GB, IT, LU, MC, NL, PT, SE, IE

1. Stable pharmaceutical preparation, containing the specific modification II of crystalline isopropyl-(2-methoxyethyl) 1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-(3-nitrophenyl)-3,5-pyridinedicarboxylate of melting point 116°C having an average particle size of at most 5 μm .
5
2. Medicament according to Claim 1 in the form of suspensions, tablets or capsules.
10
3. Process for the preparation of medicaments according to Claim 1, characterised in that crystalline nimodipine of modification II having an average particle size of at most 5 μm is converted into a suitable administration form, if appropriate using customary auxiliaries and excipients.
15
4. Process for the preparation of crystalline nimodipine of modification II, characterised in that nimodipine of modification I is suspended in inert organic solvents, if appropriate in the presence of water, and treated at temperatures of 0 to 80°C until quantitative conversion to modification II occurs and then ground to give crystals having a maximum average particle size of 5 μm , if appropriate after separation and drying.
20
25
5. Use of crystalline nimodipine of modification II having an average particle size of at most 5 μm for the preparation of cerebrally active medicaments.
30
6. Use according to Claim 5 for the preparation of cerebrally active suspensions.

Fig. 1



REGISTER ENTRY FOR EP0531845/

European Application No EP92114835.9 filing date 31.08.1992

Application in German

Priority claimed:

11.09.1991 in Federal Republic of Germany - doc: 4130173

Designated States BE CH DE DK ES FR GB GR IE IT LI LU MC NL PT SE AT

Title PHARMACEUTICAL COMPOSITION COMPRISING A SPECIAL CRYSTALL MODIFICATION OF
1,4-DIHYDRO-2,6-DIMETHYL-4-(3-NITROPHENYL)-3,5-PYRIDINEDICARBONYLIC
ACID-(-2-METHOXYE

Applicant/Proprietor

BAYER AG, W-5090 Leverkusen 1 Bayerwerk, Federal Republic of Germany

[ADP No. 50019900003]

Inventors

DR. ALFONS GRUNENBERG, Gneisenaustrasse 15, W-4047 Dormagen, Federal
Republic of Germany

[ADP No. 60667367001]

DR. AHMED HEGASY, Bergische Landstrasse 115, W-5090 Leverkusen, Federal
Republic of Germany

[ADP No. 60667375001]

DR. WOLFGANG MÜCK, Breuerweg 20, W-5600 Wuppertal, Federal Republic of
Germany

[ADP No. 60667383001]

DR. GERHARD FRANCKOWIAK, Henselweg 10, W-5600 Wuppertal, Federal Republic
of Germany

[ADP No. 60667391001]

DR. RANGO-RAO KANIKANTI, Walter-Flex-Strasse 6, W-5090 Leverkusen, Federal
Republic of Germany

[ADP No. 60667409001]

Classified to

A61K C07D

Address for Service

CARPMAELS & RANSFORD, 43 Bloomsbury Square, LONDON, WC1A 2RA, United
Kingdom

[ADP No. 00000083001]

Publication No EP0531845 dated 17.03.1993 and granted by EPO 07.08.1996.

Publication in German

Examination requested 01.04.1993

Patent Granted with effect from 07.08.1996 (Section 25(1)) with title

PHARMACEUTICAL COMPOSITION COMPRISING A SPECIAL CRYSTALL MODIFICATION OF
1,4-DIHYDRO-2,6-DIMETHYL-4-(3-NITROPHENYL)-3,5-PYRIDINEDICARBONYLIC
ACID-(-2-METHOXYE. Translation filed 01.08.1996

15.02.1993 Title truncated for publication date 17.03.1993 by UK Patent Office. See below for full title. Pharmaceutical composition comprising a special crystall modification of 1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-(3-nitrophenyl)-3,5-pyridinedicarboxylic acid-(-2-methoxyethyl)-isopropyl ester.

Entry Type 25.18 Staff ID. Auth ID. EPT

05.07.1996 Title truncated for publication date 07.08.1996 by UK Patent Office. See below for full title. Pharmaceutical composition comprising a special crystall modification of 1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-(3-nitrophenyl)-3,5-pyridinedicarboxylic acid-(-2-methoxyethyl)-isopropyl ester.

Entry Type 25.18 Staff ID. Auth ID. EPT

05.07.1996 Notification from EPO of change of Applicant/Proprietor details from
BAYER AG, W-5090 Leverkusen 1 Bayerwerk, Federal Republic of
Germany [ADP No. 50019900003]
to

→ BAYER AG, D-51368 Leverkusen, Federal Republic of Germany [ADP No. 50019900003]

Entry Type 25.14 Staff ID. RD06 Auth ID. EPT

05.09.1996 Patent Granted with effect from 07.08.1996 (Section 25(1)) with title PHARMACEUTICAL COMPOSITION COMPRISING A SPECIAL CRYSTALL MODIFICATION OF 1,4-DIHYDRO-2,6-DIMETHYL-4-(3-NITROPHENYL)-3,5-PYRIDINEDICARBOXYLIC ACID-(-2-METHOXYE. Translation filed 01.08.1996

Entry Type 2.2 Staff ID. DG1 Auth ID. F54

**** END OF REGISTER ENTRY ****

OA80-01
EP

OPTICS - PATENTS

17/01/97 09:46:03
PAGE: 1

RENEWAL DETAILS

PUBLICATION NUMBER

EP0531845/

PROPRIETOR(S)

BAYER AG, ^{see ①} 51368 Leverkusen, Federal Republic of Germany

DATE FILED

31.08.1992/

DATE GRANTED

07.08.1996/

DATE NEXT RENEWAL DUE

31.08.1997

DATE NOT IN FORCE

DATE OF LAST RENEWAL

22.08.1996

YEAR OF LAST RENEWAL

05

STATUS

PATENT IN FORCE/

**** END OF REPORT ****