

(12)

PATENTSCHRIFT

(21) Anmeldenummer: 1648/84

(51) Int.Cl.⁵ : **A61K 31/44**
A61K 9/22

(22) Anmeldetag: 18. 5.1984

(42) Beginn der Patentdauer: 15. 1.1990

(45) Ausgabetag: 10. 7.1990

(30) Priorität:

21. 5.1983 DE 3318649 beansprucht.

(56) Entgegenhaltungen:

JP-ABSTR. KOKAI NO. 58-46019
EP-A1 0001247 EP-A1 0047899 GB-A 2053681 GB-A 1579818

(73) Patentinhaber:

BAYER AKTIENGESELLSCHAFT
D-5090 LEVERKUSEN (DE).

(54) VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON FESTEN, ZWEPHASIGEN NIFEDIPINHALTIGEN ARZNEIMITTELZUBEREITUNGEN

(57) Vorgeschlagen wird ein Verfahren zur Herstellung von festen zweiphasigen, nifedipinhaltigen Arzneizubereitungen mit langer Wirkungsdauer unter Kombination von feinteiligem kristallinen Nifedipin mit einer weiteren Nifedipinkomponente mit dem Kennzeichen, daß Nifedipin (4-(2'-Nitrophenyl)-2,6-dimethyl-3,5-dicarboxymethoxy-1,4-dihydropyridin) und mindestens ein Copräzipitatbildner, vorzugsweise Polyvinylpyrrolidon, Methylcellulose, Hydroxypropylcellulose oder hydroxypropylmethylcellulose, besonders bevorzugt Polyvinylpyrrolidon, wobei 1 bis 10 Gew.-Teile, vorzugsweise 2 bis 6 Gew.-Teile, Copräzipitatbildner pro Gew.-Teil Nifedipin eingesetzt werden, in einem organischen Lösungsmittel gelöst, aus der Lösung das Lösungsmittel entfernt oder die Lösung zusammen mit geeigneten pharmazeutischen Hilfs- und Trägerstoffen granuliert und anschließend das Lösungsmittel entfernt, und das so erhaltene Nifedipincopräzipitat zusammen mit einem kristallinen, vorzugsweise als Granulat vorliegenden, Nifedipinanteil, enthaltend Nifedipinkristalle mit einem durchschnittlichen Partikeldurchmesser von 10 bis 1 μ m, gegebenenfalls unter Zusatz weiterer Wirkstoffe in feste Applikationsformen, z.B. Tabletten, Dragees oder Hartgelatinekapseln, übergeführt wird.

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von festen zweiphasigen, nifedipinhaltigen Arzneizubereitungen mit langer Wirkungsdauer unter Kombination von feinteiligem kristallinen Nifedipin mit einer weiteren Nifedipinkomponente.

Es war bereits bekannt, daß die Verbindung Nifedipin, deren systematischer Name 4-(2'-Nitrophenyl)-2,6-dimethyl-3,5-dicarbomethoxy-1,4-dihydropyridin ist und die auch als 1,4-Dihydro-2,6-dimethyl-4-(2-nitrophenyl)-3,5-pyridindicarbonsäure-dimethylester bezeichnet wird, starke kreislaufbeeinflussende Wirkungen, insbesondere Coronar- und antihypertensive Wirkungen besitzt (vgl. GB-PS 1 173 862). Aufgrund der schweren Löslichkeit und der hohen Lichtempfindlichkeit von Nifedipin treten bei der galenischen Verarbeitung größere Schwierigkeiten auf, wie aus zahlreichen Publikationen und Patentanmeldungen für spezielle Formulierungen dieses Wirkstoffs ersichtlich wird. Zur Ausnutzung der Coronarwirkung von Nifedipin wurden z. B. Gelatinekapseln hergestellt, die Nifedipin in gelöster Form enthalten und einen schnellen Wirkungseintritt gewährleisten (vgl. US-PS 3 784 684). Durch diese Kapselformulierung wird der für Coronarerkrankungen notwendige schnelle Wirkungseintritt sichergestellt. Ein Nachteil dieser Zubereitung mit schnellem Wirkungseintritt liegt in der geringen Wirkungsdauer. Bereits 3 h nach der Applikation sinkt die Plasmakonzentration des Nifedipins auf etwa 1/10 der maximalen Anfangskonzentration. Für Langzeitbehandlungen von Coronar- und Hochdruckpatienten ist es daher erforderlich, die Kapsel in kurzen Zeitabständen mehrfach zu applizieren.

Die gleichen Nachteile der kurzen Wirkungsdauer besitzen auch feste Nifedipin-Zubereitungen, die z. B. in der GB-PS 1 456 618 ("Feste Lösung in Polyethylenglykol") oder in der EP-A1 1 247 beschrieben und beansprucht werden. Auch in der DE-OS 28 22 882 wird versucht, die schwere Löslichkeit von Nifedipin durch den Einsatz bestimmter Lösungsvermittler und oberflächenaktiver Substanzen zu kompensieren. Alle diese Nifedipin-Zubereitungsformen besitzen den Nachteil einer geringen Wirkungsdauer. Der Einsatz von zusätzlichen Hilfsstoffen wie Lösungsvermittlern, oberflächenaktiven Substanzen und porösen Trägerstoffen führt häufig zu sehr großen Verabreichungsformen, die vom Patienten nur schwer eingenommen werden können.

Außerdem ist es wünschenswert, die Zahl und die Menge der Hilfs- und Trägerstoffe möglichst niedrig zu halten da bei einem Vergleich zweier Arzneispezialitäten immer das Präparat bevorzugt ist, welches neben dem Wirkstoff möglichst wenig Hilfsstoffe enthält, um unerwünschte biologische Wirkungen weitgehend zu vermeiden.

Es wurde auch versucht, Nifedipin-Zubereitungen mit längerer Wirkungsdauer herzustellen. Diese enthalten Nifedipin in kristalliner Form (vgl. DE-OS 3 039 919). Durch Auswahl einer bestimmten Kristallgröße wird dort versucht, die Freisetzung von Nifedipin in wäßrigen Medien zu verbessern und somit die Absorbierbarkeit und Bioverfügbarkeit bei oraler Applikation zu erhöhen. Die erhaltenen Tabletten zeigen zwar eine deutlich längere Wirkung, die über mehr als 8 Stunden anhält, sie besitzen aber den Nachteil, daß die Wirkung wesentlich später eintritt. Für die akute Behandlung von Coronarerkrankungen ist ein Wirkungseintritt nach wenigen Minuten wünschenswert.

Zur möglichst vollständigen Ausnutzung der vorteilhaften Eigenschaften des Nifedipins ist es ein seit langem bestehendes Bedürfnis, eine einheitliche Zubereitungsform zur Verfügung zu stellen, die

- a) einen sehr schnellen Wirkungseintritt zeigt, insbesondere zur akuten Behandlung von Coronarerkrankungen;
- b) eine lange Wirkungsdauer besitzt, insbesondere zur Behandlung von Hypertonie und zur Dauertherapie;
- c) ohne aufwendige galenische Verfahren hergestellt werden kann;
- d) als kleine Darreichungsform mit hohem Wirkstoffgehalt vom Patienten sicher und bequem eingenommen werden kann.

Zu diesem Zweck ist das erfindungsgemäße Verfahren vor allem dadurch gekennzeichnet, daß Nifedipin (4-(2'-Nitrophenyl)-2,6-dimethyl-3,5-dicarbomethoxy-1,4-dihydropyridin) und mindestens ein Copräzipitatbildner, vorzugsweise Polyvinylpyrrolidon, Methylcellulose, Hydroxypropylcellulose oder Hydroxypropylmethylcellulose, besonders bevorzugt Polyvinylpyrrolidon, wobei 1 bis 10 Gew.-Teile, vorzugsweise 2 bis 6 Gew.-Teile, Copräzipitatbildner pro Gew.-Teil Nifedipin eingesetzt werden, in einem organischen Lösungsmittel gelöst, aus der Lösung das Lösungsmittel entfernt oder die Lösung zusammen mit geeigneten pharmazeutischen Hilfs- und Trägerstoffen granuliert und anschließend das Lösungsmittel entfernt, und das so erhaltene Nifedipincopräzipitat zusammen mit einem kristallinen, vorzugsweise als Granulat vorliegenden, Nifedipinanteil, enthaltend Nifedipinkristalle mit einem durchschnittlichen Partikeldurchmesser von 10 bis 1 µm, gegebenenfalls unter Zusatz weiterer Wirkstoffe in feste Applikationsformen, z. B. Tabletten, Dragees oder Hartgelatine-kapseln, übergeführt wird.

Als Lösungsmittel für die Herstellung des Nifedipincopräzipitates werden vorteilhaft niedere Chlorkohlenwasserstoffe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, Aceton, niedere aliphatische Alkohole mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder Mischungen davon eingesetzt.

Die Lösung des Nifedipins und des Copräzipitatbildners wird günstig zusammen mit Hilfsstoffen aus der Gruppe enthaltend kristalline Zellulose, Stärke und quervernetztes PVP, granuliert.

Vorteilhaft kann weiterhin 1 Gew.-Teil Nifedipincopräzipitat pro 1 bis 5 Gew.-Teilen kristallinem Nifedipinanteil eingesetzt werden.

Als kristalliner Nifedipinanteil wird erfindungsgemäß vorzugsweise ein solcher eingesetzt, der

Nifedipinkristalle mit einer spezifischen Oberfläche von 0,5 bis 6 m²/g, insbesondere von 1,0 bis 4,0 m²/g, enthält.

Dabei wird günstigerweise der kristalline Nifedipinanteil als Granulat eingesetzt, das durch Granulation zusammen mit Hilfsstoffen in wässriger Phase erhalten worden ist.

Endlich ist günstig, wenn bei der Granulierung des eingesetzten kristallinen Nifedipinanteils als Hilfsstoffe insbesondere mikrokristalline Cellulose oder Maisstärke oder ein Stabilisierungsmittel, insbesondere Polyoxyäthylen-Sorbitanmonooleat, eingesetzt worden sind.

Die vorliegende Erfindung schafft somit feste zweiphasige Arzneizubereitungen, enthaltend eine Kombination aus einem Nifedipin-Copräzipitat, in welcher das Nifedipin in gelöster, nicht-kristalliner Form vorliegt und einen kristallinen Nifedipin-Anteil. Bevorzugt sind feste zweiphasige Arzneizubereitungen wie Tabletten, Dragees, Kapseln oder Sachets, enthaltend eine Kombination aus Nifedipin-Copräzipitat, in welcher 1 Gew.-Teil Nifedipin in 1 bis 10, insbesondere 2 bis 6, Gew.-Teilen Copräzipitatbildner vorliegt, und einen kristallinen Nifedipin-Anteil von 1 bis 5 Gew.-Teilen.

Besonders bevorzugt sind solche feste zweiphasige Arzneizubereitungen in Form von Tabletten oder Dragees.

Die Herstellung des Nifedipin-Copräzipitats erfolgt durch Auflösung des Nifedipins und des Copräzipitatbildners in einem geeigneten organischen Lösungsmittel. Als Lösungsmittel kommen niedere Chlorkohlenwasserstoffe wie z. B. Methylenchlorid und Chloroform, Aceton und niedere aliphatische Alkohole wie z. B. Ethanol, Isopropanol oder Mischungen davon in Betracht. Nach vollständiger Lösung wird das Lösungsmittel mit Hilfe eines geeigneten Trocknungsverfahrens entfernt (z. B. Vakuumtrocknung, Sprühtrocknung) und das zurückbleibende feste Copräzipitat anschließend zerkleinert.

Bei einer Variante dieses Verfahrens kann man auch die Lösung von Nifedipin und Copräzipitatbildner in dem organischen Lösungsmittel direkt mit geeigneten pharmazeutischen Hilfs- und Trägerstoffen weiter granulieren und das organische Lösungsmittel anschließend aus den Granulaten oder Pulvern entfernen, z. B. durch Trocknung.

Als Hilfs- und Trägerstoffe seien beispielhaft genannt: Wasser, pflanzliche Öle (z. B. Erdnuß-/Sesamöl), Alkohole (z. B. Ethylalkohol, Glycerin), Glykole (z. B. Propylenglykol, Polyethylenglykol), feste Trägerstoffe, wie z. B. natürliche Gesteinsmehle (z. B. Kaoline, Tonerden, Talkum, Kreide, Ca-phosphat), synthetische Gesteinsmehle (z. B. hochdisperse Kieselsäure, Silikate), Zucker (z. B. Rohr-, Milch- und Traubenzucker), Emulgiermittel, wie nichtionogene und anionische Emulgatoren (z. B. Polyoxyäthylen-Fettsäure-Ester, Polyoxyäthylen-Fett-alkohol-Ether, Alkylsulfonate und Arylsulfonate), Dispergiemittel, z. B. Cellulosen oder Cellulosederivate wie Methylcellulose, Natriumcarboxymethylcellulose, Stärke, Lactose, PVP und quervernetztes PVP, und Gleitmittel (z. B. Magnesiumstearat, Talkum, Stearinsäure und Natriumlaurylsulfat).

Die Herstellung des erfindungsgemäß einzusetzenden kristallinen Nifedipins erfolgt durch Mahlen der bei der Synthese erhaltenen Nifedipinkristalle. Diese Mahlung erfolgt vorzugsweise mit Hammermühlen oder Stößmühlen wobei die gewünschte Partikelgröße erhalten werden kann durch Variation der Drehzahl der Mühle, der zulaufenden Menge des Produktes und/oder der Mahlungsdauer.

Zur Herstellung besonders feiner Nifedipinkristalle (Partikeldurchmesser ca. 1 µm) ist es vorteilhaft Luftstrahlmühlen einzusetzen.

Die Partikelgröße wird bestimmt über eine Messung der spezifischen Oberfläche nach der Gasadsorptionsmethode (vergl. S. Brunauer: The absorption of gases and vapours, Princeton (1945)).

Bei Kenntnis des Standes der Technik und bei Kenntnis des seit Jahren bestehenden Bedürfnisses, für den schwer zu formulierenden Wirkstoff Nifedipin eine Zubereitungsform zu finden, die sowohl einen schnellen Wirkungseintritt als auch eine lange Wirkungsdauer besitzt, ist es ausgesprochen überraschend, daß durch die erfindungsgemäß hergestellte zweiphasige Kombination ein sehr einfaches und wirkungsvolles galenisches Prinzip gefunden wurde, welches die Fachwelt in die Lage versetzt, die coronaren und blutdrucksenkenden Wirkungen von Nifedipin optimal auszunutzen.

Die Komponenten, die beim erfindungsgemäßen Verfahren kombiniert werden, sind als solche an sich bekannt, wobei z. B. die EP-A1 0 047 899 Nifedipinkristalle mit langsamer Freisetzung sowie die GB-PS 1 579 818 und die EP-A1 0 001 247 feste Lösungen (Copräzipitate) von Nifedipin mit schneller Freisetzung, die nicht-kristallines, gelöstes bzw. amorphes Nifedipin enthalten, beschreiben. Es lag jedoch nicht nahe, diese Komponenten zu kombinieren, da bekannt war, daß Nifedipin eine sehr starke Tendenz zur Rekristallisation aus amorphem Zustand zeigt. Weiterhin weiß man, daß generell Rekristallisation durch das Vorliegen bereits kristallisierter Substanz stark gefordert wird, man mußte also annehmen, daß eine erfindungsgemäße Kombination instabil sein würde.

In der EP-A1 0 142 561 (JP-Abstr. Kokai 58-46019) ist demgemäß zwar eine Kombination zweier verschiedener Nifedipinphasen beschrieben, die jedoch beide kristallines Nifedipin enthalten, und ein extremes Retardpräparat dadurch ergeben, daß zusätzlich zu einem kristallinen Anteil mit langsamer Freisetzung (siehe auch EP-A1 0 047 899) ein durch eine Beschichtung noch weiter "verzögerter" kristalliner Anteil vorliegt.

Die nachfolgenden Untersuchungen zeigen, daß die erfindungsgemäß erhaltenen Formulierungen überraschenderweise in sich gleichzeitig die bekannten positiven Eigenschaften der Nifedipin-Gelatinekapsel (schnelles Anfluten des Wirkstoffs) mit der Retardwirkung über mehrere Stunden (langanhaltender Blutplasmaspiegel) vereinen, wobei überdies festgestellt wurde, daß über Jahre hinaus keine Rekristallisation des

Copräzipitats auftritt.

Fünf gesunden männlichen Probanden wurden jeweils eine Zweiphasentablette gemäß Beispiel 1, enthaltend 10 mg Nifedipin als Copräzipitat und 20 mg kristallines Nifedipin peroral appliziert. Tabelle 1 zeigt die Plasmakonzentrationen ($\mu\text{g/l}$) von Nifedipin über einen Zeitraum von 8 Stunden.

Tabelle 1

Plasmakonzentration ($\mu\text{g/l}$) nach Applikation der Zweiphasen-Tablette (gemäß Beispiel 1)

Prob.	0.00 h	0.25 h	0.50 h	0.75 h	1.00 h	1.50 h	2.00 h	3.00 h	4.00 h	8.00 h
1	<2	<2	6.43	9.07	41.49	100.35	121.35	73.79	58.98	23.81
2	<2	2,81	56.03	103.42	101.42	102.10	93.87	87.85	59.00	20.83
3	<2	<2	19.14	76.74	90.96	97.76	95.36	80.12	52.68	21.83
4	<2	<2	16.54	51.03	115.36	133.08	126.55	92.77	80.76	33.86
5	<2	9.32	95.06	128.20	150.22	142.00	118.46	86.52	60.78	28.33
\bar{X}	<2	3.03	38.64	73.69	99.89	115.06	111.12	84.21	62.44	25.73

Tabelle 2

Plasmakonzentration ($\mu\text{g/l}$) nach Applikation einer Tablette mit 20 mg kristallinem Nifedipin

Prob.	0.00 h	0.50 h	1.00 h	2.00 h	3.00 h	4.00 h	8.00 h	24.00 h
1	<2	10.73	16.15	16.55	28.19	29.29	11.93	7.02
2	<2	8.11	24.75	27.34	26.84	24.04	16.62	3.20
3	<2	10.92	31.16	25.14	18.83	16.03	11.02	6.41
4	5.21	11.42	17.73	18.93	56.48	27.75	17.32	8.91
5	2.11	21.35	28.25	19.84	20.84	27.95	11.67	6.71
\bar{X}	2.06	12.51	23.61	21.57	30.24	25.01	13.70	6.45

Dieselbe Gruppe von fünf gesunden Probanden erhielt peroral eine Tablette, welche 20 mg Nifedipin in kristalliner Form enthält. Die Plasmakonzentrationen zeigen einen verzögerten Wirkungseintritt und insgesamt niedrigere Plasmakonzentrationen (Tabelle 2; s. S. 9).

Die vorstehenden Vergleichsversuche zeigen, daß die erfindungsgemäß kombinierte Zweiphasenformulierung die Vorteile bisher bekannter verschiedener Zubereitungsformen in sich vereinigt ohne deren spezifische Nachteile zu besitzen. Durch diese Formulierung wird der Fachmann in die Lage versetzt, die wertvollen coronar- und blutdrucksenkenden Eigenschaften des Wirkstoffs Nifedipin auszunutzen. Die Zweiphasenformulierung ermöglicht eine einfache, sichere und bequeme Handhabung und stellt eine Bereicherung der Pharmazie dar.

Als Arzneizubereitungen für das kombinierte Zweiphasensystem seien vorzugsweise genannt: Tabletten, Dragees, Granulate, Kapseln, Suppositorien, Sachets und andere feste Arzneizubereitungen. In bestimmten Fällen kann es auch vorteilhaft sein, die erfindungsgemäß hergestellte Zweiphasenformulierung mit anderen Wirkstoffen zu kombinieren (z. B. mit Betablockern).

Eine vorteilhafte Herstellungsmethode besteht darin, zunächst ein Nifedipin-Copräzipitat in Granulatform herzustellen (Granulat I), in einem zweiten Schritt ein Granulat II, welches kristallines Nifedipin enthält, herzustellen und anschließend die Granulate I und II in dem erfindungsgemäß zur Anwendung gelangenden Mengenverhältnis zu mischen und in eine geeignete Applikationsform wie z. B. Tabletten oder Dragees zu verpressen oder in Hartgelatine kapseln abzufüllen.

Die folgenden Ausführungsbeispiele erläutern die Erfindung.

Hiebei entsprechen die Granulate I den gemäß Anspruch 1 als Zwischenprodukte hergestellten Nifedipincopräzipitaten und die Granulate II dem kristallinen Nifedipinanteil mit den hiefür in Anspruch 1 angeführten Bedingungen.

Beispiel 1

Granulat I:

10 g Nifedipin werden mit 40 g Polyvinylpyrrolidon (Handelsbezeichnung PVP 25) in 60 g Aceton gelöst, mit dieser Lösung wird eine Mischung von 105 g mikrokristalliner Cellulose, 20 g Maisstärke und 10 g quervernetztem PVP granuliert. Die Masse wird im Vakuum getrocknet, anschließend gesiebt und mit 20 g Maisstärke, 14,6 g quervernetztem PVP und 0,4 g Magnesiumstearat gemischt.

Granulat II:

20 g Nifedipin, 34,8 g mikrokristalliner Cellulose, 12 g Maisstärke und 10 g Milchzucker werden gemischt und mit einem Kleister aus 2 g Maisstärke in Wasser und Zusatz von 1 g Polyoxyethylen-Sorbitan-Monooleat granuliert. Die feuchte Masse wird getrocknet und gesiebt und mit 0,2 g Magnesiumstearat gemischt.

Granulat I und II werden gemischt und eine Menge von 300 mg in Hartgelatine kapseln abgefüllt oder zu Tabletten verpreßt.

Beispiel 2

Granulat I:

50 g Nifedipin werden mit 100 g Polyvinylpyrrolidon (Handelsbezeichnung PVP 25) in 350 g Aceton gelöst, mit dieser Lösung wird eine Mischung von 420 g mikrokristalliner Cellulose, 99,5 g Maisstärke und 25 g quervernetztem PVP granuliert. Die Masse wird getrocknet und gesiebt.

Granulat II:

150 g Nifedipin werden mit 150 g mikrokristalliner Cellulose und 180 g Maisstärke gemischt und mit einem Kleister aus 22,5 g Maisstärke in Wasser granuliert. Die feuchte Masse wird getrocknet und gesiebt.

Granulat I und II werden mit 100 g quervernetztem PVP und 3 g Magnesiumstearat gemischt, und eine Menge von 130 mg in Hartgelatine kapseln abgefüllt oder zu Tabletten verpreßt.

Beispiel 3

Granulat I:

100 g Nifedipin werden mit 400 g Polyvinylpyrrolidon (Handelsbezeichnung PVP 25) in 750 g Aceton gelöst, mit dieser Lösung wird eine Mischung von 800 g mikrokristalliner Cellulose, 161 g Maisstärke und 200 g quervernetztem PVP granuliert. Die Masse wird getrocknet und gesiebt.

Granulat II:

100 g Nifedipin werden mit 100 g mikrokristalliner Cellulose und 120 g Maisstärke gemischt und mit einem Kleister aus 14 g Maisstärke in Wasser und Zusatz von 1 g Polyoxyethylen Sorbitan Monooleat granuliert. Die feuchte Masse wird getrocknet und gesiebt.

Granulat I und II werden mit 200 g quervernetztem PVP und 4 g Magnesiumstearat gemischt, und eine Menge von 220 mg in Hartgelatine kapseln abgefüllt oder zu Tabletten verpreßt.

Beispiel 4

Granulat I:

100 g Nifedipin werden mit 1000 g Hydroxypropylmethylcellulose in 800 g eines Lösungsmittelgemisches aus Methylenchlorid und Ethanol gelöst. Das Lösungsmittel wird im Vakuum abgezogen und das zurückbleibende Material zerkleinert.

Granulat II:

200 g Nifedipin werden mit 400 g mikrokristalliner Cellulose und 240 g Maisstärke gemischt und mit einem Kleister aus 30 g Maisstärke in Wasser granuliert. Die feuchte Masse wird getrocknet und gesiebt.

Granulat I und II werden mit 126 g quervernetztem PVP und 4 g Magnesiumstearat gemischt und eine Menge von 210 g in Hartgelatine kapseln abgefüllt.

In einer Variante dieses Beispiels werden 210 g dieser Mischung aus den Granulaten I und II zu Tabletten verpreßt.

Beispiel 5

Granulat I:

100 g Nifedipin werden mit 600 g Hydroxypropylmethylcellulose in 500 g eines Lösungsmittelgemisches aus Methylenchlorid und Ethanol gelöst. Das Lösungsmittel wird im Vakuum abgezogen und das zurückbleibende Material zerkleinert.

Granulat II:

300 g Nifedipin werden mit 400 g mikrokristalliner Cellulose, 360 g Maisstärke und 100 g Milchzucker gemischt und mit einem Kleister aus 40 g Maisstärke in Wasser granuliert. Die feuchte Masse wird getrocknet und anschließend gesiebt.

Granulat I und Granulat II werden mit 96 g Natriumcarboxymethylcellulose und 4 g Magnesiumstearat

gemischt und eine Menge von 200 g in Hartgelatine kapseln abgefüllt, bzw. zu Tabletten verpreßt.

Beispiel 6

5 Granulat I:

50 g Nifedipin werden mit 150 g Polyvinylpyrrolidon (Handelsbezeichnung PVP 25) in 400 g Aceton gelöst, mit dieser Lösung wird eine Mischung von 500 g mikrokristalliner Cellulose, 160 g Maisstärke und 40 g quervernetztem PVP granuliert. Die Masse wird getrocknet und gesiebt.

10 Granulat II:

200 g Nifedipin werden mit 200 g mikrokristalliner Cellulose, 240 g Maisstärke gemischt und mit einem Kleister aus 30 g Maisstärke in Wasser granuliert. Die feuchte Masse wird getrocknet und gesiebt. Granulat I und Granulat II werden mit 126 g quervernetztem PVP und 4 g Magnesiumstearat gemischt und eine Menge von 170 mg in Hartgelatine kapseln abgefüllt, bzw. zu Tabletten verpreßt.

15

Beispiel 7

Granulat I:

20 50 g Nifedipin werden mit 200 g Polyvinylpyrrolidon (Handelsbezeichnung PVP 25) in 400 g Aceton gelöst, mit dieser Lösung wird eine Mischung von 350 g mikrokristalliner Cellulose, 40 g Maisstärke und 25 g quervernetztem PVP granuliert. Die Masse wird getrocknet und gesiebt.

Granulat II:

25 Die Herstellung des Granulats II erfolgt in gleicher Weise wie in Beispiel 2.

Granulat I und II werden mit 129,5 g quervernetztem PVP und 3 g Magnesiumstearat gemischt, und zu Tabletten von jeweils 130 mg Gewicht verpreßt.

30

PATENTANSPRÜCHE

35

40 1. Verfahren zur Herstellung von festen zweiphasigen, nifedipinhaltigen Arzneizubereitungen mit langer Wirkungsdauer unter Kombination von feinteiligem kristallinen Nifedipin mit einer weiteren Nifedipinkomponente, dadurch gekennzeichnet, daß Nifedipin (4-(2'-Nitrophenyl)-2,6-dimethyl-3,5-dicarbomethoxy-1,4-dihydropyridin) und mindestens ein Copräzipitatbildner, vorzugsweise Polyvinylpyrrolidon, Methylcellulose, Hydroxypropylcellulose oder Hydroxypropylmethylcellulose, besonders bevorzugt Polyvinylpyrrolidon, wobei 1 bis 10 Gew.-Teile, vorzugsweise 2 bis 6 Gew.-Teile, Copräzipitatbildner pro 45 Gew.-Teil Nifedipin eingesetzt werden, in einem organischen Lösungsmittel gelöst, aus der Lösung das Lösungsmittel entfernt oder die Lösung zusammen mit geeigneten pharmazeutischen Hilfs- und Trägerstoffen granuliert und anschließend das Lösungsmittel entfernt, und das so erhaltene Nifedipincoprazipitat zusammen mit einem kristallinen, vorzugsweise als Granulat vorliegenden, Nifedipinanteil, enthaltend Nifedipinkristalle mit einem durchschnittlichen Partikeldurchmesser von 10 bis 1 µm, gegebenenfalls unter Zusatz weiterer Wirkstoffe 50 in feste Applikationsformen, z. B. Tabletten, Dragees oder Hartgelatine kapseln, übergeführt wird.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß als Lösungsmittel für die Herstellung des Nifedipincoprazipitates niedere Chlorkohlenwasserstoffe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, Aceton, niedere aliphatische Alkohole mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder Mischungen davon eingesetzt werden.

55

3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Lösung des Nifedipins und des Copräzipitatbildners zusammen mit Hilfsstoffen aus der Gruppe enthaltend kristalline Zellulose, Stärke und quervernetztes PVP, granuliert wird.

60 4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß 1 Gew.-Teil Nifedipincoprazipitat pro 1 bis 5 Gew.-Teilen kristallinem Nifedipinanteil eingesetzt wird.

5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4, **dadurch gekennzeichnet**, daß ein kristalliner Nifedipinanteil enthaltend Nifedipinkristalle mit einer spezifischen Oberfläche von 0,5 bis 6 m²/g, insbesondere von 1,0 bis 4,0 m²/g eingesetzt wird.
- 5 6. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 5, **dadurch gekennzeichnet**, daß der kristalline Nifedipinanteil als Granulat eingesetzt wird, das durch Granulation zusammen mit Hilfsstoffen in wässriger Phase erhalten worden ist.
- 10 7. Verfahren nach Anspruch 6, **dadurch gekennzeichnet**, daß bei der Granulierung des eingesetzten kristallinen Nifedipinanteils als Hilfsstoffe insbesondere mikrokristalline Cellulose oder Maisstärke oder ein Stabilisierungsmittel, insbesondere Polyoxyäthylen-Sorbitanmonooleat, eingesetzt worden sind.