



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

① CH 659 467 A5

⑤ Int. Cl. 4: C 07 D 211/82
A 61 K 31/44

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein

Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

⑫ PATENTSCHRIFT A5

<p>⑲ Gesuchsnummer: 2693/84</p>	<p>⑦③ Inhaber: Takada Seiyaku Kabushiki Kaisha, Taito-ku/Tokyo (JP)</p>
<p>⑳ Anmeldungsdatum: 01.06.1984</p>	<p>⑦② Erfinder: Doi, Kengo, Asaka-shi/Saitama-ken (JP) Nitta, Shinichi, Setagaya-ku/Tokyo (JP) Kusakari, Masaki, Oomiya-shi/Saitama-ken (JP) Takahashi, Nobuhiko, Oomiya-shi/Saitama-ken (JP)</p>
<p>㉔ Patent erteilt: 30.01.1987</p>	
<p>④⑤ Patentschrift veröffentlicht: 30.01.1987</p>	<p>⑦④ Vertreter: Bovard AG, Bern 25</p>

⑤④ Verfahren zur Herstellung von Nifedipin-Trockenpräparaten.

⑤⑦ Es wurden Nifedipin-Trockenpräparate hergestellt, indem man Nifedipin im Gemisch mit Casein und mindestens einem anorganischen Exzipiens aus der Gruppe Magnesiumsilicat, Magnesiumcarbonat, getrocknetes Aluminiumhydroxidgel, Magnesiumoxid, Magnesiumaluminat-Metasilicat, synthetisches Hydrotalzit oder Magnesiumaluminiumhydroxid in Abwesenheit eines flüssigen Trägers pulverisiert. Die Präparate zeigen eine ausgezeichnete Auflösungscharakteristik bzw. gesteuerte Auflösungsgeschwindigkeit des Nifedipins. Die Arzneimittel eignen sich zur Behandlung von Angina pectoris oder Hochdruck.

PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur Herstellung von Nifedipin-Trockenpräparaten, dadurch gekennzeichnet, dass man Nifedipin im Gemisch mit Casein und mindestens einem anorganischen Exzipienz aus der Gruppe Magnesiumsilicat, Magnesiumcarbonat, getrocknetes Aluminiumhydroxidgel, Magnesiumoxid, Magnesiumaluminat-Metasilicat, synthetisches Hydrotalzit oder Magnesiumaluminiumhydroxid in Abwesenheit eines flüssigen Trägers pulverisiert.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man zusätzlich mindestens ein wasserlösliches Saccharid verwendet.

3. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man pro Gewichtsteil Nifedipin mindestens 0,5 Gewichtsteile, vorzugsweise 1,5 bis 20 Gewichtsteile Casein und 0,2 bis 9 Gewichtsteile, vorzugsweise 0,3 bis 5 Gewichtsteile anorganisches Exzipienz verwendet.

4. Verfahren nach Anspruch 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass man das gemeinsame Pulverisieren in einer Kugelmühle, einer Stabmühle, einer Hammermühle oder einer Strahlmühle durchführt.

5. Verfahren zur Herstellung von Nifedipin-Trockenpräparaten nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man Nifedipin im Gemisch mit Casein und mindestens einem anorganischen Exzipienz aus der Gruppe Magnesiumsilicat, Magnesiumcarbonat, getrocknetes Aluminiumhydroxidgel, Magnesiumoxid, Magnesiumaluminat-Metasilicat, synthetisches Hydrotalzit oder Magnesiumaluminiumhydroxid pulverisiert, sodann dem Gemisch eine magensaftbeständige hochmolekulare Substanz und einen Weichmacher zusetzt, das erhaltene Gemisch erneut gemeinsam pulverisiert und sodann zu einer pharmazeutisch verträglichen festen Form verarbeitet, wobei sämtliche Massnahmen in Abwesenheit eines flüssigen Trägers durchgeführt werden.

6. Verfahren nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass man ein Gemisch aus Casein, dem anorganischen Exzipienz und zusätzlich mindestens einem wasserlöslichen Saccharid pulverisiert.

7. Verfahren nach Anspruch 5 oder 6, dadurch gekennzeichnet, dass man zusätzlich zur magensaftbeständigen hochmolekularen Substanz und Weichmacher noch einen höheren Fettsäureester verwendet.

8. Verfahren nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass man als magensaftbeständige hochmolekulare Substanz Celluloseacetatphthalat, Hydroxypropylmethylcellulosephthalat, ein Methylmethacrylat-Copolymerisat, Polyvinylacetatphthalat, Celluloseacetatsuccinat oder ein Styrol-Maleinsäure-Copolymerisat verwendet.

9. Verfahren nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass man als Weichmacher festes Polyäthylenglykol, Triacetin, Polyoxyäthylensorbitanmonooleat oder ein Propylenglykol-acetyliertes Monoglycerid verwendet.

10. Verfahren nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass man als höheren Fettsäureester einen Saccharosefettsäureester, einen Sorbitanfettsäureester oder einen Glycerinfettsäureester verwendet.

11. Verfahren nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass man mindestens 0,5 Gewichtsteile, vorzugsweise 1,5 bis 20 Gewichtsteile Casein und 0,2 bis 9 Gewichtsteile, vorzugsweise 0,3 bis 5 Gewichtsteile anorganisches Exzipienz pro Gewichtsteil Nifedipin verwendet und mindestens 1 Gewichtsteil, vorzugsweise 1,3 bis 2,3 Gewichtsteile, der magensaftbeständigen hochmolekularen Substanz und mindestens 0,1 Gewichtsteile, vorzugsweise 0,13 bis 0,38 Gewichtsteile Weichmacher pro Gewichtsteil des gemeinsam pulverisierten Gemisches verwendet.

12. Nifedipin-Trockenpräparat, erhalten nach einem der Ansprüche 1 bis 11.

5 Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung neuer Nifedipin-Trockenpräparate. Die erhaltenen Präparate sind geeignet als Arzneimittel mit gefässerweiternder und blutdrucksenkender Wirkung. Diese Präparate gestatten eine ausgezeichnete Auflösung des Nifedipins sowie eine gesteuerte Wirkstoffabgabe.

10 Nifedipin, d.h. der 2,6-Dimethyl-4-(2-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonensäuredimethylester, hat eine sehr stark gefässerweiternde Wirkung auf die Herzkranzgefäße sowie eine blutdrucksenkende Wirkung. Es wird daher 15 zur Behandlung von Angina pectoris und Bluthochdruck eingesetzt. Im allgemeinen wird der Arzneistoff oral gegeben. Der Arzneistoff hat jedoch den Nachteil, dass er in Wasser sehr schwer löslich ist, so dass er aus üblichen Arzneimitteln, z.B. Granulaten oder Tabletten, sehr schlecht in Lösung geht. Deshalb ist die Resorption des Arzneistoffs im Magen-Darm-Trakt sehr gering.

Zur Verbesserung der Auflösung von schlecht löslichen Arzneistoffen aus den entsprechenden festen Arzneimitteln hat man bisher verschiedene Verfahren angewendet, nämlich 25 die Umwandlung des Arzneistoffs in ein lösliches Derivat, das die pharmakologische Wirkung des Arzneistoffs nicht beeinträchtigt, die Feinstpulverisierung des Arzneistoffs sowie den Zusatz von Lösungsverbessern zum Arzneistoff. Im Falle von Nifedipin versagen jedoch diese Massnahmen. 30 Bisher konnte kein wasserlösliches Derivat von Nifedipin entwickelt werden. Die Auflösungsgeschwindigkeit von Nifedipin wird durch Feinpulverisieren nicht nennenswert erhöht. Ausserdem hat Nifedipin in feinverteiltem Zustand eine schlechte Stabilität. Aus der japanischen Patentveröffentlichung Nr. 59-14 446 ist ein festes Nifedipinpräparat bekannt, bei dem kristallines Nifedipin mit einer spezifischen Oberfläche von 0,5 bis 6 m²/g mit einem praktisch inerten pharmazeutisch verträglichen Zusatz, wie mikrokristalliner Cellulose, Lactose oder Stärke, und einem Netzmittel vermischt wird.

40 Kern der Erfindung dieser Präparate ist die Verwendung von kristallinem Nifedipin mit einer bestimmten spezifischen Oberfläche. Die genannten Zusatzstoffe dienen lediglich zur Herstellung des festen Arzneimittels. Die Auflösungsgeschwindigkeit dieser Präparate ist nicht sehr hoch, und die 45 Verwendung sehr feiner Nifedipinkristalle mit einer spezifischen Oberfläche von mehr als 6 m²/g soll die Stabilität des Arzneistoffs verringern. Die Verbesserung der Auflösungsgeschwindigkeit von Nifedipin durch Zusatz eines Netzmittels ist nur geringfügig. Beispiele für derartige Lösungsverbesserer sind Polyäthylenglykol, Polysolvate 80, Natriumlaurylsulfat oder Polyoxyäthyl-40-stearat. Aus der JA-OS 54-2316 ist ein festes Nifedipin-Präparat bekannt, bei dem Nifedipin mit einem Netzmittel, wie Natriumlaurylsulfat, oder mit einem oder mehreren Zusatzstoffen, wie Cellulosederivaten, Polyvinylpyrrolidon, Harnstoff oder Mannit, vermischt wird. Dieses 55 Präparat wird nach einem Nassverfahren hergestellt, bei dem die Bestandteile zunächst in einem organischen Lösungsmittel gelöst oder dispergiert werden. Hierauf wird das Lösungsmittel abgetrennt, beispielsweise durch Sprühtrocknen oder Eindampfen unter vermindertem Druck. Da bei diesem Nassverfahren verhältnismässig grosse Mengen an organischem Lösungsmittel verwendet werden müssen, ergeben sich Schwierigkeiten beim Schutz des instabilen Nifedipins im 60 Lösungsmittel gegen Zersetzung. Ausserdem ist die Handhabung grosser Mengen an Lösungsmitteln umständlich. Schliesslich ist die Auflösungsgeschwindigkeit des Nifedipins aus dem Präparat nicht wesentlich verbessert. Experimentell wurde festgestellt, dass einige der Lösungsverbesserer die

Auflösungsgeschwindigkeit des Nifedipins erhöhen, sofern sie in grösseren Mengen verwendet werden. Aus praktischen Gründen ist es jedoch schwierig, ein technisch brauchbares Verfahren zur Herstellung von festen Nifedipin-Präparaten zu entwickeln, bei dem das Nifedipin eine verbesserte Auflösungs-
5 geschwindigkeit zeigt.

Es sind auch flüssige Nifedipin-Präparate bekannt, bei denen das Nifedipin in einem organischen Lösungsmittel gelöst wird. Ferner sind feste Nifedipin-Präparate bekannt, bei denen das Nifedipin an einem Exzipiens adsorbiert wird. Aus dem Gemisch werden Tabletten hergestellt, die eine hohe Auflösungs-
10 geschwindigkeit zeigen. Diese Präparate haben jedoch den Nachteil, dass die Einzeldosis, z.B. eine Kapsel oder Tablette, zu gross wird und sich deshalb schlecht schlucken lässt. So ist aus der JA-AS Nr. 54-34 048 ein flüssiges Nifedipin-Präparat bekannt, bei dem das Nifedipin in einem organischen Lösungsmittel, wie einem Polyalkylenglykol mit einem Molekulargewicht von 200 bis 4000, gelöst und in Kapseln abgefüllt wird. Dieses Präparat ist kaubar. Das Nifedipin wird aus der Kapsel freigesetzt und in vivo rasch resorbiert. Die Serumkonzentration von Nifedipin steigt nach der Verab-
15 folgung rasch an, und es zeigt sich eine rasche gefässerweiternde Wirkung. Die Halbwertszeit der Wirkung ist jedoch sehr kurz, so dass eine Herzattacke am frühen Morgen oder eine Nebenwirkung durch eine rasche Zunahme der Konzentration des Nifedipins im Serum nicht verhindert werden kann. Die Dauer der blutdrucksenkenden Wirkung ist nicht übersehbar. Es ist deshalb im allgemeinen erwünscht, die Auflösung des Nifedipins nicht nur zu verbessern, sondern auch eine allmähliche Auflösung des Nifedipins über einen längeren Zeitraum aufrecht zu erhalten, um auf diese Weise die Nifedipin-Konzentration im Serum auf einem günstigen therapeutischen Wert zu halten.

Zur Herstellung von Arzneimitteln mit verlängerter (verzögerter) Wirkstoffabgabe war es bekannt, feste Präparate in Form von Granulaten, feinen Granulaten oder Tabletten mit einer magensaftbeständigen hochmolekularen Verbindung oder einem Fett und Öl zu beschichten. Bei diesem Verfahren wird die hochmolekulare Verbindung bzw. das Fett und das Öl in einem organischen Lösungsmittel gelöst, und die Lösung wird als dünner Film auf die Oberfläche der Granulate oder Tabletten aufgebracht. Dieses Beschichten bzw. Dragieren erfordert grosse Mengen an organischen Lösungsmitteln. Das Verfahren ist jedoch ungeeignet, wenn der Wirkstoff in den Granulaten oder Tabletten instabil oder gegen-
25 über organischen Lösungsmitteln empfindlich ist. Dieses Beschichtungsverfahren ist deshalb für Nifedipin nicht geeignet. In einigen Fällen verbleiben Spuren an organischem Lösungsmittel in der fertigen Beschichtung. Die Verwendung organischer Lösungsmittel zum Beschichten ist deshalb für Nifedipin-Präparate aus galenischen Gründen nicht erwünscht.

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein Verfahren zur Herstellung von Nifedipin-Trockenpräparaten ohne Verwendung irgendwelcher flüssiger Träger zur Verfügung zu stellen, die eine ausgezeichnete Auflösung des Nifedipins zeigen und die in der Lage sind, Nifedipin in gesteuerter Auflösungs-
30 geschwindigkeit freizusetzen.

Die Lösung dieser Aufgabe ergibt sich aus den Patentansprüchen.

Erfindungsgemäss wurde festgestellt, dass ein feinteiliges festes Nifedipin-Präparat mit ausgezeichneter Auflösungs-
35 charakteristik des Nifedipins erhalten werden kann, wenn man Nifedipin mit Casein und einem oder mehreren anorganischen Exzipientien sowie gegebenenfalls mindestens einem wasserlöslichen Saccharid vermischt und das Gemisch ohne Verwendung irgendwelcher flüssiger Trägerstoffe gemeinsam pulverisiert. Überraschenderweise wurde auch festgestellt,

dass man ein festes Nifedipin-Präparat mit gesteuerter Auflösungs-
40 geschwindigkeit des Nifedipins erhalten werden kann, wenn man dem nach dem vorstehend genannten Verfahren erhaltenen pulverisierten Gemisch eine magensaftbeständige hochmolekulare Substanz sowie einen Weichmacher und gegebenenfalls einen höheren Fettsäureester zusetzt und das Gemisch nochmals gemeinsam pulverisiert und sodann das erhaltene doppelt pulverisierte Produkt zu Granulaten oder Tabletten verarbeitet, ohne irgendwelche flüssige Trägerstoffe zu verwenden, oder indem man das doppelt pulverisierte Pro-
45 dukt in Kapseln abfüllt.

Der Ausdruck «gemeinsames Pulverisieren» bedeutet das gleichzeitige gemeinsame Pulverisieren des Arzneistoffes Nifedipin zusammen mit anderen Bestandteilen ohne Ver-
50 wendung irgendeines flüssigen Trägers. Diese Massnahme unterscheidet sich von dem Verfahren der japanischen Patentveröffentlichung Nr. 59-14 446, bei dem getrennt pulverisiertes Nifedipin lediglich mit anderen Bestandteilen und gegebenenfalls zusammen mit einem flüssigen Trägerstoff vermischt wird.

Die erfindungsgemäss erhaltenen festen Nifedipin-Trockenpräparate sind somit als neu anzusehen.

Die erfindungsgemäss verwendbaren anorganischen Exzipientien sind vorzugsweise Magnesiumsilicat, Magnesiumcarbonat, getrocknetes Aluminiumhydroxidgel, Magnesiumoxid,
55 Magnesiumaluminat-Metasilicat, synthetischer Hydrotalsit und Magnesiumaluminiumhydroxid.

Nifedipin selbst ist in Wasser sehr schwer löslich. Seine Löslichkeit in Wasser beträgt etwa 12 µg/ml. Beim Pulverisieren von kristallinem Nifedipin wird die Oberfläche der Kristalle grösser, und damit steigt die Auflösungs-
60 geschwindigkeit an. In übersättigtem Zustand ist es jedoch schwierig, Nifedipin in Wasser zu lösen. Ausserdem sind feine Nifedipin-Kristalle sehr schwer durch Wasser benetzbar. Casein andererseits ist in Wasser sehr schwer löslich. Ein binäres Gemisch, das durch gemeinsames Pulverisieren von Nifedipin und Casein hergestellt worden ist, zeigt keine wesentliche Wirkung hinsichtlich der Auflösung von Nifedipin. Auch ein binäres Gemisch, das durch gemeinsames Pulverisieren von
65 Nifedipin mit einem oder mehreren der vorstehend erwähnten anorganischen Exzipientien hergestell worden ist, zeigt keine nennenswerte Erhöhung der Auflösungs-
geschwindigkeit von Nifedipin.

Zur Herstellung der festen Nifedipin-Trockenpräparate nach dem Verfahren der Erfindung ist es wesentlich, zur Erhöhung der Auflösungs-
70 geschwindigkeit von Nifedipin den Arzneistoff im Gemisch mit wenigstens Casein und einem oder mehreren anorganischen Exzipientien gemeinsam zu pulverisieren. Die Verbesserung der Auflösungs-
geschwindigkeit lässt sich nicht erreichen, wenn als anorganische Exzipientien andere anorganische Verbindungen, wie Aluminiumsilicat, Calciumcarbonat, Aluminiumoxid oder Kiesegel, verwendet werden. Ferner lässt sich eine Verbesserung der Auflösungs-
75 geschwindigkeit nicht erreichen, wenn die drei wesentlichen Bestandteile, nämlich Nifedipin, Casein und eines oder mehrere der vorstehend genannten anorganischen Exzipientien, gesondert pulverisiert und sodann miteinander vermischt werden oder wenn einer der drei wesentlichen Bestandteile gesondert pulverisiert und mit einem gemeinsam pulverisierten Gemisch der beiden anderen Bestandteile vermischt wird. Der Grund für den Effekt der Erhöhung der Auflösungs-
80 geschwindigkeit des Nifedipins durch gemeinsames Pulverisieren der drei wesentlichen Bestandteile ist nicht bekannt und nicht klar. Möglicherweise wird das kristalline Nifedipin beim gemeinsamen Pulverisieren in eine nichtkristalline Form umgewandelt, die eine gute Löslichkeit zeigt. Beim Feinpulverisieren von kristallinem Nifedipin allein bleibt die Kristallinität erhalten. Im allgemeinen ist es schwie-

rig, eine kristalline organische Verbindung in einen nichtkristallinen Zustand zu überführen.

Es ist schwierig, die Korngrösse des gemeinsam pulverisierten Gemisches genau anzugeben, da das Gemisch die Bestandteile in unterschiedlicher Korngrösse enthält. Jedenfalls lässt sich erfindungsgemäss eine Erhöhung der Auflösungsgeschwindigkeit von Nifedipin unabhängig von der Korngrösse des gemeinsam pulverisierten Gemisches erreichen. Obwohl einige der Bestandteile, die erfindungsgemäss verwendet werden, z.B. bestimmte anorganische Exzipientien, bereits zur Herstellung bekannter Nifedipin-Präparate verwendet werden, ist das gemeinsame Pulverisieren von Nifedipin mit den anderen speziellen Bestandteilen und die dabei erzielbare Wirkung bisher nicht bekannt geworden.

In den festen Nifedipin-Präparaten der Erfindung kann der Anteil der drei wesentlichen Bestandteile in einem verhältnismässig breiten Bereich liegen. Im allgemeinen werden 0,2 bis 9 Gewichtsteile, vorzugsweise 0,3 bis 5 Gewichtsteile anorganisches Exzipient und mindestens 0,5 Gewichtsteile, vorzugsweise 1,5 bis 20 Gewichtsteile Casein pro Gewichtsteil Nifedipin verwendet.

Gegebenenfalls können eines oder mehrere wasserlösliche Saccharide als übliche organische Exzipientien den vorstehend erwähnten wesentlichen Bestandteilen vor dem gemeinsamen Pulverisieren zugesetzt werden. Dies erleichtert das gemeinsame Pulverisieren, und der Anteil der Zusatzstoffe, die mit Nifedipin vermischt werden sollen, kann herabgesetzt werden. Beispiele für verwendbare wasserlösliche Saccharide sind Glukose, Fructose, Mannit, Sorbit, Xylit, Maltose, Lactose und Saccharose. Die wasserlöslichen Saccharide können in einer Menge von bis zu 6 Gewichtsteilen pro Gewichtsteil Nifedipin verwendet werden. Bei Verwendung von 6 Gewichtsteilen wasserlöslichen Sacchariden als organische Exzipientien lässt sich die Menge an Casein und an anorganischem Exzipient pro Gewichtsteil Nifedipin um mindestens 0,1 Gewichtsteil, vorzugsweise 0,2 bis 10 Gewichtsteile bzw. 0,15 bis 7 Gewichtsteile, vorzugsweise 0,15 bis 3 Gewichtsteile vermindern. Daraus folgt, dass die Menge an Casein 0,1 bis 20 Gewichtsteile und die Menge an anorganischem Exzipient 0,15 bis 9 Gewichtsteile pro Gewichtsteil Nifedipin betragen kann, je nachdem, ob das wasserlösliche Saccharid vorliegt oder nicht. Sofern die Menge an Casein und/oder dem anorganischen Exzipient ausserhalb des vorstehend angegebenen Bereiches liegt, wird die Wirkung des gemeinsamen Pulverisierens auf die Zunahme der Auflösungsgeschwindigkeit von Nifedipin herabgesetzt, oder sie geht verloren.

In einer weiteren Ausführungsform der Erfindung wird ein neues, festes Nifedipin-Trockenpräparat zur Verfügung gestellt, das aus einer feinteiligen trockenen Masse besteht, die erhältlich ist durch gemeinsames Pulverisieren von Nifedipin im Gemisch mit Casein, einem oder mehreren anorganischen Exzipientien sowie gegebenenfalls einem oder mehreren wasserlöslichen Sacchariden, Zusatz einer magensaftbeständigen hochmolekularen Substanz und eines Weichmachers sowie gegebenenfalls mindestens eines höheren Fettsäureesters zum erhaltenen pulverisierten Gemisch, nochmaliges gemeinsames Pulverisieren des Gemisches und anschliessendes Trockenverarbeiten des pulverisierten Produkts zu einem Arzneimittel.

Das beim ersten gemeinsamen Pulverisieren erhaltene Gemisch ist identisch mit dem Produkt der ersten Ausführungsform. Die anorganischen Exzipientien sind die gleichen wie bei der ersten Ausführungsform, auch das Mengenverhältnis von Casein und anorganischen Exzipientien zu Nifedipin ist das gleiche. Bei dieser Ausführungsform wird das erhaltene Produkt, d.h. das gemeinsam pulverisierte Gemisch, weiterhin mit einer magensaftbetändigen hochmolekularen Substanz sowie einem Weichmacher und gegebenenfalls min-

destens einem höheren Fettsäureester versetzt und anschliessend nochmals gemeinsam pulverisiert. Sodann wird das erhaltene pulverisierte Produkt in an sich bekannter Weise zu festen Arzneimitteln verarbeitet, z.B. zu Granulaten, feinen Granulaten, Tabletten, Dragees oder Kapseln.

Als magensaftbeständige hochmolekulare Substanz werden vorzugsweise Celluloseacetatphthalat, Hydroxypropylmethylcellulosephthalat, Methylmethacrylat-Copolymerisate, Polyvinylacetatphthalat, Celluloseacetatsuccinat sowie Styrol-Maleinsäure-Copolymerisate verwendet. Besonders bevorzugt sind Celluloseacetatphthalat und Hydroxypropylmethylcellulosephthalat.

Als Weichmacher werden bevorzugt Polyäthylenglykol (normalerweise fest bei Raumtemperatur), Triacetin, Polyoxyäthylensorbitanmonooleat und Propylenglykol-acetyliertes Monoglycerid. Besonders bevorzugt ist festes Polyäthylenglykol mit einem Durchschnittsmolekulargewicht von 4000 bis 20 000.

Als höhere Fettsäureester werden vorzugsweise Saccharosefettsäureester, Sorbitanfettsäureester und Glycerinfettsäureester verwendet. Besonders bevorzugt sind Saccharosefettsäureester. Der Fettsäurerest leitet sich vorzugsweise von langkettigen Fettsäuren mit 6 bis 18 Kohlenstoffatomen ab. Der Ester hat einen HLB-Wert von 1 bis 8, vorzugsweise von 1 bis 2.

Das Mengenverhältnis der magensaftbeständigen hochmolekularen Substanz und des Weichmachers zum gemeinsam pulverisierten Gemisch kann in einem verhältnismässig breiten Bereich liegen. Im allgemeinen werden mindestens 1 Gewichtsteil, vorzugsweise 1,3 bis 2,3 Gewichtsteile der magensaftbeständigen hochmolekularen Substanz und mindestens 0,1 Gewichtsteil, vorzugsweise 0,13 bis 0,38 Gewichtsteile des Weichmachers pro Gewichtsteil des gemeinsam pulverisierten Gemisches verwendet. Gegebenenfalls kann das Gemisch aus dem gemeinsam pulverisierten Gemisch, der magensaftbeständigen hochmolekularen Substanz und dem Weichmacher noch mit dem Fettsäureester versetzt werden. In diesem Fall wird der Fettsäureester, z.B. ein Saccharosefettsäureester, dem Gemisch in einer Menge von mindestens 2 Gew.-%, vorzugsweise 6 bis 12 Gew.-%, bezogen auf das Gemisch, zugesetzt.

Bei dem bekannten Verfahren werden die magensaftbeständigen hochmolekularen Substanzen und die Weichmacher in einem organischen Lösungsmittel gelöst und sodann in dünner Schicht auf die Oberfläche eines üblichen festen Nifedipin-Präparats in Form eines Granulats oder von Tabletten aufgebracht. In diesem Fall dient die magensaftbeständige Beschichtung auf dem Nifedipin-Präparat zum Schutz gegen Zerfall durch die Einwirkung des sauer reagierenden Magensaftes, der einen pH-Wert von etwa 1,2 hat. Dies verhindert eine rasche Auflösung des Nifedipins. Sofern der magensaftbeständige Überzug auf den üblichen Nifedipin-Präparaten mechanisch beschädigt wird, ist es nicht mehr möglich, eine rasche Auflösung des Nifedipins zu verhindern. Bei dem festen Nifedipin-Präparat der Erfindung werden jedoch die magensaftbeständige hochmolekulare Substanz und der Weichmacher nicht als dünner Film auf Nifedipin enthaltende Granulate oder Tabletten aufgebracht. Deshalb besteht keine Gefahr der Beschädigung des dünnen Überzugs. Bei den festen Nifedipin-Präparaten der Erfindung liegen die magensaftbeständige hochmolekulare Substanz und der Weichmacher in gemeinsam pulverisierter Form zusammen mit Nifedipin vor, und eine rasche Auflösung des Nifedipins wird in gleicher Weise gut unterdrückt, wie bei Nifedipin-Präparaten mit intakter magensaftbeständiger Beschichtung.

Sofern der Mengenanteil der magensaftbeständigen hochmolekularen Substanz und/oder des Weichmachers zum

gemeinsam pulverisierten Gemisch ausserhalb des vorstehend angegebenen Bereichs liegt, nimmt seine Wirkung auf die Hemmung der raschen Auflösung des Nifedipins bzw. auf die allmähliche Wirkstoff-Freigabe aus dem Präparat über einen längeren Zeitraum ab oder geht verloren. Die Auflösungsgeschwindigkeit des Nifedipins aus den Präparaten lässt sich durch Einstellung der Menge des höheren Fettsäureesters, z.B. eines Saccharosefettsäureesters mit einem HLB-Wert von 1 bis 8, vorzugsweise von 1 bis 2, gut steuern, wie aus dem Versuchsbeispiel 2 hervorgeht.

In einer Ausführungsform (a) des erfindungsgemässen Verfahrens wird Nifedipin im Gemisch mit Casein, einem oder mehreren anorganischen Exzipientien sowie gegebenenfalls einem oder mehreren wasserlöslichen Sacchariden gemeinsam und in Abwesenheit irgendeines flüssigen Trägers pulverisiert. In der anderen Ausführungsform (b) des erfindungsgemässen Verfahrens wird das gemäss (a) erhaltene pulverisierte Gemisch mit einer magensaftbeständigen hochmolekularen Substanz und einem Weichmacher und gegebenenfalls einem höheren Fettsäureester versetzt und nochmals gemeinsam pulverisiert. Anschliessend wird das gemäss (a) oder (b) erhaltene pulverisierte Gemisch trocken zu einem Arzneimittel verarbeitet. Beide Behandlungen werden in Abwesenheit eines flüssigen Trägerstoffs durchgeführt.

Sämtliche Bestandteile und ihre Mengenverhältnisse bei diesen beiden Verfahren wurden vorstehend beschrieben. Die Verfahren sind dadurch gekennzeichnet, dass in keiner Stufe ein flüssiger Trägerstoff zum Mischen und gemeinsamen Pulverisieren verwendet wird.

Im erstgenannten Verfahren (a) wird das Nifedipin mit dem Casein und einem oder mehreren anorganischen Exzipientien in den angegebenen Mengen vermischt und das Gemisch gemeinsam pulverisiert. Das Pulverisieren erfolgt in einer zum Pulverisieren geeigneten Mühle bei Raumtemperatur. Die zum gemeinsamen Pulverisieren erforderliche Zeit hängt von der Art der Bestandteile, ihren Mengenverhältnissen und der Art der verwendeten Mühle ab. Gewöhnlich beträgt sie 60 bis 180 Minuten.

Das gemeinsame Pulverisieren der Bestandteile wird nach üblichen Methoden und unter Verwendung üblicher zum Pulverisieren geeigneter Mühlen durchgeführt. Beispiele für derartige Mühlen sind Kugelmühlen, Stabmühlen, Hammermühlen und Strahlmühlen. Bevorzugt sind Kugelmühlen, insbesondere vibrierende Kugelmühlen. Bei Verwendung einer vibrierenden Kugelmühle ist das gemeinsame Pulverisieren gewöhnlich innerhalb von 90 bis 120 Minuten bei Raumtemperatur beendet. Die Bedingungen für das gemeinsame Pulverisieren lassen sich ändern oder werden nach dem Ergebnis des Auflösungstests eingestellt, der nachstehend beschrieben wird.

Das erhaltene gemeinsam pulverisierte Gemisch wird sodann in üblicher Weise mit üblichen Zusatzstoffen, wie Sprengmitteln, Bindemitteln, Gleitmitteln und ähnlichen Exzipientien versetzt. Sodann wird das Gemisch in an sich bekannter Weise zu Arzneimitteln, insbesondere zur oralen Gabe, z.B. zu Pulvern, Granulaten, feinen Granulaten, Tabletten, Dragees und Kapseln verarbeitet. Beispiele für die Zusatzstoffe sind Maisstärke, Kartoffelstärke, CMC, MC, Polyvinylpyrrolidon, hochdisperse Kieselsäure, Calciumcarbonat, Magnesiumstearat, Gummiarabikum und Lactose.

Bei der zweiten Ausführungsform (b) des erfindungsgemässen Verfahrens, bei dem das gemeinsame Pulverisieren ein zweites Mal durchgeführt wird, ist das erste gemeinsame Pulverisieren identisch mit der ersten Ausführungsform (a) des erfindungsgemässen Verfahrens. Die für diese erste Ausführungsform des erfindungsgemässen Verfahrens angewendeten Bedingungen werden auch in diesem Verfahren angewendet. Das gemäss (a) erhaltene gemeinsam pulverisierte

Gemisch wird mit den angegebenen Mengen der magensaftbeständigen hochmolekularen Substanz und dem Weichmacher vermischt. Diese Bestandteile können einzeln oder als Gemisch mit dem gemeinsam pulverisierten Gemisch vermischt werden. Gegebenenfalls kann das erhaltene Gemisch noch mit einem höheren Fettsäureester oder einem Gemisch aus zwei oder mehr höheren Fettsäureestern versetzt werden. Auf diese Weise wird die Auflösungsgeschwindigkeit des Nifedipins im fertigen Präparat gesteuert. Das Gemisch wird sodann dem zweiten gemeinsamen Pulverisieren in gleicher Weise unterworfen wie beim ersten gemeinsamen Pulverisieren.

Das gemäss (b) erhaltene gemeinsam pulverisierte Produkt wird sodann in gleicher Weise wie vorstehend beschrieben zu Arzneimitteln, insbesondere zur oralen Gabe, verarbeitet. Sämtliche Stufen werden in Abwesenheit von flüssigen Trägerstoffen durchgeführt.

Das nach der ersten Ausführungsform (a) des erfindungsgemässen Verfahrens erhaltene Nifedipin-Präparat zeigt eine ausgezeichnete Auflösungsgeschwindigkeit des Nifedipins. Dies geht aus Lösungsversuchen hervor. Da die Auflösung des Nifedipins in den erfindungsgemäss hergestellten Präparaten sehr hoch ist, lassen sich erfindungsgemäss Tabletten und Kapseln in kleinerer Grösse herstellen.

Bei der Herstellung der festen Nifedipin-Präparate ist es erforderlich, dass diese Präparate eine Auflösungsgeschwindigkeit von mindestens 95% nach dem Lösungstest Nr. 2 (Rührmethode) des japanischen Arzneibuches X ergeben. Die Bedingungen für das gemeinsame Pulverisieren und die Mengenverhältnisse von Nifedipin zu den anderen Bestandteilen werden im Hinblick auf das Ergebnis des Lösungstests eingestellt.

Die nach der zweiten Ausführungsform (b) des erfindungsgemässen Verfahrens erhaltenen festen Nifedipin-Präparate mit gesteuerter Auflösungsgeschwindigkeit des Nifedipins zeigen eine ausgezeichnete Dauerauflösung des Nifedipins sowie eine verbesserte Auflösungsrate im Vergleich zu ähnlichen festen Nifedipin-Präparaten, die durch gemeinsames Pulverisieren der Bestandteile erhalten werden.

Die beiden Arten der festen Nifedipin-Präparate eignen sich als Arzneimittel mit gefässerweiternder Wirkung (rascher und allmählicher Freigabe von Nifedipin) zur Behandlung von Angina pectoris oder Bluthochdruck.

Die Beispiele und Versuchsbeispiele erläutern die Erfindung. Der Ausdruck «japanisches Arzneibuch» wird abgekürzt mit J.P. bezeichnet.

Beispiel 1

In einer Kugelmühle mit 13 000 Aluminium-Kugeln eines Durchmessers von 20 mm und mit einem Fassungsvermögen von 850 Liter wurden 0,5 kg Nifedipin, 0,75 kg Casein (Lebensmittelqualität) und 0,5 kg Magnesiumsilicat (J.P.) während 120 Minuten gemeinsam pulverisiert. Dann wurden 23 kg Lactose und 0,25 kg Magnesiumstearat zugegeben. Zur Herstellung eines feinen Granulats, das 20 mg/g Nifedipin enthält, wurde dieses pulverisierte Gemisch in einer Trockengranulierungsmaschine granuliert. Nach der Lösungs-Test-Methode Nr. 2 (Rührmethode) wurde das erhaltene feine Granulat wieder gelöst. Es zeigte ein gutes Lösungsverhalten, so dass die Auflösungsrate etwa 98% nach 5 Minuten betrug.

Fig. 1 zeigt die Lösungskurve feiner Granulate, die aus den gemeinsam pulverisierten Substanzen angefertigt wurden (A), und feiner Granulate, die aus getrennt pulverisierten Substanzen angefertigt wurden (B). Die Abszisse in Fig. 1 gibt die Lösungszeit in Minuten an, die Ordinate die gelöste Menge Nifedipin in Prozent; die Kurve - - - - bezieht sich auf die Granulate (A) und die Kurve -Δ-Δ-Δ auf die Granulate (B).

Der Lösungstest wurde folgendermassen durchgeführt: Als Testflüssigkeit wurden 200 ml Wasser verwendet. Eine Probe, die einer Nifedipinmenge von 10 mg entsprach, wurde zu diesem Lösungsmittel gegeben. Die Temperatur des Lösungsmittels betrug dabei $37 \pm 0,5$ °C. Im Lösungsmittel rotierte ein Rührer mit 100 U/min. Nach bestimmten Zeitintervallen wurde ein kleines Volumen dieser Flüssigkeit, die das gelöste Nifedipin enthält, abgenommen und durch einen Glasfilter (G3) filtriert. Das Filtrat (5 ml) wurde mit Diäthyläther extrahiert, und der Diäthyläther wurde anschliessend aus dem Ätherextrakt abdestilliert. Der Rückstand wurde mit Methanol (5 ml) versetzt. Das im Methanol verbliebene Nifedipin wurde durch UV-Spektrophotometrie (bei 350 nm) bestimmt.

Es wurde beobachtet, dass die feinen Granulate, die aus den gemeinsam pulverisierten Substanzen hergestellt worden waren, auch nach 6monatigem Stehen bei 40 °C und 75% relativer Luftfeuchtigkeit in einem luftdicht verschlossenen Behältnis kaum eine Abnahme der Auflösungsrate zeigten.

Beispiel 2

In einer Mühle mit Aluminiumstäbchen eines Durchmessers von 4,5 cm sowie einer Länge von 6,5 cm und mit einem Fassungsvermögen von 307 ml wurden 1 g Nifedipin, 1,5 g Casein (derselben Reinheit wie in Beispiel 1) und 5 g Magnesiumaluminat-Metasilikat (Neusilin, Fuji Chem. Ind. Co., Ltd., Japan) während 90 Minuten gemeinsam pulverisiert. Das erhaltene Pulver wurde mit 5,37 g Kartoffelstärke und 0,13 g Magnesiumstearat homogen vermischt. Dieses Pulver wurde anschliessend mit einem Kapselfüllgerät so in harte Kapseln gefüllt, dass jede der Kapseln 130 mg der gemeinsam pulverisierten Substanzen enthielt (was 10 mg Nifedipin entspricht). Das Lösungsverhalten dieser Kapseln wurde nach der Lösungs-Test-Methode Nr. 2 (Rührmethode, J.P.X., untersucht. Die harten Kapseln zeigten dabei ein gutes Lösungsverhalten, so dass sich dabei Auflösungsraten von 90 bis 94% nach 10 Minuten und nach 45 Minuten ergaben. Fig. 2 zeigt zwei Lösungskurven von harten Kapseln. Die Kurve (A) gibt die Lösung der Kapseln an, die mit den gemeinsam gemahlenden Substanzen gefüllt waren. Die Kurve (B) gibt die Lösung von Kapseln an, die mit einem Pulver gefüllt waren, das zwar die gleiche Zusammensetzung wie vorstehend beschrieben hatte, jedoch wurden bei seiner Herstellung zunächst Nifedipin und Casein gemeinsam pulverisiert, dann wurde pulverisiertes Magnesiumaluminat-Metasilikat zugegeben, und das so entstandene Gemisch wurde schliesslich mit Kartoffelstärke und Magnesiumstearat vermischt. Die Abszisse in Fig. 2 gibt die Lösungszeit in Minuten an, die Ordinate die gelöste Nifedipinmenge in Prozent. Die Kurve --- bezieht sich auf die Kapseln (A), und die Kurve -Δ-Δ-Δ bezieht sich auf die Kapseln (B).

Der Lösungstest wurde folgendermassen durchgeführt: Bei diesem Test wurden als Lösungsmittel 200 ml 0,1 N Salzsäure mit einem pH-Wert von 1,06 verwendet. Während das Lösungsmittel bei einer Temperatur von $37 \pm 0,5$ °C gehalten wurde, wurde eine Kapsel (dies entspricht 10 mg Nifedipin) mit Hilfe eines Senkgewichts in das Lösungsmittel getaucht. Die weiteren Schritte wurden gemäss Beispiel 1 durchgeführt.

Es wurde beobachtet, dass die Kapseln, die aus den gemeinsam pulverisierten Substanzen hergestellt worden waren, auch nach 6monatigem Stehenlassen bei 40 °C und 75% relativer Luftfeuchtigkeit in einem luftdicht verschlossenen Behältnis kaum eine Abnahme der Auflösungsrate zeigten.

Beispiel 3

Gemäss Beispiel 1 wurden 0,5 kg Nifedipin, 0,25 kg Casein (das gleiche wie in Beispiel 1), 0,5 kg Magnesiumsili-

cat (das gleiche wie in Beispiel 1) und 2,5 kg Lactose gemeinsam pulverisiert. Das erhaltene Pulver wurde mit 2,779 kg Maisstärke, 0,146 kg hochdisperser Kieselsäure, 0,75 kg Carboxymethylcellulose (NS-300, Gotoku Yakuhin KK, Japan) und 0,075 kg Magnesiumstearat versetzt. Das Ganze wurde bis zur Homogenität gemischt und in einer Rotationstabilisierpresse zu Tabletten eines Gewichts von 150 mg gepresst, wobei jede dieser Tabletten 10 mg Nifedipin enthält. Das Lösungsverhalten dieser Tabletten wurde nach der Lösungs-Test-Methode Nr. 2 (Rührmethode, J.P.X.) untersucht. Die Tabletten zeigten dabei ein gutes Lösungsverhalten, so dass die dabei erzielten Lösungsraten 90% und 98% nach 5 Minuten und 20 Minuten betragen. Fig. 3 gibt die Lösungskurven von Tabletten an. Kurve (A) gibt die Lösung der Tabletten an, die aus den gemeinsam pulverisierten Substanzen hergestellt wurden. Die Kurve (B) gibt die Lösung von Tabletten an, die zwar aus einem Pulver der gleichen Zusammensetzung hergestellt wurden, bei dessen Herstellung jedoch nur Nifedipin und Magnesiumsilicat gemeinsam pulverisiert wurden und erst anschliessend die jeweils getrennt pulverisierten Substanzen Casein, Lactose, Maisstärke, hochdisperse Kieselsäure, Carboxymethylcellulose und Magnesiumstearat zugegeben wurden. Die Abszisse in Fig. 3 gibt die Lösungszeit in Minuten an, die Ordinate die gelöste Menge Nifedipin in %. Die Kurve --- bezieht sich auf die Tabletten (A), und die Kurve -Δ-Δ-Δ bezieht sich auf die Tabletten (B).

Der Lösungstest wurde folgendermassen durchgeführt: Als Lösungsmittel wurden bei diesem Test 200 ml Wasser verwendet. Während das Lösungsmittel bei einer Temperatur von $37 \pm 0,5$ °C gehalten wurde, wurde eine Tablette (was 10 mg Nifedipin entspricht) in dieses Lösungsmittel geworfen. Die weiteren Schritte wurden gemäss Beispiel 1 durchgeführt.

Die vorstehend genannten Tabletten (A) und (B) wurden Kaninchen mit einem Körpergewicht von 2,5 bis 2,9 kg verabreicht. Jedes Kaninchen erhielt dabei zusammen mit 30 ml Wasser eine Tablette (entspricht 10 mg Nifedipin/Kaninchen). Die Versuchstiere gehörten jeweils Gruppen aus vier Tieren (japanischer Albinostamm) an. 0,5, 1, 1,5, 2, 3, 5 und 8 Stunden nach der Verabreichung wurde aus der Ohrvene Blut entnommen. In dem entsprechenden Serum wurde die Nifedipinkonzentration gemessen. Das Ergebnis dieser Messungen ist in Fig. 4 als Nifedipinkonzentrationskurve im Serum zu den verschiedenen Messzeitpunkten angegeben. Die Ordinate gibt die Nifedipinkonzentration im Serum in µg/ml Serum an, die Abszisse gibt die Zeitspanne zwischen Verabreichung der Nifedipin-tablette und der Entnahme der Probe in Stunden an. Die Kurve --- bezieht sich auf die Tabletten (A), die Kurve -Δ-Δ-Δ bezieht sich auf die Tabletten (B). Bei den Tabletten (A) wird das Nifedipin schnell nach der Verabreichung resorbiert und in höherer Konzentration für eine längere Zeitspanne im Serum, wie es durch die Kurve (A) gezeigt wird, behalten. Im Gegensatz dazu wird das Nifedipin aus den Tabletten (B) nur langsam resorbiert und in einer niedrigeren Konzentration im Serum, wie es aus der Kurve (B) hervorgeht, behalten. Die Flächen unter den Kurven (AUC), die die Nifedipinkonzentration im Serum zu den verschiedenen Messzeitpunkten angeben, wurden nach der Trapezregel berechnet. Für die Tablette (A) ergab sich dabei eine Fläche von $4,24 \mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{ml}$, für die Tablette (B) dagegen ergab sich eine Fläche von $1,43 \mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{ml}$. Damit wird der Vorteil der Tablette (A) gezeigt. Diese wird etwa dreimal schneller als die Tablette (B) resorbiert.

Die Tabletten (A) waren stabil, und auch nach 6monatigem Stehenlassen bei 40 °C und 75% relativer Luftfeuchtigkeit in einem luftdicht verschlossenen Behältnis konnte keine Abnahme der Auflösungsrate beobachtet werden.

Beispiel 4

In einer Kugelmühle mit 200 Aluminiumkugeln eines Durchmessers von 20 mm und 40 Aluminiumkugeln eines Durchmessers von 30 mm und mit einem Fassungsvermögen von 3,4 Liter wurden 30 g Nifedipin, 45 g Casein (Lebensmittelqualität) und 30 g Magnesiumsilicat (J.P.) während 120 Minuten gemeinsam pulverisiert. 42 g dieses Pulvers wurden mit 84 g Celluloseacetatphthalat (J.P.), 14,4 g Polyäthylenglykol 6000 (J.P.) und 13,2 g Saccharosefettsäureester (HLB 2, Lebensmittelqualität) versetzt. Dieses Gemisch wurde mit Hilfe der Kugelmühle 20 Minuten lang pulverisiert. Zur Herstellung von Granulat einer Korngrösse von etwa 1,19 mm bis 600 Mikron wurde das zweifach pulverisierte Gemisch mit Hilfe einer Trockengranulierungsmaschine granuliert.

Beispiel 5

Das gemäss Beispiel 4 hergestellte Granulat wurde mit einem Kapselfüllgerät so in harte Kapseln gefüllt, dass jede der Kapseln 128 mg Granulat enthielt (dies entspricht 10 mg Nifedipin).

Beispiel 6

3,2 kg des gemäss Beispiel 4 hergestellten Granulats wurden mit 1,05 kg Lactose und 2,45 kg Maisstärke in einem Verhältnis von 3:7 gemischt. Mit einer Trockengranulierungsmaschine wurde ein Granulat einer Korngrösse von etwa 840 bis 300 Mikron hergestellt. 3,5 kg des auf diese Weise hergestellten Granulats wurden mit 0,75 kg Carboxymethylcellulose (NS-300, Gotoku Yakuhin KK, Japan) und 0,05 kg Magnesiumstearat versetzt. Die genannten Komponenten wurden bis zur Homogenität gemischt und dann mit einer Rotations-tablettenpresse zu Tabletten eines Gewichts von je 300 mg verarbeitet. (Dies entspricht 10 mg Nifedipin pro Tablette.)

Versuchsbeispiel 1

Das Lösungsverhalten des gemäss Beispiel 4 hergestellten Granulats wurde nach der Lösungs-Test-Methode Nr. 2 (Rührmethode), J.P.X., untersucht. Dabei wurde festgestellt, dass Nifedipin über einen Zeitraum von etwa 12 Stunden nach und nach gelöst wurde. Fig. 5 gibt die Lösungskurven für die Granulate (A) und (B) an. Das Granulat (A) wurde aus den gemeinsam gemahlten Substanzen hergestellt. Zur Herstellung des 1,19 mm bis 600 Mikron grossen Granulats (B) wurde in einer Trockengranulierungsmaschine eine Mischung granuliert, die aus 184 g Lactose und 2 g Magnesiumstearat sowie 70 g eines Pulvers bestand, das durch gemeinsames Vermahlen von 30 g Nifedipin, 45 g Casein und 30 g Magnesiumsilicat hergestellt wurde (120 Minuten unter den gleichen Bedingungen wie in Beispiel 4). Die Abszisse in Fig. 5 gibt die Lösungszeit in Stunden an, die Ordinate die gelöste Menge Nifedipin in Prozent. Die Kurve - - - - bezieht sich auf das Granulat (A), die Kurve -Δ-Δ-Δ auf das Granulat (B).

Der Löslichkeitstest wurde folgendermassen durchgeführt: Als Lösungsmittel wurden bei den Tests 900 ml Phosphatpuffer (pH 6,8) eingesetzt. Während das Lösungsmittel eine Temperatur von $37 \pm 0,5$ °C hatte, wurde eine Probe zugegeben, die einer Nifedipinmenge von 10 mg entspricht. Währenddessen wurde das Lösungsmittel mit einem Rührer mit 100 U/min gerührt. Nach bestimmten Lösungszeiten wurden Proben entnommen und mit einem Membranfilter filtriert (0,8 μ Porengrösse). Das Filtrat (5 ml) wurde mit 5 ml Diäthyläther extrahiert, der anschliessend durch Destillation aus dem Diäthylätherextrakt entfernt wurde. Zum Rückstand wurden 5 ml Methanol zugegeben. Danach wurde die in dem Methanol gelöste Nifedipinmenge durch UV-Spektrophotometrie (bei 360 nm) bestimmt.

Versuchsbeispiel 2

Es wurde das Verhältnis zwischen der zugegebenen Menge Saccharosefettsäureester (HLB 2, Lebensmittelqualität) und der Lösungsrate des Nifedipins untersucht. 42 g eines Pulvers, das durch gemeinsames Pulverisieren von 30 g Nifedipin, 45 g Casein und 30 g Magnesiumsilicat während 120 Minuten gemäss Beispiel 4 hergestellt wurde, wurden mit 84 g Celluloseacetatphthalat und 14,4 g Polyäthylenglykol 6000 sowie Saccharosefettsäureester (HLB 2) in den in Tabelle I angegebenen Mengen zugegeben. Durch das in Beispiel 4 beschriebene Verfahren wurde daraus ein Granulat einer Korngrösse von 1,19 mm bis 600 Mikron hergestellt.

Tabelle I

15 Zugegebene Substanzen	Zusammensetzungen (Gewichtsanteile)			
	a	b	c	d
Nifedipin	10	10	10	10
20 Casein	15	15	15	15
Magnesiumsilicat	10	10	10	10
Celluloseacetatphthalat	70	70	70	70
Polyäthylenglykol (M.W.6000)	12	12	12	12
25 Saccharosefettsäureester (HLB 2)	-	9	12	14

Das Lösungsverhältnis der Granulate mit den Zusammensetzungen a, b, c und d, die sich durch den Saccharosefettsäureester-Gehalt unterscheiden (HLB 2) (Tabelle 1) wurde nach der Löslichkeitstestmethode Nr. 2 (Rührmethode), J.P.X., untersucht. Dabei stellte sich heraus, dass sich die Lösungsrate von Nifedipin gut durch Zugabe verschiedener Saccharosefettsäureester-Mengen steuern lässt. Der Löslichkeitstest wurde wie in Beispiel 1 beschrieben durchgeführt. In Fig. 6 sind die Löslichkeitskurven der Granulate mit den Zusammensetzungen a, b, c und d dargestellt. Die Abszisse gibt die Lösungszeit in Stunden an, die Ordinate die gelöste Nifedipinmenge in Prozent.

Versuchsbeispiel 3

Feste Kapseln mit einem Nifedipingehalt von 10 mg wurden gemäss Beispiel 5 hergestellt. Die Kapseln wurden sechs gesunden männlichen Freiwilligen in Dosen zu je einer Kapsel oral verabreicht. Anschliessend wurde die Nifedipinkonzentration im Serum in Abhängigkeit von der Zeit bestimmt. Zur Kontrolle wurde ein Vergleichstest mit im Handel erhältlichen weichen Kapseln mit einem Gehalt von 10 mg Nifedipin durchgeführt. Die Fig. 7 zeigt die Messergebnisse der Versuche mit den harten und den weichen Kapseln. Abgebildet sind jeweils Durchschnittswerte von sechs Freiwilligen. Die Kurve gibt die Änderung der Nifedipinkonzentration im Serum in Abhängigkeit von der verstrichenen Zeit an. Die Ordinate zeigt die Nifedipinkonzentration im Serum in ng/Mol Serum an, die Abszisse zeigt die Zeit in h, die zwischen der Verabreichung des Nifedipin-Trockenpräparats und der Probenentnahme verstrichen war. Die Kurve (A) - - - - bezieht sich dabei auf die harten Kapseln, die Kurve (B) -Δ-Δ- auf die weichen Kapseln des Kontrollversuchs.

Aus den in Fig. 7 gezeigten Ergebnissen geht hervor, dass die Trockenpräparate, die gemäss Beispiel 5 hergestellt wurden, im Anschluss an die Verabreichung nach und nach resorbiert werden [Kurve (A)]. Deshalb kann Nifedipin auch noch 12 Stunden nach der Verabreichung im Serum nachgewiesen werden. Dagegen wird das in den weichen Kapseln enthaltene Nifedipin nach der Verabreichung schnell resorbiert [Kurve (B)] und kann nur über eine kürzere Zeitspanne hinweg im Serum nachgewiesen werden als bei der Verabreichung der harten Kapseln [Kurven (A) und (B)]. Die in den

Beispielen 1 und 2 in In-vitro-Tests ermittelten Ergebnisse und die in Beispiel 3 gezeigten In-vivo-Test-Ergebnisse zeigen deutlich, dass die festen Nifedipin-Trockenpräparate der vorliegenden Erfindung hervorragende Dauerwirkung haben und besonders die Zeitspanne verlängern, während der im Serum eine bestimmte Nifedipin-Konzentration erhalten bleibt.

Versuchsbeispiel 4

Das Lösungsverhalten granulierter Trockenpräparate, die gemäss Beispiel 4 hergestellt wurden, wurde nach der Löslichkeitstestmethode Nr. 2 (Rührmethode), J.P.X., unter Verwendung des Lösungsmittels Nr. 1 (pH 1,2) untersucht. Ausserdem wurde es mit der Zerfallstestmethode, J.P.X., unter Verwendung des Lösungsmittels Nr. 2 (pH 6,8) untersucht. Dabei ergab sich, dass das granulierté Trockenpräparat im Lösungsmittel Nr. 1 nur schlecht löslich ist und somit vergleichbare Eigenschaften mit granulierten Trockenpräparaten zeigt, die eine beschichtete Granulat-Oberfläche haben. Die Löslichkeit im Lösungsmittel Nr. 2 war recht gut.

Der Löslichkeitstest wurde folgendermassen durchgeführt: Bei diesem Test wurde das Lösungsmittel Nr. 1 (pH 1,2) verwendet, beim Zerfallstest, J.P.X., wurde das Lösungs-

mittel Nr. 2 verwendet (pH 6,8). Während die Lösungsmittel eine Temperatur von $37 \pm 0,5$ °C hatten, wurde eine Probe zugegeben, die einer Nifedipinmenge von 10 mg entspricht.

Währenddessen wurde das Lösungsmittel mit einem Rührer mit 100 U/min gerührt. Nach bestimmten Lösungszeiten wurden Proben entnommen und mit einem Membranfilter filtriert (0,8 µ Porengrösse). Das Filtrat (5 ml) wurde mit Diäthyläther extrahiert, der anschliessend durch Destillation aus dem Diäthylätherextrakt entfernt wurde. Dem Rückstand wurden 5 ml Äthanol zugegeben. Danach wurde die in dem Äthanol gelöste Nifedipinmenge durch UV-Spektrophotometrie (bei 360 nm) bestimmt.

In Fig. 8 sind die Löslichkeitskurven der granulierten Trockenpräparate in den Lösungsmitteln Nr. 1 und Nr. 2 dargestellt. Die Kurve (1) zeigt die Löslichkeit von Nifedipin im Lösungsmittel Nr. 1, die Kurve 2 die des Nifedipins im Lösungsmittel Nr. 2.

Die vorstehenden beispielhaften Ausführungsformen können im Rahmen des Bereichs der vorliegenden Erfindung vom Fachmann mit im wesentlichen gleichen Ergebnissen verändert werden. Dies gilt sowohl für die zugegebenen Substanzen als auch für die Verfahren der gemeinsamen Pulverisierung und die Mischungsverhältnisse.

