

(12) **PATENTCHRIFT**

(21) Anmeldenummer: 606/90
(22) Anmeldetag: 14. 3.1990
(42) Beginn der Patentdauer: 15. 2.1997
(45) Ausgabetag: 25. 9.1997

(51) Int.Cl.⁶ : **A61K 31/44**
A61K 47/30, 47/32, 47/34, 47/38,
9/20, 9/22, 9/52

(30) Priorität:
14. 3.1989 HU 1215/89 beansprucht.

(56) Entgegenhaltungen:
EP 0078430A2 GB 2050828A GB 2053681A EP 0167909A2
WD 86/01717A1 EP 0274176A2 EP 0267386A1 EP 0232155A2
EP 0265848A1 EP 0231026A1 EP 0207638A2
KÖHRI N. ET AL., 'SUSTAINED RELEASE OF NIFEDIPURE
FROM GRANULES', J. PHARM. SCIENCES, (1986), VOL. 75,
S.57-60

(73) Patentinhaber:
EGIS GYOGYSZERGYAR
BUDAPEST (HU).

(72) Erfinder:
ERDOS SANDOR DR.
BUDAPEST (HU).

(72) Erfinder:
KENDERFI JOZSEF DR.
BUDAPEST (HU).
BARCZAY ERZSEBET
BUDAPEST (HU).
HEGEDÜS ARANKA
BUDAPEST (HU).
KRISZTIAN MARIA
BUDAPEST (HU).
MANDI ATTILA CHEM.ING. DR.
BUDAPEST (HU).
TAJTHY EVA
BUDAPEST (HU).
TÖMPE PETER CHEM.ING. DR.
BUDAPEST (HU).
CSÖRGO MARGIT DR.
BUDAPEST (HU).
FEKETE MARTON DR.
BUDAPEST (HU).
GÖRGENYI FRIGYES DR.
BUDAPEST (HU).
TORMA ZOLTAN DR.
BUDAPEST (HU).

(54) NIFEDIPINPRÄPARATE MIT EINER REGULIERTEN WIRKSTOFFABGABE UND VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG DERSELBEN

(57) Die Erfindung betrifft feste pharmazeutische Präparate und ein Verfahren zur Herstellung von 4-(2'-Nitrophenyl)-2,6-dimethyl-3,5-dimethoxycarbonyl-1,4-dihydropyridin (Nifedipin) enthaltenden festen pharmazeutischen Präparaten mit einer regulierten Wirkstoffabgabe. Hierzu werden mit einem oder mehreren, identischen oder verschiedenen organischen Lösungsmittel(n) gebildete(n) Lösung(en) von 1 Gew.-Teil Nifedipin, 0,1-1,5 Gew.-Teile mindestens eines Hydrophilisierungsmittels, ausgewählt aus Hydroxypropylzellulose und/oder Polyethylenglykol und/oder Polyethylenglykolestearat, und 0,05-1,5 Gew.-Teile mindestens eines Retardierungsmittels, ausgewählt aus Polyvinylbutyral und/oder Methacrylsäure-Copolymeren, miteinander vollständig oder nur teilweise vermischt, auf einmal oder nacheinander auf einen inerten Träger aufgebracht und das erhaltene Produkt zu gegebenenfalls überzogenen Preßtablettten oder Kapseln weiterverarbeitet.

Nach dem erfindungsgemäßen Verfahren können feste pharmazeutische Präparate sowohl mit verhältnismäßig rascher als auch mit verzögerter Wirkstoffabgabe hergestellt werden.

Die Erfindung betrifft feste pharmazeutische Präparate und ein Verfahren zur Herstellung derselben, und zwar als Wirkstoff 4-(2'-Nitrophenyl)-2,6-dimethyl-3,5-dimethoxycarbonyl-1,4-dihydropyridin enthaltende feste pharmazeutische Präparate mit einer regulierten Wirkstoffabgabe bzw. deren Herstellung.

Es ist bekannt, daß 4-(2'-Nitrophenyl)-2,6-dimethyl-3,5-dimethoxycarbonyl-1,4-dihydropyridin ("Nifedipin") ein wertvoller Calciumantagonist ist und zur Behandlung vom Bluthochdruck und Coronararteriosklerose verwendet werden kann (DE 1 620 827-A1). Die therapeutische Anwendung und Konfektion des Nifedipins wird durch die schlechte Lösbarkeit und hohe Lichtempfindlichkeit des Wirkstoffes erschwert.

Nifedipin wird grundsätzlich in Form von zwei verschiedenen pharmazeutischen Präparaten in der Praxis verwendet.

Der erste Typ wird im Falle eines Coronarinfalles eingesetzt. Um den Anfall so rasch wie möglich zu lösen, ist hier eine rasche Freisetzung des Wirkstoffes erforderlich und zwar zusammen mit dem raschen Auftreten eines hohen Blutspiegels.

Der andere Typ dient zur Verhütung eines Coronarinfalles und zur Behandlung des Bluthochdruckes. In diesem Falle ist eine rasche Bildung eines hohen Blutspiegels überhaupt nicht notwendig; dies ist wegen des Auftretens von Nebenwirkungen sogar unerwünscht. Die therapeutische Wirkung dauert von 2-3 Stunden bis zu 8-10 Stunden und umfaßt pharmazeutische Präparate mit einer verhältnismäßig raschen und mehr oder wenig verzögerten Wirkstoffabgabe.

Nach der DE 3 033 919 A1 wird die geringe Lösbarkeit des Nifedipins in Wasser und im Verdauungssaft durch Erhöhung der spezifischen Oberfläche zu einem solchen Maße verbessert, daß der Wirkstoff aus den Präparaten innerhalb einer therapeutisch annehmbaren Zeitdauer freigesetzt wird. Nach dieser Patentschrift wird Nifedipin in einer Stößmühle zu einem Pulver mit einer spezifischen Oberfläche von 0,5-6 m²/g gemahlen und danach unter Anwendung von bekannten Hilfsstoffen und Trägern zu festen pharmazeutischen Präparaten überführt. Es ergibt sich jedoch vom Wesen und Charakter des Zerkleinerungsvorganges, daß die Teilchengröße des Wirkstoffes nur zwischen bestimmten Grenzen eingestellt werden kann und die Teilchengrößenverteilung des Wirkstoffes auch innerhalb eines engen Teilchengrößenintervalls je Ansatz wesentliche Abweichungen zeigen kann. Ein Teilchengrößenintervall von 1-10 µm [dies entspricht einer spezifischen Oberfläche von 0,5-6 m²/g] kann im Maximum der Dichtefunktion der Teilchengröße sogar eine 2-3-fache Deviation hervorrufen und dies kann die Wirkstoffabgabe beeinflussen.

Nach der HU 193 287A werden nifedipinhaltige zweiphasige feste pharmazeutische Präparate so hergestellt, daß Nifedipin und ein Kopräzipitatbildner (vorzugsweise Polyvinylpyrrolidon) in einem organischen Lösungsmittel gelöst werden und das nach Entfernen des Lösungsmittels erhaltene Kopräzipitat mit, auf 1 Gew.-Teil des Nifedipingehaltes bezogen, 1-5 Gew.-Teilen kristallinem Nifedipin mit einer mittleren Teilchengröße von 10-1 µm und einer spezifischen Oberfläche von 1,0-6,0 m²/g vermischt wird. Das Nifedipin ist jedoch in nicht einheitlichen Granalien enthalten. Bei dem Vermischen der beiden verschiedenen Granalien kann während der Tablettierung bzw. Herstellung der Kapseln eine Trennung stattfinden.

Die EP 0 078 430 A2 betrifft eine Arzneizubereitung mit schneller Freisetzung, wobei der Wirkstoff und Polyvinylpyrrolidon aufgelöst und auf einen Träger aufgebracht werden. Das Verfahren verwendet kein die Freisetzung hemmendes Mittel; auf Grund der Zielsetzung des Vorsehens einer Arzneizubereitung mit schneller Freisetzung kann ein solches Mittel auch gar nicht verwendet werden.

Die GB 2 050 828 A betrifft ebenfalls ein Verfahren zur beschleunigten Freisetzung von schlecht löslichen Wirkstoffen. Es werden ebenfalls keine Hilfsmittel verwendet, welche die Freisetzung des Wirkstoffes bzw. der Wirkstoffe hemmen.

In der GB 2 053 681 A wird ein amorphes Nifedipin enthaltendes Präparat mit verlängerter Freisetzung beschrieben. Dabei muß die Zusammensetzung des Präparates mindestens eines der aufgezählten zahlreichen Hilfsmittel enthalten, welche beinahe ohne Ausnahme löslich sind. Es handelt sich hierbei also nicht um ein eine gewünschte Freisetzung sicherndes Gleichgewicht oder um die gemeinsame Verwendung eines die Freisetzung hemmenden Mittels zusammen mit einem Hydrophilisierungsmittel.

Die EP 0 167 909 A2 betrifft, so wie die erstgenannte EP-0 078 430 A2 schnell resorbierbare feste Arzneizubereitungen, wobei auch hier ein die Wirkstofffreisetzung hemmendes Mittel nicht vorgesehen ist.

Gemäß der WO 86/01717 A1 wird festes, körniges Nifedipin mit einem feinkörnigen Hilfsmittel vermischt und auf einen körnigen festen Träger aufgebracht. Während des Aufbringens wird auch ein Bindemittel verwendet, welches - obgleich es hydrophil ist - nicht in einer derartigen Menge verwendet wird, daß eine Hydrophilisierung des Wirkstoffes gegeben wäre. Ein die Freisetzung des Wirkstoffes hemmendes Mittel wird allerdings nicht verwendet.

Gemäß der EP 0 274 176 A2 wird die Hemmung der Freisetzung mittels eines festen, in Wasser gelierenden Stoffes und nicht mit der Lösung eines die Freisetzung hemmenden Stoffes vorgesehen. Es wird in diesem Dokument auch betont, daß Nifedipin im Endprodukt im amorphen Zustand anwesend ist.

Gemäß der EP 0 267 386 A1 wird Nifedipin zusammen mit niedrigviskoser Ethylzellulose auf Teilchen einer Trägermasse aufgebracht. Die Verwendung von Hydrophilisierungsmitteln ist hier nicht vorgesehen.

Die EP 0 232 155 A2 beschreibt eine Zusammensetzung umfassend ein Adsorbat einer Mischung eines Wirkstoffes und einer an ein vernetztes Polymer adsorbierten inaktiven Substanz. Eine Lösung eines die Freisetzung hemmenden Mittels wird hier nicht verwendet.

Die EP 0 265 848 A1 betrifft feste Arzneizubereitungen zur oralen Verabreichung, welche Dihydropyridine enthalten und geeignet sind, zur Behandlung von Blutkreislaufkrankungen als Einmaldosierung täglich verabreicht zu werden. Zur Lösung des Wirkstoffes wird Polyethylenglykol verwendet, der Wirkstoff bleibt auch im Endprodukt im gelösten Zustand. Zu diesem Zweck ist selbstverständlich eine entsprechende Menge an Polyethylenglykol nötig, es wird jedoch kein die Freisetzung hemmendes Mittel beschrieben.

Die EP 0 231 026 A1 betrifft eine pharmazeutische Zusammensetzung unter Verwendung von Polyacrylat. Nifedipin wird nicht aufgelöst und es wird kein gelöstes freisetzungshemmendes Mittel bzw. Hydrophilisierungsmittel verwendet. Die Löslichkeit des verwendeten Bindemittels ist pH-abhängig, die Zusammensetzung besteht aus sphärischen Partikeln.

Die EP 0 207 638 A2 schließlich betrifft eine pharmazeutische Zusammensetzung mit geregelter Wirkstoffabgabe, die einen nichtanionischen Zelluloseether, ein Methoxyethylen-Maleinsäureanhydridcopolymer und einen pharmazeutischen Wirkstoff enthält. Auch hier werden Hydrophilisierungsmittel und die Freisetzung hemmende Mittel nicht gleichzeitig verwendet. Überdies wird der Wirkstoff in festem Zustand verwendet.

N. Kohri et al., J. Pharm. Sciences 75, 57-60(1986) beschreiben die Herstellung von Granulaten, wobei Nifedipin, Hydroxypropylmethylzellulosephthalat und Ethylzellulose in einem Lösungsmittel suspendiert werden. Die beiden Zusatzmittel werden dabei in einer Menge von 4 bis 20 Gew. Teilen/Masseteil Nifedipin verwendet. Das Lösungsmittel wird sodann verdampft, das Produkt gesiebt und vom Sieb mit einer Spachtel entfernt.

Wirkstoffe mit einer calciumantagonistischen Wirkung werden in immer größeren Mengen verwendet. Die obenerwähnten therapeutischen Indikationen fordern jedoch pharmazeutische Präparate mit immer präziser und genauer definierten Wirkstoffabgabemerkmale. Es besteht ein Bedürfnis nach einem ganzen Bereich von pharmazeutischen Präparaten, und zwar von Präparaten, welche rasch einen hohen Blutspiegel gewähren, durch verhältnismäßig rasch wirkende Mittel, bis zu Präparaten mit verzögerter Wirkung. Unter Berücksichtigung der schlechten Lösbarkeit des Nifedipins im Wasser und im Verdauungssaft und der hohen Lichtempfindlichkeit dieses Wirkstoffes können die obigen Zielsetzungen mit Hilfe von üblichen Methoden nicht gelöst werden.

Das Ziel der vorliegenden Erfindung ist die Herstellung von den obigen Forderungen entsprechenden pharmazeutischen Präparaten auf eine einfache Weise.

Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung von 4-(2'-Nitrophenyl)-2,6-dimethyl-3,5-dimethoxycarbonyl-1,4-dihydropyridin (Nifedipin) enthaltenden festen pharmazeutischen Präparaten mit einer regulierten Wirkstoffabgabe unter Einsatz von polymeren Hilfsstoffen, das dadurch gekennzeichnet ist, daß man mit einem oder mehreren Lösungsmittel(n) eine oder mehrere Lösung(en) bildet, enthaltend gemeinsam 1 Gew. Teil Nifedipin, 0,1-1,5 Gew.-Teile eines oder mehrerer Hydrophilisierungsmittel, ausgewählt aus Hydroxypropylzellulose und/oder Polyethylenglykol und/oder Polyethylenglykolstearat, und 0,05-1,5 Gew.-Teile eines oder mehrerer Retardierungsmittel, ausgewählt aus Polyvinylbutyral und/oder Methacrylsäure-Copolymeren, und die derart erhaltene(n) Lösung(en) auf einen inerten Träger aufbringt (falls man zwei oder mehrere Lösungen verwendet, werden diese auf einmal oder nacheinander verwendet und die Lösungsmittel der Lösung können dabei ident oder verschieden sein), man das so erhaltene Produkt trocknet und siebt und danach mit entsprechenden üblichen Hilfsstoffen vermischt und das derart erhaltene Gemisch, welches kristallines Nifedipin enthält, in an sich bekannter Weise zu Tabletten preßt und die Tabletten gegebenenfalls mit einem Überzug versieht oder das Gemisch in Kapseln füllt, wobei

(i) das Nifedipin ausschließlich in einer Lösung, die weiters das Hydrophilisierungsmittel und/oder Retardierungsmittel enthält, auf den Träger aufgebracht wird und

(ii) falls das Hydrophilisierungsmittel in einer Lösung verwendet wird, die das Retardierungsmittel nicht enthält, dann die erwähnte, das Hydrophilisierungsmittel enthaltende Lösung als letzte der verwendeten Lösungen verwendet wird.

Unter dem Ausdruck "pharmazeutische Präparate mit einer verhältnismäßig raschen Wirkstoffabgabe" sind feste Arzneimittelformen zu verstehen, aus welchen 50% des Wirkstoffgehaltes in einer Zeitdauer von höchstens einer Stunde freigesetzt wird (nach der in USP beschriebenen Methode bestimmt) und welche bei Verabreichung einer Tablette oder einer Kapsel zwecks Herabsetzung der Nebenwirkungen eine Plasmakonzentration ergeben, die den Wert von 80 ng/ml nicht einmal für eine vorübergehende kurze Zeitdauer überschreitet.

Unter dem Ausdruck "pharmazeutische Präparate mit einer verzögerten Wirkstoffabgabe" sind feste Arzneimittelformen zu verstehen, aus welchen zur Freisetzung von 50% des Wirkstoffgehaltes mehr als eine Stunde notwendig ist.

Die Erfindung beruht auf der Erkenntnis, daß die aus der schlechten Lösbarkeit des Nifedipins und der
5 Verschiedenheit der Teilchenstruktur der verwendeten kristallinen Substanz stammenden Unsicherheitsfaktoren und die damit verbundenen Probleme dadurch behoben werden können, daß man Nifedipin in eine Lösung - d.h. eine molekulare Dispersion - bringt und mit einem bestimmten Hydrophilisierungsmittel und einem bestimmten Retardierungsmittel zusammen oder teilweise getrennt auf einen festen Träger aufbringt. Die Geschwindigkeit und die Art und Weise der Nifedipinabgabe kann mit dem Mengenverhältnis und
10 Auswahl der beiden Hilfsstofftypen bzw. mit dem Mengenverhältnis zwischen Nifedipin einerseits und den beiden Hilfsstoffen andererseits und auch mit der Methode des Aufbringens reguliert werden. Es kann auf diese Weise nicht nur die Geschwindigkeit der Wirkstoffabgabe sondern auch der Ablauf der Freisetzungskurve modifiziert werden.

Das wesentliche Merkmal des erfindungsgemäßen Verfahrens besteht darin, daß man das Nifedipin auf
15 den Träger nicht allein aufbringt sondern die Nifedipinlösung immer ein bestimmtes Hydrophilisierungsmittel bzw. ein bestimmtes Retardierungsmittel (oder mindestens einen Teil einer der obigen Komponenten) enthält.

Falls man das Hydrophilisierungsmittel oder einen Teil davon allein (an sich) auf den Träger aufbringt, geschieht dies immer in der letzten Stufe. Dies bezieht sich auch auf den Fall, wenn die Lösung des
20 Hydrophilisierungsmittels oder eines Teiles davon auch einen Teil des Nifedipins enthält.

Das Maß der Wirkstoffabgabe ist von der weiteren Verarbeitung des so erhaltenen Produktes (Verpressen zu Tabletten, Überziehen der Tabletten, Füllung in Kapseln) vollständig unabhängig. Die Zerkleinerung und das Mahlen des Wirkstoffes erübrigt sich und dementsprechend spielt die Teilchenstruktur und Teilchengrößenverteilung des Ausgangsstoffes keine Rolle. Die daraus folgenden statistischen Fluktuationen
25 werden also vermieden. Nach dem erfindungsgemäßen Verfahren wird Nifedipin in Form eines einzigen Granulats verarbeitet, es findet also keine Segregation statt und dementsprechend wird keine Abweichung des Blutspiegels bzw. der Aktivität innerhalb eines Ansatzes beobachtet.

Ein wesentliches Merkmal der vorliegenden Erfindung besteht darin, daß das Endprodukt das Nifedipin in kristalliner - d.h. nicht-amorpher - Form enthält. Wegen der Anwesenheit von weiteren, zusammen mit
30 dem Nifedipin aufgelösten Komponenten sind diese jedoch keine gut definierten Nifedipinkristalle sondern eher als Beschichtung auf dem Träger anwesend.

Nach dem erfindungsgemäßen Verfahren werden als Hydrophilisierungsmittel Polyethylenglykole, Hydroxypropylzellulose oder Polyethylenglykolstearat verwendet. Die Hydroxypropylzellulose hat sich als besonders vorteilhaft erwiesen.

Als Retardierungsmittel werden Polyvinylbutyral oder verschiedene Methacrylsäure-Copolymere (vorzugsweise das unter dem Handelsnamen Eudragit RS (Fa Röhm u. Haas GMBH) bekannte Methacrylsäure-Copolymer) eingesetzt. Zu diesem Zweck kann man besonders vorteilhaft Polyvinylbutyral verwenden.

Nach einer besonders vorteilhaften Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens wird als Hydrophilisierungsmittel Hydroxypropylzellulose und als Retardierungsmittel Polyvinylbutyral verwendet.

Es soll weiterhin berücksichtigt werden, daß die Wirksamkeit der aufgezählten Hydrophilisierungsmittel
40 bzw. Retardierungsmittel verschieden stark ist. Zum Erreichen einer bestimmten Retardierung ist z.B. eine kleinere Menge von Polyvinylbutyral als vom Methacrylsäure-Copolymeren Eudragit RS genügend. Die hydrophilisierende Wirkung der Hydroxypropylzellulose ist höher als die der Polyethylenglykole. Dementsprechend kann das Verhältnis der beiden Hilfsstoffkomponenten, in Abhängigkeit vom Charakter der verwendeten Mittel und der gewünschten Geschwindigkeit der Wirkstoffabgabe, zwischen breiten Grenzen variieren.

Es werden 0,1-1,5 Gew.-Teile des Hydrophilisierungsmittels und 0,05-1,5 Gew.-Teile des Retardierungsmittels, auf 1 Gew.-Teil Nifedipin bezogen, verwendet.

Nach einer Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens werden feste pharmazeutische Präparate mit einer verhältnismäßig raschen Wirkstoffabgabe so hergestellt, daß man 0,3-1,5 Gew.-Teile des
50 Hydrophilisierungsmittels und 0,05-0,2 Gew.-Teile des Retardierungsmittels, auf 1 Gew.-Teil Nifedipin bezogen, verwendet.

Nach einer anderen Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens werden feste pharmazeutische Präparate mit einer verzögerten Wirkstoffabgabe so hergestellt, daß man 0,10-0,30 Gew.-Teile des
55 Hydrophilisierungsmittels und 0,2-1,5 Gew.-Teile des Retardierungsmittels, auf 1 Gew.-Teil Nifedipin bezogen, verwendet.

Nach einer besonders vorteilhaften Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens werden feste pharmazeutische Präparate mit einer verhältnismäßig raschen Wirkstoffabgabe so hergestellt, daß man 0,4

Gew.-Teile Hydroxypropylzellulose und 0,07 Gew.-Teile Polyvinylbutyral, auf 1 Gew.-Teil Nifedipin bezogen, verwendet.

Nach einer anderen vorteilhaften Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens werden feste pharmazeutische Präparate mit einer verzögerten Wirkstoffabgabe so hergestellt, daß man 0,1-0,2 Gew.-
5 Teile, vorzugsweise 0,1 Gew.-Teil, des Hydrophilisierungsmittels und 0,3-0,5 Gew.-Teile, vorzugsweise 0,45 Gew.-Teile, des Retardierungsmittels, auf 1 Gew.-Teil Nifedipin berechnet, verwendet.

Nach dem erfindungsgemäßen Verfahren werden zur Auflösung des Nifedipins, des Hydrophilisierungsmittels und des Retardierungsmittels vorteilhaft niedere Alkanole (insbesondere Ethanol oder Isopropanol) oder Aceton verwendet. Man kann besonders vorteilhaft mit Ethanol gebildete Lösungen einsetzen.

10 Nach dem erfindungsgemäßen Verfahren können das Nifedipin, das Hydrophilisierungsmittel und das Retardierungsmittel in einem organischen Lösungsmittel (vorteilhaft in Ethanol) separat gelöst werden. Die erhaltenen Lösungen werden miteinander im beliebigen Verhältnis vermischt und nacheinander oder nach vollständigem Vermischen auf einmal auf den festen Träger aufgebracht. Man kann so verfahren, daß man das Nifedipin zusammen mit dem (oder den) Hydrophilisierungsmittel(n) in Ethanol löst und die so
15 erhaltene Lösung mit der separat hergestellten Lösung des Retardierungsmittels vermischt. Man kann auch so verfahren, daß man das Hydrophilisierungsmittel und das Retardierungsmittel zusammen auflöst und die so erhaltene Lösung mit der Nifedipinlösung vermischt. In bestimmten Fällen kann man vorteilhaft so verfahren, daß man das Hydrophilisierungsmittel oder einen Teil davon mit der Lösung des Nifedipins und des Retardierungsmittels nicht vermischt sondern nach Besprühung mit diesen Lösungen auf den Träger
20 nachträglich aufbringt. Es soll betont werden, daß die Nifedipinlösung nie allein an sich auf den Träger gesprüht werden soll.

Die hergestellten Lösung(en) wird (werden) mit Hilfe von Preßluft nach einem bekannten Wirbelschichtverfahren auf den festen pulverförmigen Träger aufgebracht. Das erfindungsgemäße Verfahren kann auch mittels eines üblichen Knetverfahrens durchgeführt werden. In diesem Falle kann das Aufbringen in
25 Abhängigkeit von der Konzentration der Lösung auch absatzweise mit intermittierenden Trocknungsphasen vollzogen werden. Die Fluidisationsgranulierungsmethode hat sich als besonders vorteilhaft erwiesen.

Als Ergebnis des obigen Vorganges entstehen aus dem feinpulverförmigen Träger körnige Granalien und dies vereinfacht die darauffolgende Aufarbeitung (Tablettierung, Füllung in Kapseln) wesentlich.

Als inerte Träger können irgendwelche pharmazeutisch geeignete Hilfsstoffe oder deren Gemische
30 eingesetzt werden. Man kann vorteilhaft eine Mischung von mikrokristalliner Zellulose und Milchzucker, gegebenenfalls zusammen mit Zerfallsmitteln (z.B. quervernetzte Na-Carboxymethylzellulose), verwenden.

Die aus dem festen Träger und der aufgetragenen Lösung hergestellten Granalien werden auf bekannte Weise nach beliebiger Methode getrocknet und gesiebt. Nach Zugabe von weiteren üblichen Hilfsstoffen (z.B. Talk, Magnesiumstearat, Zerfallsmittel, wie quervernetzte Na-Carboxymethylzellulose, usw.) wird das
35 Gemisch in an sich bekannter Weise in vorteilhaft konvexen Tabletten gepreßt oder in Kapseln gefüllt.

Wegen der hohen Lichtempfindlichkeit des Nifedipins werden die Tabletten mit einem Überzug versehen. Es kann ein üblicher Überzug auf Zuckerbase oder ein Filmüberzug aufgebracht werden. Um einen besseren Lichtschutz zu gewähren, enthält der Überzug vorteilhaft einen oder mehrere geeignete Farbstoff(e) oder ein Pigment(e). Die roten und/oder orangefarbenen Farbstoffe, roten und/oder orangefarbenen
40 Aluminiumpigmente, Eisenoxidpigmente haben sich als besonders vorteilhaft erwiesen, vorzugsweise in Gegenwart von Titandioxid. Die Kapselwand kann vorzugsweise auch die obigen Lichtschutzmittel enthalten.

Der Vorteil des erfindungsgemäßen Verfahrens besteht darin, daß es auch im Betrieb bequem durchführbar ist und die Wirkstoffabgabe durch geeignete Veränderung mit Variation der Mengen und Mengenverhältnisse des Hydrophilisierungsmittels einerseits und des Retardierungsmittels andererseits
45 einfach und wirksam geregelt werden kann.

Das erfindungsgemäße Verfahren ist zur Herstellung von festen pharmazeutischen Präparaten mit einer sowohl verhältnismäßig raschen als auch mit einer verzögerten Wirkstoffabgabe geeignet. Die Freisetzung des Wirkstoffes ist vom pH-Wert des Mediums (z.B. von der Aufenthaltszeit im Magen) unabhängig. Nach dem erfindungsgemäßen Verfahren hängt die Wirkstoffabgabe auch von der Teilchenstruktur des als
50 Ausgangsstoff eingesetzten Wirkstoffes nicht ab; die mehrere Unsicherheitsfaktoren hervorrufenden Zerkleinerungs- und Mahlvorgänge erübrigen sich. Das Nifedipin ist in einem einheitlichen Granulat enthalten, demzufolge tritt bei der Tablettierung bzw. Herstellung der Kapseln keine Segregation auf.

Gegenstand der Erfindung sind weiterhin nach dem erfindungsgemäßen Verfahren hergestellte nifedipinhaltige feste pharmazeutische Präparate mit einer regulierten Wirkstoffabgabe.

55 Diese sind dadurch gekennzeichnet, daß sie auf 1 Gew.-Teil Nifedipin als Wirkstoff bezogen, 0,1-1,5 % Gew.-Teile mindestens eines Hydrophilisierungsmittels, ausgewählt aus Hydroxypropylzellulose und/oder Polyethylenglykol und/oder Polyethylenglykolstearat, und 0,05-1,5 Gew.-Teile mindestens eines Retardierungsmittels, ausgewählt aus Polyvinylbutyral und/oder Methacrylsäure-Copolymeren, und gegebenenfalls

AT 402 889 B

geeignete inerte übliche pharmazeutische Hilfsstoffe enthalten, wobei Nifedipin, Hydrophilisierungsmittel und Retardierungsmittel auf einen inerten Träger aufgebracht sind.

Die festen pharmazeutischen Präparate mit einer verhältnismäßig raschen Wirkstoffabgabe sind dadurch gekennzeichnet, daß diese 0,3-1,5 Gew.-Teile des Hydrophilisierungsmittels und 0,05-0,2 Gew.-Teile des Retardierungsmittels, auf 1 Gew.-Teil Nifedipin bezogen, enthalten.

Die festen pharmazeutischen Präparate mit einer verzögerten Wirkstoffabgabe sind dadurch gekennzeichnet, daß diese 0,1-0,3 Gew.-Teile des Hydrophilisierungsmittels und 0,2-1,5 Gew.-Teile des Retardierungsmittels, auf 1 Gew.-Teil Nifedipin bezogen, enthalten.

Die verwendbaren Hydrophilisierungsmittel und Retardierungsmittel und deren Mengenverhältnisse sind wie früher angegeben.

Weitere Einzelheiten des erfindungsgemäßen Verfahrens sind den nachstehenden Beispielen zu entnehmen.

Beispiel 1

30 g Nifedipin werden in 240 g Ethanol gelöst. Der so erhaltenen Lösung wird eine Lösung von 6 g Hydroxypropylzellulose in 50 g Ethanol, danach 240 g Methacrylsäure-Copolymer (Eudragit RS 12,5 (12,5 % Eudragit RS, 35 % Aceton, 52,5 % Isopropanol, C.A. Reg. No. 33 434-24-1)) zugegeben. Die so erhaltene Lösung wird mit Hilfe eines Fluidisationsverfahrens auf eine Mischung von 184,5 g mikrokristalliner Zellulose, 84 g Milchzucker und 1,5 g quervernetztes Polyvinylpyrrolidon (USP XXI/N.F. XVI) gesprüht. Es wird durch ein Sieb von 0,9 mm geführt und getrocknet. Nach Zugabe von 18 g quervernetztem Polyvinylpyrrolidon, 9 g Talk und 1,5 g Magnesiumstearat wird das Gemisch zu Tabletten verpreßt und mit einem Überzug versehen oder in Kapseln gefüllt. Nach der in USP XXI oder PhHg VII beschriebenen Methode [drehender Korb; 150 Umdrehungen/Minute; in 900 ml einer 0,1 N Salzsäurelösung] wird die Hälfte des Wirkstoffes innerhalb von 3 Stunden abgegeben (Halbzeit, $T_{50} = 3$ Stunden).

Beispiel 2

35 g Nifedipin werden in 280 g Ethanol gelöst. Der Lösung werden 280 g einer Methacrylsäure-Copolymer 12,5%-Lösung zugegeben, worauf die gebildete Lösung auf eine Mischung von 210 g Zellulose und 70 g Milchzucker gesprüht wird. Es wird danach mit einer Lösung von 5,25 g Hydroxypropylzellulose und 100 g Ethanol besprüht, getrocknet und gesiebt. Nach Zugabe von 21 g quervernetztem Polyvinylpyrrolidon, 7 g Talk und 1,75 g Magnesiumstearat wird das Gemisch zu Tabletten verpreßt. Die Halbzeit T_{50} beträgt 4 Stunden.

Beispiel 3

Einer Lösung von 40 g Nifedipin und 320 g Ethanol wird eine Lösung von 16 g Polyvinylbutyral und 270 g Ethanol zugegeben. Die so erhaltene Lösung wird auf eine Mischung von 180,8 g Zellulose und 32 g Milchzucker gesprüht. Dieser Träger wird mit einer Lösung von 6 g Hydroxypropylzellulose und 115 g Ethanol besprüht, getrocknet und gesiebt. Nach Zugabe von 40 g quervernetzter NaCarboxymethylzellulose (USP XXI/N.F. XVI; quervernetzte Natriumcarboxymethylzellulose, Zerfallmittel), 4 g Talk und 1,2 g Magnesiumstearat wird das Gemisch zu Tabletten verpreßt und nötigenfalls mit einem Überzug versehen. Halbzeit, $T_{50} = 5$ Stunden.

Beispiel 4

50 g Nifedipin werden in 400 g Ethanol gelöst. Die so erhaltene Lösung wird mit einer Lösung von 25 g Polyvinylbutyral und 300 g Ethanol vermischt. Die erhaltene Lösung wird auf eine Mischung von 232,5 g Zellulose und 50 g Milchzucker gesprüht, worauf der Träger mit einer Lösung von 10 g Hydroxypropylzellulose und 190 g Ethanol besprüht wird. Nach Trocknen und Sieben werden 25 g quervernetzte Na-Carboxymethylzellulose und 7,5 g Talk zugegeben. Das Gemisch wird zu Tabletten verpreßt und mit einem Überzug versehen. Halbzeit, $T_{50} = 6$ Stunden.

Beispiel 5

30 g Nifedipin, 30 g Polyethylenglykol 6000 (Macrogol 6000) und 3 g Polyethylenglykol(40)stearat werden in 240 g Ethanol gelöst. Die Lösung wird mit einer Lösung von 21 g Polyvinylbutyral und 200 g

Ethanol vermischt. Die so erhaltene Lösung wird auf eine Mischung von 195 g Zellulose, 60 g Milchzucker und 18 g quervernetztes Polyvinylpyrrolidon gesprüht, getrocknet und gesiebt. Nach Zugabe von 5,9 g quervernetztem Polyvinylpyrrolidon, 1,5 g Magnesiumstearat und 0,6 g kolloidalem Siliziumdioxid wird das Gemisch zu Tabletten verpreßt und mit einem Überzug versehen. Halbzzeit, T_{50} = 4,5 Stunden.

5

Beispiel 6

Man verfährt wie im Beispiel 4, mit dem Unterschied, daß man die ethanolische Lösung der Hydroxypropylzellulose in zwei Teile teilt, 50 % dieser Lösung vor der Besprühung der nifedipin- und polyvinylbutyralhaltigen ethanolischen Lösung zugibt und den zweiten Teil davon nachträglich auf den Träger durch Sprühen aufbringt.

Beispiel 7

8 kg Nifedipin werden in 64 kg Ethanol warm gelöst. Der Lösung wird eine Lösung von 3,2 kg Hydroxypropylzellulose, 0,56 kg Polyvinylbutyral und 32 kg Ethanol zugegeben. Die erhaltene Lösung wird in einer Fluidisationsgranulierungsvorrichtung auf eine Mischung von 36,8 kg mikrokristalliner Zellulose, 12 kg Milchzucker und 2,4 kg quervernetzter Na-Carboxymethylzellulose gesprüht. Nach Beendigung der Besprühung werden die Granalien durch ein etwa 0,7 mm-Sieb geführt und getrocknet. Nach Zugabe von 8 kg quervernetzter Na-Carboxymethylzellulose, 0,8 kg Talk und 0,24 kg Magnesiumstearat wird das Gemisch unter Anwendung eines Werkzeuges mit einem Durchmesser von 7 mm zu Tabletten, welche an beiden Seiten konvex sind, 10 mg Nifedipin enthalten und eine Gesamtmasse von 0,09 g aufweisen, verpreßt. Die Tabletten werden mit 4 mg eines, auf Hydroxypropylmethylzellulose basierenden und etwa 7,5 % gelbes Eisenoxidpigment und etwa 20 % Titandioxid enthaltenden Überzuges versehen.

Nach der Bestimmung der in vitro-Freisetzung [Ph.Hg. VII "drehender Flügel" Methode; 150 Umdrehungen/Minute; in 900 ml 0,1 N Salzsäure, Seite 473] werden 50 % des Wirkstoffes innerhalb von 45-60 Minuten abgegeben. Gemäß einem in vivo-Test wird der maxiale Blutspiegel am Hund gegen die 60. Minute festgestellt [W. Vater und Mitarbeiter: Arzneimittelforschung 22, 1 (1972); H. Suzuki: J. Chromatogr. 341, 341 (1985)].

30

Beispiel 8

12,00 kg Nifedipin werden in 96 kg Ethanol warm gelöst und die Lösung wird mit einer Lösung von 5,4 kg Polyvinylbutyral in 48 kg Ethanol vermischt. Die so erhaltene vereinigte Lösung wird auf eine Mischung von 54,00 kg mikrokristalliner Zellulose, 18,00 kg Milchzucker und 3,84 kg quervernetzter Na-Carboxymethylzellulose in einer Wirbelschichtgranulierungsvorrichtung (Glatt WSG 200) gesprüht. Die Besprühungsgeschwindigkeit beträgt 2,0 kg/Minute, die Temperatur der fluidisierenden Luft ist 45 °C. Nach Beendigung der Besprühung werden die Granalien an einer oszillierenden Granulierungsmaschine durch ein etwa 0,7 mm-Sieb geführt. Die Granalien werden in den Behälter der Wirbelschichtmaschine zurückgeführt und dort mit einer Lösung von 1,20 kg Hydroxypropylzellulose und 24 kg Ethanol besprüht. Die Mischung wird in derselben Maschine getrocknet und gesiebt.

Den getrockneten Granalien werden in einer geeigneten Homogenisierungsvorrichtung 12,00 kg quervernetzte Na-Carboxymethylzellulose, 1,20 g Talk und 0,36 kg Magnesiumstearat zugemischt. Das Gemisch wird mit einem konkaven Werkzeug (Durchmesser 8 mm) zu Tabletten mit einer Gesamtmasse von 0,18 g verpreßt oder in Hartgelatine kapseln gefüllt. Die Tabletten werden mit einem üblichen Zuckerüberzug oder Filmüberzug versehen. Wenn die Mischung in Hartgelatine kapseln gefüllt wird, enthält die Kapselwand bzw. der Überzug vorteilhaft im orangeroten Bereich licht-nichtdurchlässige Substanzen (z.B. Titandioxid, Eisenoxidpigment, rotes oder orangefarbiges Aluminiumpigment usw.).

Nach einem in vitro-Test werden 50 % des Wirkstoffes binnen etwa 4 Stunden abgegeben [USA XXI oder Ph.Hg.VII, "Flügelmethode"; 150 Umdrehungen/Minute].

Beispiel 9

500 g Nifedipin werden in 4000 g Ethanol warm gelöst. Der Lösung wird eine Lösung von 50 g Hydroxypropylzellulose, 175 g Polyvinylbutyral und 2000 g Ethanol zugegeben. Die vereinigte Lösung wird in einer Fluidisationsgranulierungsvorrichtung auf eine Mischung von 2250 g mikrokristalliner Zellulose, 750 g Milchzucker und 160 g quervernetzter Na-Carboxymethylzellulose gesprüht. Nach Beendigung der Besprühung werden die Granalien klumpenfrei gesiebt. Die Fluidisationsgranulierung wird durch Besprü-

AT 402 889 B

5 hung mit einer Lösung von 50 g Hydroxypropylzellulose und 1000 g Ethanol fortgesetzt. Die Granalien werden getrocknet und gesiebt. Nach Zugabe von 500 g quervernetzter Na-Carboxymethylzellulose, 50 g Talk und 15 g Magnesiumstearat werden die Granalien zu linsenförmigen Tabletten gepreßt. Die Tabletten werden durch Besprühung mit einer Hydroxypropylmethylzelluloselösung (welche licht-nichtdurchlässige Pigmente, wie Titandioxid, Eisenoxidpigment, vorteilhaft rotes oder orangefarbiges Aluminiumpigment enthält) mit einem Filmüberzug versehen. Nach einem in vitro-Test werden 50 % des Wirkstoffes binnen etwa 2 Stunden abgegeben (USP XXI oder Ph.Hg. VII, "paddle"-Methode").

Beispiel 10

10 110 g Nifedipin werden in 880 g Ethanol unter Erwärmen auf einem Wasserbad bei etwa 50 °C gelöst. Nach vollständiger Auflösung wird eine Lösung von 44 g Polyvinylbutyral in 720 g Ethanol zugegeben. In den Behälter einer Fluidisationsgranulierungsvorrichtung (Typ Glatt WSG 1) wird eine Mischung von 498 g mikrokristalliner Zellulose und 88 g Milchzucker eingewogen. Die Fluidisation wird bei einer Eingangslufttemperatur von 40 °C in Gang gesetzt und die obige Lösung wird mit einer Strömungsgeschwindigkeit von 15 40 ml/Minute eingesprüht. Der Druck der eingesprühten Luft beträgt 0,5 bar.

Während des Besprühungsvorganges wird die Lösung auf dem Wasserbad bei einer Temperatur von etwa 50 °C gehalten. Im Laufe dieses Vorganges wird die Einführungsgeschwindigkeit der Lösung allmählich auf etwa 50 ml/Minute erhöht. Der Besprühungsvorgang dauert 40 Minuten, die Temperatur der 20 abgeführten Luft ist 22-23 °C.

Nach Aufbringen des gesamten Flüssigkeitsvolumens wird eine Lösung von 16,5 g Hydroxypropylzellulose und 320 g Ethanol unter den obigen Arbeitsparametern eingesprüht. Die so erhaltenen Granalien werden durch ein Sieb von etwa 0,9 mm geführt und danach in einer Fluidisationsvorrichtung bis zu einer Ablufttemperatur von etwa 30 °C getrocknet. Nach Zumischung von 110 g quervernetzter NaCarboxymethylzellulose, 11 g Talk und 2,75 g Magnesiumstearat wird das so erhaltene Homogenisat mit Hilfe eines 25 normalen, konkaven Werkzeuges mit einem Durchmesser von 8 mm zu Tabletten mit einer Gesamtmasse von 0,16 g und einem Wirkstoffgehalt von 20 mg gepreßt.

Die Tabletten werden mit einem Filmüberzug versehen, welcher ein Titandioxidpigment und rotbraunes Eisenoxidpigment oder eine Mischung von "Sunset yellow" und "Neococcin"-Aluminiumpigmenten enthält.

30 Die Wirkstoffabgabe der Tabletten wird nach der in USP XXI oder Ph.Hg. VII beschriebenen Methode (in 0,1 N Salzsäure, unter Anwendung von Körper) bestimmt. Die erhaltenen Ergebnisse werden in der nachstehenden Tabelle zusammengefaßt:

Zeit (Stunde)	Freigesetztes Nifedipin, %
1	20
3	40
5	53

Beispiel 11

45 50 g Nifedipin und 75 g Polyethylenglykol 6000 werden in 300 g Ethanol gelöst. Nach Auflösen werden 200 g einer Methacrylsäure-Copolymer 12,5%-Lösung (s. Beispiel 1) zugesetzt. In den Behälter einer Fluidisationsgranulierungsvorrichtung (Typ Uniglatt) wird eine Mischung von 150 g Milchzucker und 150 g mikrokristalliner Zellulose eingewogen und mit der obigen, auf dem Wasserbad kontinuierlich bei 50 °C gehaltenen Lösung mit einer Geschwindigkeit von 12 g/Minute besprüht. Die Temperatur der fluidisierenden Luft beträgt 40 °C. Nach Beendigung der Besprühung werden die Granalien in der selben Vorrichtung 50 getrocknet und danach durch ein Sieb mit einem Lochdurchmesser von etwa 0,9 mm geführt. Nach Zugabe von 50 g quervernetztem Polyvinylpyrrolidon (s. Beispiel 1) wird die Mischung homogenisiert und in orange, rote oder braune lichtnicht-durchlässige Hartgelatine kapseln (Größe 2) gefüllt. Die Masse der Füllung beträgt 0,2 g.

55 Die Wirkstoffabgabe der Kapseln wird nach der in USP XXI oder PhHg VII beschriebenen Methode bestimmt. Die erhaltenen Ergebnisse sind der nachstehenden Tabelle zu entnehmen:

Zeit (Stunden)	Freigesetztes Nifedipin, %
1	22
2	32
3	41
4	48
5	54
6	60

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von 4-(2'-Nitrophenyl)-2,6-dimethyl-3,5-dimethoxycarbonyl-1,4-dihydropyridin (Nifedipin) enthaltenden festen pharmazeutischen Präparaten mit einer regulierten Wirkstoffabgabe unter Einsatz von polymeren Hilfsstoffen, **dadurch gekennzeichnet**, daß man mit einem oder mehreren Lösungsmittel(n) eine oder mehrere Lösung(en) bildet, enthaltend gemeinsam 1 Gew.-Teil Nifedipin, 0,1-1,5 Gew.-Teile eines oder mehrerer Hydrophilisierungsmittel, ausgewählt aus Hydroxypropylzellulose und/oder Polyethylenglykol und/oder Polyethylenglykolstearat, und 0,05-1,5 Gew.-Teile eines oder mehrerer Retardierungsmittel, ausgewählt aus Polyvinylbutyral und/oder Methacrylsäure-Copolymeren, und die derart erhaltene(n) Lösung(en) auf einen inerten Träger aufbringt (falls man zwei oder mehrere Lösungen verwendet, werden diese auf einmal oder nacheinander verwendet und die Lösungsmittel der Lösung können dabei ident oder verschieden sein), man das so erhaltene Produkt trocknet und siebt und danach mit entsprechenden üblichen Hilfsstoffen vermischt und das derart erhaltene Gemisch, welches kristallines Nifedipin enthält, in an sich bekannter Weise zu Tabletten preßt und die Tabletten gegebenenfalls mit einem Überzug versieht oder das Gemisch in Kapseln füllt, wobei
 - (i) das Nifedipin ausschließlich in einer Lösung, die weiters das Hydrophilisierungsmittel und/oder Retardierungsmittel enthält, auf den Träger aufgebracht wird und
 - (ii) falls das Hydrophilisierungsmittel in einer Lösung verwendet wird, die das Retardierungsmittel nicht enthält, dann die erwähnte, das Hydrophilisierungsmittel enthaltende Lösung als letzte der verwendeten Lösungen verwendet wird.
2. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß man auf 1 Gew.-Teil Nifedipin bezogen, 0,3-1,5 Gew.-Teile eines Hydrophilisierungsmittels und 0,05-0,2 Gew.-Teile eines Retardierungsmittels verwendet.
3. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß man auf 1 Gew.-Teil Nifedipin bezogen, 0,1-0,3 Gew.-Teile eines Hydrophilisierungsmittels und 0,2-1,5 Gew.-Teile eines Retardierungsmittels verwendet.
4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, **dadurch gekennzeichnet**, daß man als Hydrophilisierungsmittel Hydroxypropylzellulose verwendet.
5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1, 2 oder 4, **dadurch gekennzeichnet**, daß man als Hydrophilisierungsmittel 0,4 Gew.-Teile Hydroxypropylzellulose und als Retardierungsmittel 0,07 Gew.-Teile Polyvinylbutyral, auf 1 Gew.-Teil Nifedipin bezogen, verwendet.
6. Verfahren nach Anspruch 1, 3 oder 4, **dadurch gekennzeichnet**, daß man als Hydrophilisierungsmittel 0,1-0,2 Gew.-Teile Hydroxypropylzellulose und als Retardierungsmittel 0,3-0,5 Gew.-Teile Polyvinylbutyral verwendet.
7. Verfahren nach Anspruch 6, **dadurch gekennzeichnet**, daß man 0,1 Gew.-Teile Hydroxypropylzellulose und/oder 0,45 Gew.-Teile Polyvinylbutyral, auf 1 Gew.-Teil Nifedipin bezogen, verwendet.
8. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 7, **dadurch gekennzeichnet**, daß man das Nifedipin, das Hydrophilisierungsmittel und das Retardierungsmittel in einer mit einem niederen Alkanol oder Aceton gebildeten Lösung verwendet.

AT 402 889 B

9. Verfahren nach Anspruch 8, **dadurch gekennzeichnet**, daß das Alkanol Ethanol oder Isopropanol ist.
10. Verfahren nach Anspruch 8 oder 9, **dadurch gekennzeichnet**, daß man eine mit Ethanol oder Aceton gebildete Lösung von Nifedipin, Hydroxypropylzellulose und Polyvinylbutyral verwendet.
- 5 11. Verfahren nach einem der Ansprüche 4 bis 10, **dadurch gekennzeichnet**, daß man eine ethanolische Lösung von Nifedipin, Hydroxypropylzellulose und Polyvinylbutyral durch Aufsprühen auf einen festen Träger aufbringt.
- 10 12. Verfahren nach einem der Ansprüche 4 bis 10, **dadurch gekennzeichnet**, daß man die mit Ethanol gebildeten Lösungen von Nifedipin, Hydroxypropylzellulose und Polyvinylbutyral miteinander vollständig oder teilweise vermischt und die gebildete(n) Lösung(en) auf einen festen Träger aufbringt.
- 15 13. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 12, **dadurch gekennzeichnet**, daß man als festen Träger gegebenenfalls mikrokristalline Zellulose und/oder Lactose und/oder quervernetzte Na-Carboxymethylzellulose verwendet.
- 20 14. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 13, **dadurch gekennzeichnet**, daß man bei der Herstellung von Tabletten oder Kapseln als weiteren Hilfsstoff(e) Talk, Magnesiumstearat, Siliziumdioxid und ein Zerfallmittel verwendet.
- 25 15. Verfahren nach Anspruch 14, **dadurch gekennzeichnet**, daß der Hilfsstoff quervernetzte Na-Carboxymethylzellulose oder quervernetztes Polyvinylpyrrolidon enthält.
- 30 16. Feste pharmazeutische Nifedipin und polymere Hilfsstoffe enthaltende Präparate mit einer regulierten Wirkstoffabgabe, **dadurch gekennzeichnet**, daß diese auf 1 Gew.-Teil Nifedipin als Wirkstoff bezogen, 0,1-1,5 % Gew.-Teile mindestens eines Hydrophilisierungsmittels, ausgewählt aus Hydroxypropylzellulose und/oder Polyethylenglykol und/oder Polyethylenglykolstearat, und 0,05-1,5 Gew.-Teile mindestens eines Retardierungsmittels, ausgewählt aus Polyvinylbutyral und/oder Methacrylsäure-Copolymeren, und gegebenenfalls geeignete inerte übliche pharmazeutische Hilfsstoffe enthalten, wobei Nifedipin, Hydrophilisierungsmittel und Retardierungsmittel auf einen inerten Träger aufgebracht sind.
- 35 17. Feste pharmazeutische Präparate nach Anspruch 16, **dadurch gekennzeichnet**, daß sie 0,3-1,5 Gew.-Teile Hydrophilisierungsmittel und 0,05-0,2 Gew.-Teile Retardierungsmittel, auf 1 Gew.-Teil Nifedipin bezogen, enthalten.
- 40 18. Feste pharmazeutische Präparate nach Anspruch 16, **dadurch gekennzeichnet**, daß sie 0,1-0,3 Gew.-Teile Hydrophilisierungsmittel und 0,2-1,5 Gew.-Teile Retardierungsmittel, auf 1 Gew.-Teil Nifedipin bezogen, enthalten.
- 45 19. Feste pharmazeutische Präparate nach einem der Ansprüche 16 bis 18, **dadurch gekennzeichnet**, daß sie als Hydrophilisierungsmittel Hydroxypropylzellulose und als Retardierungsmittel Polyvinylbutyral enthalten.
- 50 20. Feste pharmazeutische Präparate nach Anspruch 17 oder 19, **dadurch gekennzeichnet**, daß sie als Hydrophilisierungsmittel 0,4 Gew.-Teile Hydroxypropylzellulose und als Retardierungsmittel 0,07 Gew.-Teile Polyvinylbutyral, auf 1 Gew.-Teil Nifedipin bezogen, enthalten.
- 55 21. Feste pharmazeutische Präparate nach Anspruch 18 oder 19, **dadurch gekennzeichnet**, daß sie als Hydrophilisierungsmittel 0,1 Gew.-Teile Hydroxypropylzellulose und als Retardierungsmittel 0,3-0,5 Gew.-Teile Polyvinylbutyral, auf 1 Gew.-Teil Nifedipin bezogen, enthalten.
22. Feste pharmazeutische Präparate nach Anspruch 21, **dadurch gekennzeichnet**, daß sie 0,1 Gew.-Teile Hydroxypropylzellulose und/oder 0,45 Gew.-Teile Polyvinylbutyral, auf 1 Gew.-Teil Nifedipin bezogen, enthalten.
23. Feste pharmazeutische Präparate nach einem der Ansprüche 16 bis 22, **dadurch gekennzeichnet**, daß sie als festen Träger mikrokristalline Zellulose und/oder Lactose und/oder quervernetzte NaCarbox-

ymethylzellulose enthalten.

24. Feste pharmazeutische Präparate nach einem der Ansprüche 16 bis 23, **dadurch gekennzeichnet**,
daß sie als weiteren Hilfsstoff Talk, Magnesiumstearat, Siliciumdioxid und ein Zerfallmittel, vorzugswei-
se quervernetzte Na-Carboxymethylzellulose oder quervernetztes Polyvinylpyrrolidon, enthalten.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55