Beschreibung

Die Erfindung betrifft Flüssigzubereitungen von Dihydropyridinen, insbesondere Tropfenformulierungen, ein Verfahren zu ihrer Herstellung, sowie ihre Verwendung bei der Bekämpfung von Erkrankungen.

Es ist bekannt, dass Dihydropyridine sehr starke kreislaufbeeinflussende Wirkungen besitzen (vgl. britisches Patent 1 173 862). Aufgrund ihrer Lichtempfindlichkeit und ihrer schweren Löslichkeit treten bei der galenischen Zubereitung von Arzneispezialitäten eine Reihe von Schwierigkeiten auf, wie aus zahlreichen Patenten und Patentanmeldungen für spezielle Formulierungen dieses Wirkstoffs ersichtlich wird. So betrifft z.B. das US-Patent 3 784 684 spezielle Nifedipin enthaltende Gelatinebeisskapseln, durch welche die Coronarwirkung von Nifedipin vorteilhaft genutzt werden kann. In dem britischen Patent 1 456 618 werden weiterhin feste Arzneizubereitungen beschrieben, welche ebenfalls eine gute Bioverfügbarkeit von Nifedipin gewährleistet. Auch in der DE-OS 2 822 882 werden feste Arzneiformen beschrieben, bei denen durch den Einsatz bestimmter Lösungsvermittler und oberflächenaktiver Substanzen die Schwerlöslichkeit von Nifedipin kompensiert werden soll. Auch in der europäischen Offenlegungsschrift 1 247 soll die Resorbierbarkeit von Nifedipin durch die Verwendung von Polyethylenglykol und bestimmter poröser Trägersubstanzen verbessert werden.

Aus EP-A 4 650 sind flüssige Zubereitungen von Nimodipin bekannt mit einem niedrigen Wirkstoffgehalt. Versucht man nach der dort gegebenen Lehre den Wirkstoffgehalt zu erhöhen, so tritt eine Rekristallisation ein, was zu einer Verschlechterung der Bioverfügbarkeit führt. Auch in der GB-A 2 084 017 wird ein Lösungsmittelgemisch beschrieben, welches Dihydropyridine zu lösen vermag. Aus diesen Lösungen fällt jedoch der Wirkstoff bei Verdünnung mit wässrigen Medien direkt wieder aus. Damit lassen sich diese Lösungen nicht mit Wasser verdünnen bzw. zeigen eine Rekristallisation auch nach direkter Einnahme im Magen-Darm-Trakt und stehen somit nicht mehr in gelöster Form zur optimalen Resorption zur Verfügung. Das gleiche gilt für die Publikation in Chem. Abstr. 91 (1979) Ref. Nr. 145 969m. Auch in Chem. Abstr. 91 (1979) Ref. Nr. 163 057s werden ölige Lösungen beschrieben, die nicht wasserverdünnbar sind und auch geschmacklich für den Patienten nicht zumutbar sind.

Alle bisherigen Versuche, die schlechte Löslichkeit von Nifedipin durch bestimmte Massnahmen zu kompensieren und gleichzeitig eine gute Bioverfügbarkeit zu gewährleisten, besitzen eine Reihe von Nachteilen. Der Einsatz von oberflächenaktiven Substanzen, Lösungsvermittlern und bestimmten Trägerstoffen, die eine besondere Oberfläche haben, z.B. porös sind, führt häufig zu Verabreichungsformen bei denen die Präparate unerwünscht gross sind. Zur Erleichterung des Schluckens werden solche Tabletten oder Kapseln häufig in spezifische Formen wie z.B. Elipsoide oder Längsformen überführt, was jedoch bei Präparaten mit einem Gewicht über 400 mg auch nicht mehr zu befriedigenden Ergebnissen führt. Auch das häufigere Einnehmen von kleineren Präparaten stellt keine befriedigende Lösung dar.

Ebenfalls bekannt ist eine Nifedipin enthaltende Tablette, die dadurch gekennzeichnet ist, dass der kristalline Wirkstoff eine bestimmte spezifische Oberfläche aufweist (DE-OS 3 033 919). Nach oraler Applikation der Tablette steigt die Plasmakonzentration an und hält sich für viele Stunden auf einem hohen Wert.

Es besteht nach wie vor ein Bedürfnis, für Dihydropyridine eine Formulierung bereitzustellen, die eine sehr schnelle Wirkstoffresorption aufweist. Bei der Applikation des Wirkstoffs als Tablette steigt die Plasmakonzentration aufgrund der Schwerlöslichkeit nur langsam an. Demzufolge ist ein schneller Wirkungseintritt nicht zu erzielen.

Die Applikation des Wirkstoffes in Kapselform, in deren Kern der Wirkstoff gelöst ist, führt gegenüber der Darreichungsform einer Tablette zu einem schnelleren Aufbau der Plasmakonzentration, jedoch ist in vielen Fällen ein noch schnellerer Wirkungseintritt wünschenswert.

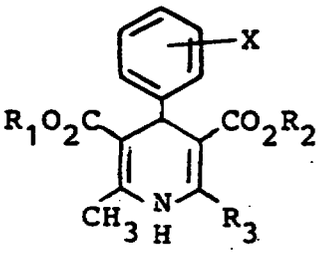
Darüber hinaus besteht ein Bedürfnis in der Medizin auch Tropfenformulierungen bereitzustellen, da vor allen Dingen ältere Patienten leichter zur Einnahme von Tropfen zu bewegen sind, als von Kapseln oder Tabletten.

Weiterhin können Tropfenformulierungen auch bewusstlosen Patienten ohne Komplikationen eingegeben werden. Ebenfalls kann der Wirkstoff durch Infusion dem Körper zugeführt werden.

Wie bereits eingangs geschildert, sind alle Dihydropyridine im wässrigen Medium schwer löslich. Beispielsweise beträgt für Nimodipin die Löslichkeit in Wasser 0,2 mg pro 100 ml.

Es wurde gefunden, dass bei Zugabe bestimmter Lösungsvermittler zu der Tropflösung in einer Konzentration von 20-60 Gewichtsprozent bezogen auf die Gesamtlösungsmenge, sich der sehr schwerlösliche Wirkstoff gut löst und auch in Lösung bleibt. Darüberhinaus wurde gefunden, dass bei einer Verdünnung der erfindungsgemässen Tropflösung mit wässrigen Medien eine solche Verdünnung je nach Verdünnungsgrad über einen längeren Zeitraum stabil und klar bleibt.

Die Erfindung betrifft somit Flüssigzubereitungen von Dihydropyridinen der Formel I



I

in der

R_1 C_1-C_4-Alkyl, gegebenenfalls substituiert durch C_1-C_3-Alkoxy,

R_2 C_1-C_{10}-Alkyl, gegebenenfalls substituiert durch C_1-C_3-Alkoxy, Trifluormethyl, N-Methyl-N-benzylamino,

R_3 C_1-C_4-Alkyl, Cyano, Hydroxymethyl und

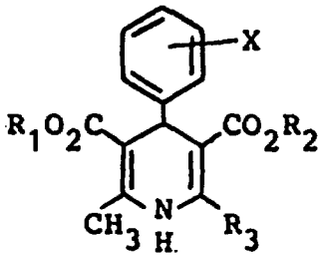
X 2- bzw. 3-Nitro, 2,3-Dichlor, 2,3 Ringglied bestehend aus =N-O-N=,

bedeuten,

die dadurch gekennzeichnet sind, dass sie aus den Dihydropyridinen in Mengen von 1 bis 5 Gewichtsprozent, bezogen auf 100 Gewichtsteile einer Lösung bestehend aus 20 bis 60 Gewichtsprozent, bevorzugt 30–50 Gewichtsprozent, eines Lösungsvermittlers aus der Gruppe Sorbitan-Monolaurat, Sorbitan-Monopalmitat, Sorbitan-Monostearat, Sorbitan-Monooleat, Sorbitan-Sesquiolat, Polyethylenglykol (20)-sorbitan-Monolaurat, Polyethylenglykol (4)-sorbitan-Monolaurat, Polyethylenglykol (20)-sorbitan-Monopalmitat, Polyethylenglykol (20)-sorbitan-Tristearat, Polyethylenglykol (20)-sorbitan-Monooleat, Polyethylenglykol (20)-sorbitan-Trioleat, Glycerin-Polyethylenglykoloxystearat mit ca. 35 Mol Ethylenoxid, Glycerin-Polyethylenglykoloxystearat mit ca. 45 Mol Ethylenoxid und Glycerin-Polyethylenglykoloxystearat mit ca. 60 Mol Ethylenoxid und 80 bis 40 Gewichtsprozent, bevorzugt 70–50 Gewichtsprozent eines Verdünnungsmittels aus der Gruppe Wasser, Ethanol, Glycerin 1,2-Propylenglykol, Polyethylenglykol 200, Polyethylenglykol 400 und Polyethylenglykol 600 und gegebenenfalls weiteren Hilfsstoffen bestehen.

Als Dihydropyridine seien bevorzugt die Verbindungen der folgenden Tabelle genannt:

Tabelle



Nr.	X	R¹	R²	R³	Generic
1	2-NO_2	CH_3	CH_3	CH_3	Nifedipin
2	3-NO_2	$nPrOCH_2CH_2$	$nPrOCH_2CH_2$	CH_3	Niludipin
3	3-NO_2	C_2H_5	CH_3	CH_3	Nitrendipin
4	2-NO_2	CH_3	$(CH_3)_2CHCH_2$	CH_3	Nisoldipin
5	3-NO_2	$CH(CH_3)_2$	$(CH_2)_2$-O-CH_3	CH_3	Nimodipin
6	3-NO_2	C_2H_5	$C_{10}H_{21}$(n)	CH_3	
7	2-Cl	CH_3	CH_2-CF_3	CH_3	
8	2-Cl	C_2H_5	CH_2-CF_3	CH_3	
9	3-NO_2	$CH(CH_3)_2$	n-PrO-CH_2CH_2	CH_3	
10	3-NO_2	CH_3	$C_6H_5CH_2N(CH_3)CH_2CH_2$	CH_3	Nicardipin
11	2,3-Cl_2	C_2H_5	CH_3	CH_3	Felodipin
12	2,3=N-O-N=	C_2H_5	C_2H_5	CH_3	
13	2,3=N-O-N=	CH_3	$CH(CH_3)_2$	CH_3	
14	3-NO_2	C_2H_5	C_2H_5	CH_2OH	
15	3-NO_2	CH_3	CH_3	CN	

n-Pr = n-Propyl

Bevorzugt genannt seien die Verbindungen der Nr. 1, 3, 4, 5 und 7.

Unter Lösungsvermittlern werden Stoffe verstanden, die in wässrigem Medium ungenügend lösliche Wirkstoffe, meistens unter Mizellbildung solubilisieren. Hierzu verwendet man nichtionogene Tenside. Für die erfindungsgemässen Tropflösungen eignen sich als Lösungsvermittler folgende Verbindungen:

Sorbitan-Monolaurat, Sorbitan-Monopalmitat, Sorbitan-Monostearat, Sorbitan-Monooleat, Sorbitan-Sesquioleat; Polyethylenglykol (20)-sorbitan-Monolaurat, Polyethylenglykol (4)-sorbitan-Monolaurat, Polyethylenglykol (20)-sorbitan-Monopalmitat, Polyethylenglykol (20)-sorbitan-Tristearat, Polyethylenglykol (20)-sorbitan-Monooleat, Polyethylenglykol (20)-sorbitan-Trioleat, insbesondere jedoch Glycerin-Polyethylenglykoloxystearat mit ca. 35 Mol Ethylenoxid, Glycerin-Polyethylenglykoloxystearat mit ca. 45 Mol Ethylenoxid und Glycerin-Polyethylenglykoloxystearat mit ca. 60 Mol Ethylenoxid.

Als Verdünnungsmittel in Verbindung mit den Lösungsvermittlern sind Wasser, Ethanol, Glycerin, 1,2-Propylenglykol, Polyethylenglykol 200, Polyethylenglykol 400 und Polyethylenglykol 600 brauchbar.

Zusätzlich können die Tropfen aromatisiert sein. In Betracht kommen beispielsweise:

Pfefferminzöl, Contramarum-Aroma, Zimt-Aroma, Boonekamp-Aroma, Orangen-Aroma oder Citronen-Aroma.

Süssmittel, wie beispielsweise Saccharin oder Saccharin-Natrium können ebenfalls zugefügt werden.

Da die Dihydropyridinderivate sehr lichtempfindlich sind, kann es sich als notwendig erweisen, dass den Tropflösungen als Lichtschutz und zwecks Stabilisierung bestimmte Farbstoffe zugesetzt werden müssen. Geeignete Farbstoffe können beispielsweise Apocarotenal, Canthaxanthin, Tartrazin (E 102), Amaranth (E 123), Erythrosin (E 127), insbesondere jedoch Gelborange S (E 110) sein. Die Konzentration des jeweiligen Farbstoffes beträgt 0,01–0,5 Gew.-%, vorzugsweise 0,1–0,4 Gew.-%, bezogen auf die Flüssigzubereitung.

Die Herstellung der Flüssigkeitszubereitungen kann dadurch geschehen, dass man den Lösungsvermittler erwärmt, beispielsweise auf Temperaturen von 30 bis 70°C, das Dihydropyridin, beispielsweise unter Rühren, darin löst, das Verdünnungsmittel hinzufügt und gegebenenfalls die übrigen Bestandteile zugibt.

Beispiel 1	
Nimodipin	40,000 g
Glycerin-Polyethylenglykol-oxystearat mit ca. 45 Mol Ethylenoxid	400,000 g
Ethanol	500,600 g
Beispiel 2	
Nimodipin	40,000 g
Glycerin-Polyethylenglykol-oxystearat mit ca. 45 Mol Ethylenoxid	400,000 g
Contramarum-Aroma	0,750 g
Ethanol	500,600 g
Beispiel 3	
Nimodipin	40,000 g
Glycerin-Polyethylenglykol-oxystearat mit ca. 35 Mol Ethylenoxid	435,000 g
Wasser entmineralisiert	50,000 g
Saccharin Natrium	9,000 g
Zimt-Aroma	0,500 g
Ethanol	529,200 g
Beispiel 4	
Nisoldipin	20,000 g
Glycerin-Polyethylenglykol-oxystearat mit ca. 60 Mol Ethylenoxid	300,000 g
Wasser entmineralisiert	100,000 g
Ethanol	533,700 g
Beispiel 5	
Nisoldipin	25,000 g
Polyethylenglykol -(20)-sorbitan-Monolaurat	360,000 g
Saccharin	5,000 g
Ethanol	700,000 g
Beispiel 6	
Nifedipin	40,000 g
Glycerin-Polyethylenglykol-oxystearat mit ca. 45 Mol Ethylenoxid	450,000 g
Polyethylenglykol 400	80,000 g
Wasser entmineralisiert	80,000 g
Boonekamp-Aroma	0,800 g
Ethanol	530,600 g
Beispiel 7	
Nifedipin	40,000 g
Glycerin-Polyethylenglykol-oxystearat mit ca. 45 Mol Ethylenoxid	420,000 g
Orangen-Aroma	20,000 g
Saccharin	9,000 g
Ethanol	600,200 g
Beispiel 8	
Nimodipin	20,000 g
Polyethylenglykol -(20)-sorbitan-Monolaurat	380,000 g
Polyethylenglykol 400	80,000 g
Ethanol	607,300 g
Beispiel 9	
4-(2-Chlorphenyl)-2,6-dimethyl-1,4-dihydropyridin-3-methylester-5-trifluorethylester	30,000 g
Glycerin-Polyethylenglykol-oxystearat mit ca. 35 Mol Ethylenoxid	400,000 g
Citronen-Aroma	10,000 g
Ethanol	619,600 g
Beispiel 10	
4-(2-Chlorphenyl)-2,6-dimethyl-1,4-dihydropyridin-3-methylester-5-trifluormethylester	40,000 g
Polyethylenglykol-(20)-sorbitan-Monopalmitat	500,000 g
1,2-Propylenglykol	200,000 g
Pfefferminzöl	1,000 g
Ethanol	518,000 g
Beispiel 11	
Nifedipin	20,000 g
Glycerin-Polyethylenglykol-oxystearat mit ca. 45 Mol Ethylenoxid	400,000 g
Orangen-Aroma	20,000 g
Gelborange S	4,000 g
Wasser entmineralisiert	100,000 g
Ethanol	509,700 g
Beispiel 12	
Nisoldipin	20,000 g
Glycerin-Polyethylenglykol-oxystearat mit ca. 45 Mol Ethylenoxid	420,000 g
Gelborange S	4,000 g

Wasser entmineralisiert	110,000 g
Ethanol	513,300 g

Die Flüssigzubereitung eignet sich aufgrund ihrer Eigenschaften zur Prophylaxe der akuten und chronischen ischämischen Herzkrankheit im weitesten Sinne, zur Therapie des Hochdruckes sowie zur Behandlung von cerebralen und peripheren Durchblutungsstörungen.

Im allgemeinen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, bei intravenöser Applikation Mengen von etwa 0,001 bis 10 mg/kg, vorzugsweise etwa 0,05 bis 5 mg/kg Körpergewicht an Dihydropyridin pro Tag zur Erzielung wirksamer Ergebnisse zu verabreichen, und bei oraler Applikation beträgt die Dosierung etwa 0,05 bis 20 mg/kg, vorzugsweise 0,5 bis 5 mg/kg Körpergewicht pro Tag.

Trotzdem kann es gegebenenfalls erforderlich sein, von den genannten Mengen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit vom Körpergewicht bzw. der Art des Applikationsweges, aber auch aufgrund der Tierart und dem individuellen Verhalten gegenüber dem Medikament bzw. dem Zeitpunkt bzw. Intervall, zu welchem die Verabreichung erfolgt. So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der vorgenannten Mindestmenge auszukommen, während in anderen Fällen die genannte obere Grenze überschritten werden muss. Im Falle der Applikation grösserer Mengen kann es empfehlenswert sein, diese in mehrere Einzelgaben über den Tag zu verteilen. Für die Applikation in der Humanmedizin ist der gleiche Dosierungsspielraum vorgesehen. Sinngemäss gelten hierbei auch die obigen Ausführungen.

Im Vergleich zu einer Kapsel ergibt die Applikation der Tropflösung eine schnellere Wirkstoffresorption und überraschenderweise höhere Blutspiegelwerte. Solche Tropfenformulierungen können auch bewusstlosen Patienten bei einem Vasospasmus nach Subarachnoidalblutung leicht per Schlundsonde ohne Komplikationen eingegeben werden.

Die schnellere Wirkstoffresorption und der höhere Blutspiegelwert sei am Beispiel Nimodipin anhand folgender Versuche erläutert:

6 freiwillige Testpersonen nehmen jeweils 60 mg Nimodipin mit 200 ml Wasser oral ein. Nach bestimmten Zeiträumen nach Einnahme werden die Blutspiegelwerte durch GLC ermittelt.

Nach Einnahme der erfindungsgemässen Zubereitung gemäss Beispiel 1 beträgt die höchste Blutplasmakonzentration von 115,5±78,3 µg/l nach 15 Minuten. Nach 24 Stunden liegt der entsprechende Wert unter der Nachweisgrenze von 2 µg/l. Der mittlere Flächenwert (AUC) der Kurve 1 beträgt 107,6±51,4 h.µg/l. Der mittlere Wert für die Bioverfügbarkeit wird berechnet zu 8,6+4,6%.

Die Fig. 1 zeigt den genauen Kurvenverlauf für die Lösung (-+-) und als Vergleich den der Kapsel (-0-).

Die zum Vergleich eingenommene Nimodipin-Kapsel liefert als Wert für die höchste Blutplasma-Konzentration 60,8±48,0 µg/l nach 30 Minuten. Nach 24 Stunden wiederum liegt der entsprechende Wert unter der Nachweisgrenze. Der mittlere Wert für die Bioverfügbarkeit wird errechnet zu 8,8±4,4%. Der mittlere Flächenwert (AUC) der Kurve 1 beträgt 91,6±35,8 h.µg/l.

Aus der Kurve sowie aus den Tabellenwerten kann der Wirkungsunterschied zwischen der erfindungsgemässen Flüssigzubereitung und der entsprechenden Kapsel leicht erkannt werden. Nach 15 Minuten beträgt die Blutkonzentration bei Einnahme der Kapsel 16,6±12,4 µg/l, während der entsprechende Wert der Flüssigkeitszubereitung 115,5±78,3 µg/l beträgt.

Tabelle 1

Blutkonzentration bei 6 Testpersonen nach oraler Einnahme von Flüssigzubereitung enthaltend 60 mg Nimodipin

	Zeit nach Einnahme (h)										$AUC_{0-\infty}$ (h. µg/l)	Bioverfügbarkeit %
	0,25	0,5	0,75	1,0	1,5	2,0	3,0	5,0	8,0	24,0		
1	20	36	22	14	10	7	2	<2	<2	<2	37,6	3,6
2	244	106	57	37	18	12	7	<2	<2	<2	150,1	8,6
3	157	66	43	29	14	11	9	<2	<2	<2	142,0	16,1
4	75	28	20	13	10	7	5	<2	<2	<2	63,2	6,4
5	93	107	59	46	24	19	11	7	<2	<2	162,7	8,5
6	80	55	36	22	17	11	9	3	<2	<2	89,7	-
$\bar{x}$	115,5	66,3	39,5	26,8	15,5	11,2	7,2	2,3	<2	<2	107,6	8,6
±s.d.	78,3	33,9	16,7	13,1	5,4	4,4	3,3	2,4	-	-	51,4	4,6

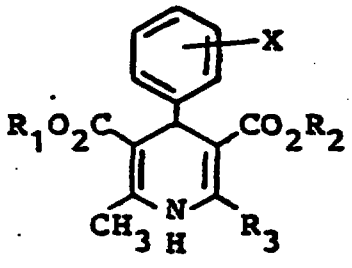
Tabelle 2

Blutkonzentration bei 6 Testpersonen nach oraler Einnahme von Kapsel enthaltend 60 mg Nimodipin (Vergleich)

	Zeit nach Einnahme (h)											$AUC_{0...}$ (h.µg/l)	Bioverfügbarkeit %
	0,25	0,5	0,75	1,0	1,5	2,0	3,0	4,0	5,0	8,0	24,0		
1	2	27	48	29	27	13	9	5	3	3	2	113,0	7,5
2	25	25	83	53	22	14	-	4	<2	<2	<2	89,2	12,7
3	35	134	36	19	10	8	3	2	<2	<2	<2	76,5	8,6
4	19	41	31	22	19	10	4	2	<2	<2	<2	54,9	5,5
5	12	109	78	60	34	24	11	7	6	3	<2	151,8	15,0
6	6	29	34	26	19	12	6	9	3	-	<2	64,2	3,3
$\bar{x}$	16,6	60,8	51,5	34,6	21,6	13,3	6,7	4,7	2,5	1,1	<2	91,6	8,8
±s.d.	12,4	48,0	23,1	17,4	7,9	5,6	3,5	2,6	2,1	1,3	-	35,8	4,4

Patentansprüche

1. Flüssigzubereitungen von Dihydropyridinen der Formel I



I

in der

R_1 C_1-C_4-Alkyl, gegebenenfalls substituiert durch C_2-C_3-Alkoxy,

R_2 C_1-C_{10}-Alkyl, gegebenenfalls substituiert durch C_1-C_3-Alkoxy, Trifluormethyl, N-Methyl-N-benzylamino,

R_3 C_1-C_4-Alkyl, Cyano, Hydroxymethyl und

X 2- bzw. 3-Nitro, 2,3-Dichlor, 2,3 Ringglied bestehend aus =N-O-N=,

bedeuten,

dadurch gekennzeichnet, dass sie aus den Dihydropyridinen in Mengen von 1 bis 5 Gewichtsprozent, bezogen auf 100 Gewichtsteile einer Lösung bestehend aus 20 bis 60 Gewichtsprozent eines Lösungsvermittlers aus der Gruppe Sorbitan-Monolaurat, Sorbitan-Monopalmitat, Sorbitan-Monostearat, Sorbitan-Monooleat, Sorbitan-Sesquiolat, Polyethylenglykol (20)-sorbitan-Monolaurat, Polyethylenglykol (4)-sorbitan-Monolaurat, Polyethylenglykol (20)-sorbitan-Monopalmitat, Polyethylenglykol (20)-sorbitan-Tristearat, Polyethylenglykol (20)-sorbitan-Monooleat, Polyethylenglykol (20)-sorbitan-Trioleat, Glycerin-Polyethylenglykoloxystearat mit ca. 35 Mol Ethylenoxid, Glycerin-Polyethylenglykoloxystearat mit ca. 45 Mol Ethylenoxid und Glycerin-Polyethylenglykoloxystearat mit ca. 60 Mol Ethylenoxid und 80 bis 40 Gewichtsprozent eines Verdünnungsmittels aus der Gruppe Wasser, Ethanol, Glycerin 1,2-Propylenglykol, Polyethylenglykol 200, Polyethylenglykol 400 und Polyethylenglykol 600 und gegebenenfalls weiteren Hilfsstoffen bestehen.

2. Flüssigzubereitungen gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass der Anteil des Lösungsvermittlers 30 bis 50 Gewichtsprozent und derjenige des Verdünnungsmittels 70 bis 50 Gewichtsprozent beträgt.

3. Flüssigzubereitung gemäss Anspruch 1 enthaltend ein Dihydropyridin der Formel I in der

X 2- oder 3-Nitro oder 2-Chlor,

R_1 Methyl, Ethyl, Propyloxyethyl, Isopropyl,

R_2 Methyl, Trifluormethyl, Propyloxyethyl, Isobutyl, Methoxyethyl und

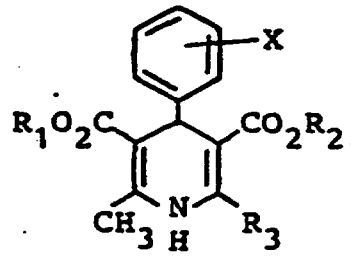
R_3 Methyl

darstellen.

4. Flüssigzubereitungen gemäss Ansprüchen 1-3 zur Bekämpfung von Erkrankungen.

5. Flüssigzubereitungen gemäss Ansprüchen 1-3 zur Bekämpfung der ischämischen Herzkrankheit, des Hochdrucks und Behandlung von cerebralen und peripheren Durchblutungsstörungen.

6. Verfahren zur Herstellung von Flüssigzubereitungen von Dihydropyridinen der Formel I



I

in der

R_1 C_1-C_4-Alkyl, gegebenenfalls substituiert durch C_2-C_3-Alkoxy,

R_2 C_1-C_{10}-Alkyl, gegebenenfalls substituiert durch C_1-C_3-Alkoxy, Trifluormethyl, N-Methyl-N-benzylamino,

R_3 C_1-C_4-Alkyl, Cyano, Hydroxymethyl und

X 2- bzw. 3-Nitro, 2,3-Dichlor, 2,3 Ringglied bestehend aus =N-O-N=,

bedeuten,

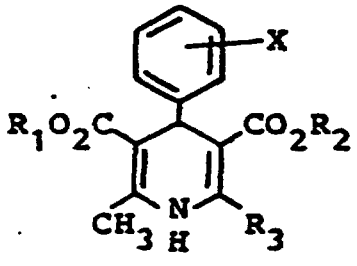
Tabelle 2

Blutkonzentration bei 6 Testpersonen nach oraler Einnahme von Kapsel enthaltend 60 mg Nimodipin (Vergleich)

	Zeit nach Einnahme (h)											AUC_0 . (h.µg/l)	Bioverfügbarkeit %
	0,25	0,5	0,75	1,0	1,5	2,0	3,0	4,0	5,0	8,0	24,0		
1	2	27	48	29	27	13	9	5	3	3	2	113,0	7,5
2	25	25	83	53	22	14	-	4	<2	<2	<2	89,2	12,7
3	35	134	36	19	10	8	3	2	<2	<2	<2	76,5	8,6
4	19	41	31	22	19	10	4	2	<2	<2	<2	54,9	5,5
5	12	109	78	60	34	24	11	7	6	3	<2	151,8	15,0
6	6	29	34	26	19	12	6	9	3	-	<2	64,2	3,3
x̄	16,6	60,8	51,5	34,6	21,6	13,3	6,7	4,7	2,5	1,1	<2	91,6	8,8
±s.d.	12,4	48,0	23,1	17,4	7,9	5,6	3,5	2,6	2,1	1,3	-	35,8	4,4

Patentansprüche

1. Flüssigzubereitungen von Dihydropyridinen der Formel I



I

in der

R_1 C_1-C_4-Alkyl, gegebenenfalls substituiert durch C_2-C_3-Alkoxy,

R_2 C_1-C_{10}-Alkyl, gegebenenfalls substituiert durch C_1-C_3-Alkoxy, Trifluormethyl, N-Methyl-N-benzylamino,

R_3 C_1-C_4-Alkyl, Cyano, Hydroxymethyl und

X 2- bzw. 3-Nitro, 2,3-Dichlor, 2,3 Ringglied bestehend aus =N-O-N=,

bedeuten,

dadurch gekennzeichnet, dass sie aus den Dihydropyridinen in Mengen von 1 bis 5 Gewichtsprozent, bezogen auf 100 Gewichtsteile einer Lösung bestehend aus 20 bis 60 Gewichtsprozent eines Lösungsvermittlers aus der Gruppe Sorbitan-Monolaurat, Sorbitan-Monopalmitat, Sorbitan-Monostearat, Sorbitan-Monooleat, Sorbitan-Sesquiolat, Polyethylenglykol (20)-sorbitan-Monolaurat, Polyethylenglykol (4)-sorbitan-Monolaurat, Polyethylenglykol (20)-sorbitan-Monopalmitat, Polyethylenglykol (20)-sorbitan-Tristearat, Polyethylenglykol (20)-sorbitan-Monooleat, Polyethylenglykol (20)-sorbitan-Trioleat, Glycerin-Polyethylenglykoloxystearat mit ca. 35 Mol Ethylenoxid, Glycerin-Polyethylenglykoloxystearat mit ca. 45 Mol Ethylenoxid und Glycerin-Polyethylenglykoloxystearat mit ca. 60 Mol Ethylenoxid und 80 bis 40 Gewichtsprozent eines Verdünnungsmittels aus der Gruppe Wasser, Ethanol, Glycerin 1,2-Propylenglykol, Polyethylenglykol 200, Polyethylenglykol 400 und Polyethylenglykol 600 und gegebenenfalls weiteren Hilfsstoffen bestehen.

2. Flüssigzubereitungen gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass der Anteil des Lösungsvermittlers 30 bis 50 Gewichtsprozent und derjenige des Verdünnungsmittels 70 bis 50 Gewichtsprozent beträgt.

3. Flüssigzubereitung gemäss Anspruch 1 enthaltend ein Dihydropyridin der Formel I in der

X 2- oder 3-Nitro oder 2-Chlor,

R_1 Methyl, Ethyl, Propyloxyethyl, Isopropyl,

R_2 Methyl, Trifluormethyl, Propyloxyethyl, Isobutyl, Methoxyethyl und

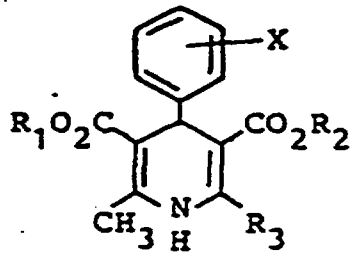
R_3 Methyl

darstellen.

4. Flüssigzubereitungen gemäss Ansprüchen 1–3 zur Bekämpfung von Erkrankungen.

5. Flüssigzubereitungen gemäss Ansprüchen 1–3 zur Bekämpfung der ischämischen Herzkrankheit, des Hochdrucks und Behandlung von cerebralen und peripheren Durchblutungsstörungen.

6. Verfahren zur Herstellung von Flüssigzubereitungen von Dihydropyridinen der Formel I



I

in der

R_1 C_1-C_4-Alkyl, gegebenenfalls substituiert durch C_2-C_3-Alkoxy,

R_2 C_1-C_{10}-Alkyl, gegebenenfalls substituiert durch C_1-C_3-Alkoxy, Trifluormethyl, N-Methyl-N-benzylamino,

R_3 C_1-C_4-Alkyl, Cyano, Hydroxymethyl und

X 2- bzw. 3-Nitro, 2,3-Dichlor, 2,3 Ringglied bestehend aus =N-O-N=,

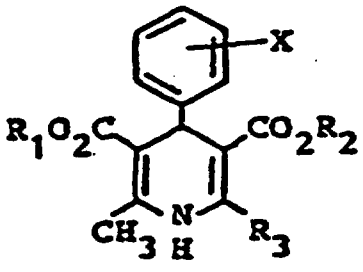
bedeuten,

* C L M S *

dadurch gekennzeichnet, dass man Dihydropyridine in Mengen von 1 bis 5 Gewichtsprozent bezogen auf 100 Gewichtsteile der fertigen Lösung, ggf. unter Erwärmung, in 20 bis 60 Gewichtsprozent eines Lösungsvermittlers aus der Gruppe Sorbitan-Monolaurat, Sorbitan-Monopalmitat, Sorbitan-Monostearat, Sorbitan-Monooleat, Sorbitan-Sesquiolat, Polyethylenglykol (20)-sorbitan-Monolaurat, Polyethylenglykol (4)-sorbitan-Monolaurat, Polyethylenglykol (2)-sorbitan-Monopalmitat, Polyethylenglykol (20)-sorbitan-Tristearat, Polyethylenglykol (20)-sorbitan-Monooleat, Polyethylenglykol (20)-sorbitan-Trioleat, Glycerin-Polyethylenglykoloxystearat mit ca. 35 Mol Ethylenoxid, Glycerin-Polyethylenglykoloxystearat mit ca. 45 Mol Ethylenoxid und Glycerin-Polyethylenglykoloxystearat mit ca. 60 Mol Ethylenoxid auflöst und dann 80 bis 40 Gewichtsprozent eines Verdünnungsmittels aus der Gruppe Wasser, Ethanol, Glycerin 1,2-Propylenglykol, Polyethylenglykol 200, Polyethylenglykol 400 und Polyethylenglykol 600 hinzufügt und ggf. übrige Hilfsstoffe zugibt, wobei sich die Gewichtsprozente des Lösungsvermittlers und des Verdünnungsmittels auf das Gesamtgewicht dieser beiden Bestandteile beziehen.

Claims

1. Liquid formulations of dihydropyridines of the formula I



I

in which

R_1 denotes C_1-C_4-alkyl, optionally substituted by C_2-C_3-alkoxy,

R_2 denotes C_1-C_{10}-alkyl, optionally substituted by C_1-C_3-alkoxy, trifluoromethyl or N-methyl-N-benzylamino,

R_3 denotes C_1-C_4-alkyl, cyano or hydroxymethyl and

X denotes 2- or 3-nitro, 2,3-dichloro or a 2,3-ring member consisting of =N-O-N=,

characterised in that they consist of the dihydropyridines in quantities of 1 to 5 per cent by weight, based on 100 parts by weight of a solution consisting of 20 to 60 per cent by weight of a solubilising agent from the group comprising sorbitan monolaurate, sorbitan monopalmitate, sorbitan monostearate, sorbitan monooleate, sorbitan sesquiolate, polyethylene glycol (20)-sorbitan monolaurate, polyethylene glycol (4)-sorbitan monolaurate, polyethylene glycol (20)-sorbitan monopalmitate, polyethylene glycol (20)-sorbitan tristearate, polyethylene glycol (20)-sorbitan monooleate, polyethylene glycol (20)-sorbitan trioleate, glycerol polyethylene glycol oxystearate prepared with about 35 mols of ethylene oxide, glycerol polyethylene glycol oxystearate prepared with about 45 mols of ethylene oxide and glycerol polyethylene glycol oxystearate prepared with about 60 mols of ethylene oxide and 80 to 40 per cent by weight of a diluent from the group comprising water, ethanol, glycerol 1,2-propylene glycol, polyethylene glycol 200, polyethylene glycol 400 und polyethylene glycol 600 and optionally other auxiliaries.

2. Liquid formulations according to Claim 1, characterised in that the content of the solubilising agent is 30 to 50 per cent by weight and that of the diluent is 70 to 50 per cent by weight.

3. Liquid formulation according to Claim 1, containing a dihydropyridine of the formula I in which

X represents 2- or 3-nitro or 2-chloro,

R_1 represents methyl, ethyl, propyloxyethyl or isopropyl,

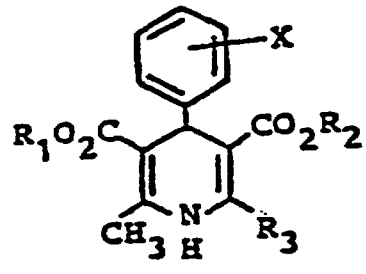
R_2 represents methyl, trifluoromethyl, propyloxyethyl, isobutyl or methoxyethyl and

R_3 represents methyl.

4. Liquid formulations according to Claims 1-3 for combating diseases.

5. Liquid formulations according to Claims 1-3 for combating ischaemic heart disease or high blood pressure and for treating disorders in cerebral and peripheral blood flow.

6. Process for the preparation of liquid formulations of dihydropyridines of the formula I



I

in which

R_1 denotes C_1-C_4-alkyl, optionally substituted by C_2-C_3-alkoxy,

R_2 denotes C_1-C_{10}-alkyl, optionally substituted by C_1-C_3-alkoxy, trifluoromethyl or N-methyl-N-benzylamino,

R_3 denotes C_1-C_4-alkyl, cyano or hydroxymethyl and

X denotes 2- or 3-nitro, 2,3-dichloro or a 2,3-ring member consisting of =N-O-N=,

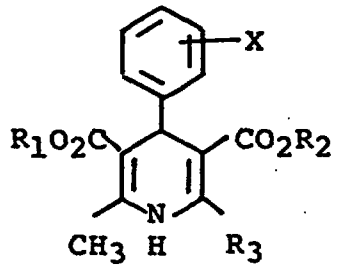
characterised in that dihydropyridines are dissolved, in quantities of 1 to 5 per cent by weight, based on 100 parts by weight of the finished solution, optionally with heating, in 20 to 60 per cent by weight of a solubilising agent from the group comprising sorbitan monolaurate, sorbitan monopalmitate, sorbitan monostearate, sorbitan monooleate, sorbitan sesquiolate, polyethylene glycol (20)-sorbitan monolaurate, polyethylene glycol (4)-sorbitan monolaurate, polyethylene glycol

* C L M S *

(2)-sorbitan monopalmitate, polyethylene glycol (20)-sorbitan tristearate, polyethylene glycol (20)-sorbitan monooleate, polyethylene glycol (20)-sorbitan trioleate, glycerol polyethylene glycol oxystearate prepared with about 35 mols of ethylene oxide, glycerol polyethylene glycol oxystearate prepared with about 45 mols of ethylene oxide and glycerol polyethylene glycol oxystearate prepared with about 60 mols of ethylene oxide, and then 80 to 40 per cent of a diluent from the group comprising water, ethanol, glycerol 1,2-propylene glycol, polyethylene glycol 200, polyethylene glycol 400 and polyethylene glycol 600 and added and, if appropriate, the remaining auxiliaries are added, the percentages by weight of the solubilising agent and of the diluent being based on the total weight of these two constituents.

Revendications

1. Préparations liquides de dihydropyridines de formule I:



I

dans laquelle

R^1 est un alcoyle en C_1-C_4, éventuellement substitué par un alcoxy en C_2-C_3,

R^2 un alcoyle en C_1-C_{10}, éventuellement substitué par un alcoxy en C_1-C_3, trifluorométhyle, N-méthyle-N-benzylamino,

R^3 un alcoyle en C_1-C_4, cyano, hydroxyméthyle et

X un 2- ou 3-nitro, 2,3-dichloro, un chaînon nucléaire 2,3 consistant en =N-O-N=,

caractérisées en ce qu'elles consistent en les dihydropyridines en des quantités de 1 à 5% en poids, par rapport à 100 parties en poids d'une solution consistant en 20 à 60% en poids d'un promoteur de dissolution du groupe du monolaurate de sorbitan, monopalmitate de sorbitan, monostéarate de sorbitan, mono-oléate de sorbitan, sesqui-oléate de sorbitan, monolaurate de polyéthylène glycol (20)-sorbitan, monolaurate de polyéthylène glycol (4)-sorbitan, monopalmitate de polyéthylène glycol (20)-sorbitan, tristéarate de polyéthylène glycol (20)-sorbitan, mono-oléate de polyéthylène glycol (20)-sorbitan, trioléate de polyéthylène glycol (20)-sorbitan, oxystéarate de glycérine-polyéthylène glycol à environ 35 moles d'oxyde d'éthylène, oxystéarate de glycérine-polyéthylène glycol à environ 45 moles d'oxyde d'éthylène et oxystéarate de glycérine-polyéthylène glycol à environ 60 moles d'oxyde d'éthylène, et en 80 à 40% en poids d'un diluant du groupe de l'eau, éthanol, glycérine, 1,2-propylène glycol, polyéthylène glycol 200, polyéthylène glycol 400 et polyéthylène glycol 600 et éventuellement en d'autres substances auxiliaires.

2. Préparations liquides selon la revendication 1, caractérisées en ce que la proportion de promoteur de dissolution est de 30 à 50% en poids et celle du diluant de 70 à 50% en poids.

3. Préparation liquide selon la revendication 1 contenant une dihydropyridine de formule I dans laquelle

X est 2- ou 3-nitro ou 2-chloro,

R^1 méthyle, éthyle, propyloxyéthyle, isopropyle

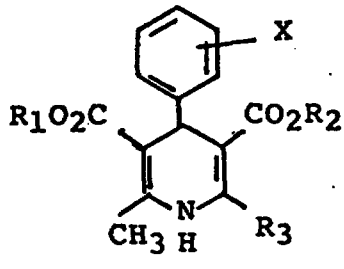
R^2 méthyle, trifluorométhyle, propyloxyéthyle, isobutyle, méthoxyéthyle et

R^3 méthyle.

4. Préparations liquides selon les revendications 1 à 3 pour combattre les maladies.

5. Préparations liquides selon les revendications 1 à 3 pour combattre la maladie cardiaque ischémique, l'hypertension et pour le traitement de dérangements de l'irrigation sanguine cérébrale et périphérique.

6. Procédé de fabrication de préparations liquides de dihydropyridines de formule I:



I

dans laquelle

R^1 représente un alcoyle en C_1-C_4, éventuellement substitué par un alcoxy en C_2-C_3,

R^2 un alcoyle en C_1-C_{10}, éventuellement substitué par un alcoxy en C_1-C_3, trifluorométhyle, N-méthyl-N-benzylamino,

R^3 alcoyle en C_1-C_4, cyano, hydroxyméthyle et

X 2- ou 3-nitro, 2,3-dichloro-, chaînon nucléaire 2,3 consistant en =N-O-N=,

caractérisé en ce qu'on dissout les dihydropyridines en des quantités de 1 à 5% en poids, pour 100 parties en poids de la solution terminée, éventuellement avec chauffage, dans 20 à 60% en poids d'un promoteur de dissolution du groupe du monolaurate de sorbitan, monopalmitate de sorbitan, monostéarate de sorbitan, mono-oléate de sorbitan, sesqui-oléate de sorbitan, monolaurate de polyéthylène glycol (20)-sorbitan, monolaurate de polyéthylène glycol (4)-sorbitan, monopalmitate de polyéthylène glycol (2)-sorbitan, tristéarate de polyéthylène glycol (20)-sorbitan, mono-oléate de polyéthylène glycol (20)-sorbitan, tri-oléate de polyéthylène glycol (20)-sorbitan, oxystéarate de glycérine-polyéthylène glycol à environ 35 moles d'oxyde d'éthylène, oxystéarate de glycérine-polyéthylène glycol à environ 45 moles d'oxyde d'éthylène et oxystéarate de gly-

* C L M S *

cérine-polyéthylène glycol à environ 60 moles d'oxyde d'éthylène, puis en ce qu'on ajoute 80 à 40% en poids d'un diluant du groupe de l'eau, éthanol, glycérine, 1,2-propylène glycol, polyéthylène glycol 200, polyéthylène glycol 400 et polyéthylène glycol 600 et on ajoute éventuellement d'autres substances auxiliaires, en l'occurence les pourcentages en poids du promoteur de dissolution et du diluant se rapportant au poids total de ces deux constituants.