



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT  
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

① CH 667 203 A5

⑤ Int. Cl.<sup>4</sup>: A 61 K 31/44

**Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein**  
Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

⑫ PATENTSCHRIFT A5

⑲ Gesuchsnummer: 4545/86

⑦③ Inhaber:  
Bayer Aktiengesellschaft, Leverkusen (DE)

⑳ Anmeldungsdatum: 12.11.1986

③① Priorität(en): 18.12.1985 DE 3544692

⑦② Erfinder:  
Hegasy, Ahmed, Dr., Leverkusen 1 (DE)  
Rämsch, Klaus-Dieter, Dr., Wuppertal 21 (DE)

⑳ Patent erteilt: 30.09.1988

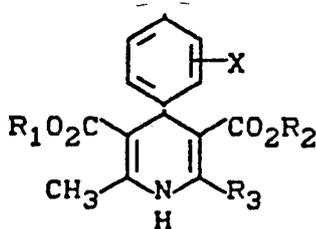
④⑤ Patentschrift  
veröffentlicht: 30.09.1988

⑦④ Vertreter:  
E. Blum & Co., Zürich

⑤④ Dihydropyridinspray und Verfahren zu seiner Herstellung.

⑤⑦ Die sprühbaren Flüssigzubereitungen von Dihydropyridinen der allgemeinen Formel (I)

100 Volumenteile Flüssigzubereitung.  
Die Verbindungen der Formel (I) besitzen kreislaufbeeinflussende Eigenschaften.

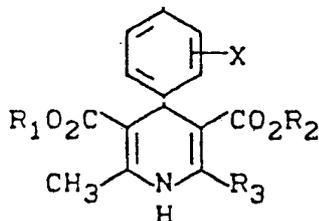


in welcher die Substituenten in Anspruch 1 definiert sind, enthalten

- a) 0,2 bis 5 Gew.-Teile Dihydropyridine pro 100 Volumenteile Flüssigzubereitung,
- b) 10 bis 40 Gew.-Teile Polyethylenglykol mit einem mittleren Molekulargewicht von 200 bis 600 pro 100 Volumenteile Flüssigzubereitung,
- c) 25 bis 60 Gew.-Teile Ethylalkohol pro 100 Volumenteile Flüssigzubereitung, und
- d) 3 bis 15 Gew.-Teile Polyvinylpyrrolidon mit einem mittleren Molekulargewicht von 12000 bis 30000 pro

## PATENTANSPRÜCHE

1. Sprühbare Flüssigzubereitungen von Dihydropyridinen der allgemeinen Formel (I)



in welcher

R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> voneinander verschieden sind und jeweils für Alkyl mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen, gegebenenfalls substituiert durch Alkoxy mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, Trifluormethyl, Halogen oder N-Methyl-N-benzylamino stehen,

R<sup>3</sup> für Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Cyano oder Hydroxymethyl steht und

X für eine Nitrogruppe, ein oder zwei Chlorgruppen oder das Ringglied =N-O-N= steht, dadurch gekennzeichnet, dass sie

a) 0,2 bis 5 Gew.-Teile Dihydropyridine pro 100 Volumenteile Flüssigzubereitung,

b) 10 bis 40 Gew.-Teile Polyethylenglykol mit einem mittleren Molekulargewicht von 200 bis 600 pro 100 Volumenteile Flüssigzubereitung,

c) 25 bis 60 Gew.-Teile Ethylalkohol pro 100 Volumenteile Flüssigzubereitung, und

d) 3 bis 15 Gew.-Teile Polyvinylpyrrolidon mit einem mittleren Molekulargewicht von 12 000 bis 30 000 pro 100 Volumenteile Flüssigzubereitung enthalten.

2. Sprühbare Flüssigzubereitungen gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass sie zusätzlich

e) noch weitere inerte Hilfsstoffe wie 2 bis 25 Gew.-Teile Glycerin oder Wasser oder Gemische davon, lichtschützende, gut verträgliche Farbstoffe wie  $\beta$ -Carotin (E160a) oder Gelborange S (E110) sowie geringe Mengen an Geschmacksverbesserern wie Süsstoffe, etherische Öle oder Aromen, enthalten.

3. Sprühbare Flüssigzubereitungen gemäss einem der Ansprüche 1 bis 2, dadurch gekennzeichnet, dass die Alkylgruppe in den Resten R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> 1 bis 4 Kohlenstoffatome aufweist.

4. Sprühbare Flüssigzubereitungen gemäss einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass sie

a) 0,5 bis 4 Gew.-Teile Dihydropyridin,

b) 15 bis 30 Gew.-Teile Polyethylenglykol des mittleren Molekulargewichtes 400,

c) 30 bis 50 Gew.-Teile Ethylalkohol,

d) 4 bis 10 Gew.-Teile Polyvinylpyrrolidon und gegebenenfalls

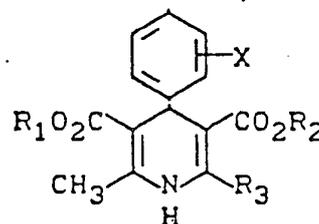
e) 5 bis 18 Gew.-Teile Glycerin oder Wasser oder ein Gemisch von Glycerin und Wasser enthalten.

5. Sprühbare Flüssigzubereitungen gemäss einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass sie ein Dihydropyridin aus der Gruppe Niludipin, Nitrendipin, Nisoldipin, Nimodipin oder Felodipin enthalten.

6. Sprühbare Flüssigzubereitungen gemäss einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass sie 0,01 bis 0,5 Gew.-Teile eines lichtschützenden Farbstoffs und gegebenenfalls 0,01 bis 0,5 Gew.-Teile eines Geschmacksverbessers enthalten.

7. Sprühbare Flüssigzubereitungen gemäss einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass sie 0,5 bis 4 Gew.-Teile Nisoldipin oder Nimodipin enthalten.

8. Verfahren zur Herstellung von sprühbaren Flüssigzubereitungen von Dihydropyridinen der allgemeinen Formel (I)



in welcher

R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> voneinander verschieden sind und jeweils für Alkyl mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen, gegebenenfalls substituiert durch Alkoxy mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, Trifluormethyl, Halogen oder N-Methyl-N-benzylamino stehen,

R<sup>3</sup> für Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Cyano oder Hydroxymethyl steht und

X für eine Nitrogruppe, ein oder zwei Chlorgruppen oder das Ringglied =N-O-N= steht,

dadurch gekennzeichnet, dass man 0,2 bis 5 Gew.-Teile des Dihydropyridins in 10 bis 40 Gew.-Teilen eines Polyethylenglykols mit einem mittleren Molekulargewicht von 200 bis 600 und 25 bis 60 Gew.-Teilen Ethanol löst und anschliessend 3 bis 15 Gew.-Teile eines Polyvinylpyrrolidons mit einem mittleren Molekulargewicht von 12 000 bis 30 000 zugibt, anschliessend den pH-Wert der Lösung auf 6,5 bis 7,5 einstellt.

9. Verfahren gemäss Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass man zusätzlich noch weitere Hilfsstoffe wie 2 bis 25 Gew.-Teile Glycerin, Wasser oder Gemische davon, pharmazeutisch unbedenkliche Lichtschutzmittel und Geschmacksverbesserer zugibt.

10. Verfahren gemäss einem der Ansprüche 8 bis 9, dadurch gekennzeichnet, dass die Alkylgruppe in den Resten R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> 1 bis 4 Kohlenstoffatome aufweist.

## BESCHREIBUNG

Die Erfindung betrifft sprühbare, flüssige Zubereitungen von Dihydropyridinen und Verfahren zu ihrer Herstellung.

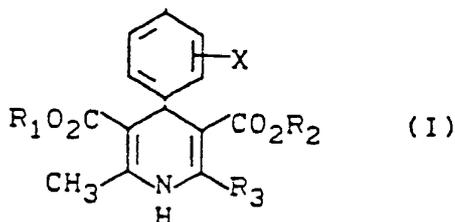
Die erfindungsgemäss verwendbaren Dihydropyridine und ihre starken kreislaufbeeinflussenden Wirkungen sind weitgehend bekannt (vgl. Brit. Patent Nr. 1 173 862 und Brit. Patent Nr. 1 358 951). Es ist ebenso bekannt, dass diese Dihydropyridine nur eine sehr geringe Löslichkeit besitzen, die z. B. für Nifedipin nur etwa 6 bis 10 mg/l Wasser beträgt. Aufgrund dieser schweren Löslichkeit und insbesondere ihrer hohen Lichtempfindlichkeit treten bei ihrer galenischen Verarbeitung eine Reihe von Schwierigkeiten auf. Die Lichtempfindlichkeit einiger Nitrophenyl substituiertes Dihydropyridine ist insbesondere in gelöster Form so hoch, dass bei Einwirkung von Tageslicht bereits nach wenigen Minuten der Wirkstoff vollständig zu nichtwirkenden Zersetzungsprodukten umgewandelt wird.

Für einige Dihydropyridine sind bereits flüssige Zubereitungsformen bekannt, die sich jedoch nicht zur Verwendung als Spray eignen. In dem US-Patent Nr. 3 784 684 werden z. B. Weichgelatine-Kapseln mit flüssiger Füllung beschrieben. Diese Nifedipin-Lösungen sind jedoch nicht zum Versprühen geeignet, da sie eine hohe Viskosität besitzen und die Düsen der Sprühvorrichtung verstopfen können. In der

DE-OS 3 307 422 werden ebenfalls Lösungen von Dihydropyridinen beschrieben, die Verdünnungsmittel und Lösungsvermittler enthalten. Diese Flüssigformulierungen sind jedoch als Mundspray ungeeignet, da sie Schleimhautreizungen im Rachenbereich verursachen und zu Hustenanfällen und Atembeschwerden führen. In den deutschen Offenlegungsschriften Nr. 3 315 805 und 3 339 236 werden ebenfalls flüssige Dihydropyridinzubereitungen in Form von Emulsionen beschrieben. Diese Emulsionen sind ebenfalls als Spray nicht geeignet und zeigen keine ausreichend schnelle Wirkung, wenn sie mit den Schleimhäuten des Rachens und des Respirationssystems in Berührung kommen.

Alle bisherigen Versuche, die schlechte Löslichkeit von Dihydropyridinen durch bestimmte Massnahmen zu kompensieren und gleichzeitig eine schnell wirkende und gut verträgliche Zubereitungsform zur Verfügung zu stellen, haben bisher nicht zu befriedigenden Ergebnissen geführt. Es besteht somit ein Bedürfnis für die hoch wirksamen Dihydropyridine eine gut verträgliche Formulierung zur Verfügung zu stellen, die einen möglichst schnellen Wirkungseintritt, eine hohe Bioverfügbarkeit und eine einfache Anwendung gewährleistet. Im Vergleich zu den bisher bekannten Weichgelatinekapiteln mit Nifedipin ist in vielen Fällen ein noch schnellerer Wirkungseintritt wünschenswert. Die bekannten Nifedipin enthaltenden Tropfenformulierungen sind in ihrer Handhabung und in ihrer Dosierungsgenauigkeit den erfindungsgemässen Sprayformulierungen unterlegen.

Die Erfindung betrifft sprühbare Flüssigzubereitungen von Dihydropyridinen der allgemeinen Formel (I)



in welcher

$R^1$  und  $R^2$  voneinander verschieden sind und jeweils für Alkyl mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen, insbesondere 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, gegebenenfalls substituiert durch Alkoxy mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, Trifluormethyl, Halogen oder N-Methyl-N-benzylamino stehen,

$R^3$  für Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Cyano oder Hydroxymethyl steht und

X für eine Nitrogruppe, ein oder zwei Chlorgruppen oder das Ringglied =N-O-N= steht, dadurch gekennzeichnet, dass sie

a) 0,2 bis 5 Gew.-Teile Dihydropyridine pro 100 Volumenteile Flüssigzubereitung,

b) 10 bis 40 Gew.-Teile Polyethylenglykol mit einem mittleren Molekulargewicht von 200 bis 600 pro 100 Volumenteile Flüssigzubereitung,

c) 25 bis 60 Gew.-Teile Ethylalkohol pro 100 Volumenteile Flüssigzubereitung,

d) 3 bis 15 Gew.-Teile Polyvinylpyrrolidon mit einem mittleren Molekulargewicht von 12 000 bis 30 000 pro 100 Volumenteile Flüssigzubereitung,

e) gegebenenfalls noch weitere inerte Hilfsstoffe wie 2 bis 25 Gew.-Teile Glycerin oder Wasser oder Gemische davon, lichtschtzende, gut verträgliche Farbstoffe wie  $\beta$ -Carotin (E160a) oder Gelborange S (E110) sowie geringe Mengen an Geschmacksverbesserern wie Süsstoffe, etherische Öle oder Aromen, enthalten.

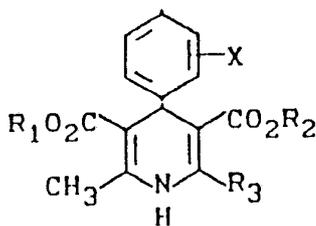
Als Gewichtsteile gelten Gramm oder Kilogramm welche den Volumenteilen Milliliter oder Liter entsprechen.

Diese erfindungsgemässen sprühbaren Flüssigzubereitungen stellen einfach zu handhabende, sicher funktionierende, schnell wirksame, gut resorbierbare und gut verträgliche Darreichungsformen dar. Ein besonderer Vorteil ist ihre gute lokale Verträglichkeit an der Rachenschleimhaut.

Als Dihydropyridine seien bevorzugt die Verbindungen der folgenden Tabelle genannt:

40

Tabelle



Nr.	X	$R^1$	$R^2$	$R^3$	Generic
1	3-NO <sub>2</sub>	nPrOCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	nPrOCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	Niludipin
2	3-NO <sub>2</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	Nitrendipin
3	2-NO <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	Nisoldipin
4	3-NO <sub>2</sub>	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -O-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	Nimodipin
5	3-NO <sub>2</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>10</sub> H <sub>21</sub> (n)	CH <sub>3</sub>	
6	2-Cl	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> -CF <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	
7	2-Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>2</sub> -CF <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	
8	3-NO <sub>2</sub>	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	n-PrO-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	
9	3-NO <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	Nicardipin
10	2,3-Cl <sub>2</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	Felodipin
11	2,3=N-O-N=	CH <sub>3</sub>	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	

n-Pr = n-Propyl

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

Eine bevorzugte Ausführungsform sind Flüssigzubereitungen, die

- a) 0,5 bis 4 Gew.-Teile Dihydropyridin,
- b) 15 bis 30 Gew.-Teile Polyethylenglykol des mittleren Molekulargewichtes 400,
- c) 30 bis 50 Gew.-Teile Ethylalkohol,
- d) 4 bis 10 Gew.-Teile Polyvinylpyrrolidon und gegebenenfalls
- e) 5 bis 18 Gew.-Teile Glycerin oder Wasser oder ein Gemisch von Glycerin und Wasser

enthalten.

Als lichtschützende Farbstoffe seien vorzugsweise genannt:

$\beta$ -Carotin (E160a) sowie seine wasserlöslichen Dispersionen.

Gelborange S (E110) und/oder  
Chinolingelb (E102).

Ihre Konzentration beträgt jeweils 0,01 bis 0,5 Gew.-Teile, vorzugsweise 0,1 bis 0,4 Gew.-Teile, bezogen auf das Volumen der Flüssigzubereitung.

Als Geschmackskorrigentien seien vorzugsweise genannt: Süsstoffe wie Saccharinnatrium oder Natriumcyclamat, sowie ätherische Öle, wie Pfefferminzöl.

Sie werden bevorzugt in Mengen von 0,01 bis 0,5 Gew.-Teilen eingesetzt.

Die Herstellung der erfindungsgemässen Spraylösung erfolgt, indem man 0,2 bis 5 Gew.-Teile des Dihydropyridins in 10 bis 40 Gew.-Teilen des Polyethylenglykols und 25 bis 60 Gew.-Teile des Ethanol löst und anschliessend 3 bis 15 Gew.-Teile des Polyvinylpyrrolidons sowie gegebenenfalls weitere Hilfsstoffe zugibt und anschliessend den pH-Wert der Lösung auf ca. 6,5 bis 7,5 einstellt. Alternativ kann Polyvinylpyrrolidon in einem Anteil des Wassers gelöst und diese Lösung zur Dihydropyridinlösung zugegeben werden. Die erhaltene Lösung wird in Flaschen abgefüllt, die vorzugsweise mit einem Pump-Dosier-Spray-Aufsatz versehen sind.

Das Kolbenvolumen des Pump-Dosier-Spray-Aufsatzes ist variabel und beträgt vorzugsweise 0,1 bis 0,5 ml, so dass entsprechende Dihydropyridine in Dosierungen von 0,2 bis 25 mg pro Einzelhub appliziert werden kann.

#### Ausführungsbeispiele

##### Beispiel 1

28 g Nimodipin werden gelöst in einer Mischung aus 450 g Ethanol und 300 g Polyethylenglykol 400. Getrennt werden 75 g Polyvinylpyrrolidon und 4 g Gelborange S in 115 g Wasser gelöst und zur Nimodipinlösung zugegeben. Die erhaltene Lösung wird in Flaschen abgefüllt, die mit einem Pump-Dosierspray-Aufsatz mit einem Kolbenvolumen von 0,18 ml versehen sind. Pro Hub erhält man ein Mundspray mit 5 mg Nimodipin.

4

##### Beispiel 2

20 g Nimodipin werden in 450 g Ethanol und 250 g PEG 400 gelöst. Getrennt werden 70 g PVP 25 und 2 g Saccharinnatrium in 121 g Wasser gelöst und dann zur Nimodipinlösung zugegeben. Dann gibt man 50 g Glycerin wasserfrei und 2 g Pfefferminzöl zu. Mit Natronlauge wird der pH-Wert der Lösung auf ca. 7 eingestellt. Die Lösung wird filtriert und abgefüllt in Behältnisse mit einem Pump-Dosierspray-Aufsatz mit einem Hubvolumen von 0,25 ml. Pro Hub werden 5 mg Nimodipin verabreicht.

##### Beispiel 3

Analog Beispiel 2 wird eine Lösung hergestellt, die zusätzlich 0,001%  $\beta$ -Carotin enthält.

15

##### Beispiel 4

Analog Beispiel 2 wird eine Lösung hergestellt, die zusätzlich 0,4% Gelborange S enthält.

##### Beispiel 5

8 g Nisoldipin werden in eine Mischung aus 450 g Ethanol und 250 g PEG 400 gelöst. Es werden getrennt 56 g PVP 25 und 2 g Saccharinnatrium in 132 g Wasser gelöst und zur Nisoldipinlösung zugegeben.

Dann gibt man 50 g Glycerin und 2 g Pfefferminzöl dazu. Mit Natronlauge wird der pH-Wert auf ca. 7 eingestellt. Nach Filtration wird die Lösung abgefüllt in Behältnisse mit Pump-Dosierspray-Aufsatz mit einem Volumen von 0,125 ml. 1 Hub ergibt 1 mg Nisoldipin.

20

##### Beispiel 6

Die Lösung analog Beispiel 5 wird abgefüllt in Behältnisse mit Pump-Dosierspray-Aufsatz von einem Hubvolumen von 0,25 ml. 1 Hub dieser Arzneiform ergibt 2 mg Nisoldipin.

25

##### Beispiel 7

16 g Nitrendipin werden in eine Mischung aus 480 g Ethanol, 200 g PEG 600, 64 g Polyvinylpyrrolidon der Molekulargewichte 25 000 gelöst. Zur Lösung gibt man 100 g einer 70%igen wässrigen Sorbit-Lösung sowie 96 g Wasser. Die Lösung wird abgefüllt in Behältnisse mit Pump-Dosierspray-Aufsatz mit einem Hubvolumen von 0,25 ml. Pro Hub wird dem Patient 4 mg Nitrendipin verabreicht.

30

##### Beispiel 8

Analog Beispiel 2 werden 40 g Nimodipin in 500 g Ethanol und 200 g PEG 400 gelöst. Getrennt werden 80 g PVP 25 in 83 g Wasser gelöst und dann zur Nimodipinlösung zugegeben. Dann gibt man 40 g Glycerin wasserfrei und 2 g Pfefferminzöl zu. Die Lösung wird filtriert und abgefüllt. Mit einem Hubvolumen von 0,25 ml werden jeweils 10 mg Nimodipin appliziert.

35

40

45