

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
6. März 2003 (06.03.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
**WO 03/017975 A2**

- (51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: **A61K 9/08**, (81) Bestimmungsstaaten (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP02/09776
- (22) Internationales Anmeldedatum:  
2. September 2002 (02.09.2002)
- (25) Einreichungssprache: Deutsch
- (26) Veröffentlichungssprache: Deutsch
- (30) Angaben zur Priorität:  
101 42 416.7 31. August 2001 (31.08.2001) DE
- (71) Anmelder (*für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US*): **MOLECULAR AND CLINICAL DRUG RESEARCH** [DE/DE]; Heeresstrasse 49, 66822 Lebach (DE).
- (72) Erfinder; und
- (75) Erfinder/Anmelder (*nur für US*): **ECKERT, Ralph, E.** [DE/DE]; Mühlstrasse 48, 66424 Homburg (DE).
- (74) Anwalt: **SCHNEIDERS & BEHRENDT**; Postfach 10 23 65, 44723 Bochum (DE).
- (84) Bestimmungsstaaten (*regional*): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

**Veröffentlicht:**

— ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.



**WO 03/017975 A2**

(54) Title: METHOD FOR PRODUCING SOLUTIONS

(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON LÖSUNGEN

(57) Abstract: The invention relates to methods for producing aqueous solutions of water-insoluble substances by dissolving at least one pure substance in at least one water-miscible solubilizer and diluting in water the solution so-produced by adding water and/or an aqueous buffer solution.

(57) Zusammenfassung: Verfahren zur Herstellung wässriger Lösungen wasserunlöslicher Substanzen durch Lösung mindestens einer Reinsubstanz in mindestens einem mit Wasser lösbarem Lösungsvermittler und wässriger Verdünnung der so hergestellten Lösung durch Zugabe von Wasser und/oder einer wässrigen Pufferlösung.

### Verfahren zur Herstellung von Lösungen

5 Die Erfindung betrifft Verfahren zur Herstellung wäßriger Lösungen schwer wasserlöslicher oder im wesentlichen wasserunlöslicher Substanzen. Die Erfindung betrifft ferner wäßrige Lösungen, welche auf Basis eines solchen Verfahrens hergestellt werden sowie die Verwendung solcher Lösungen.

10 Ein Schwerpunkt bei der Arzneimittelherstellung ist die Frage der arzneilichen Formulierung pharmakologisch aktiver Wirkstoffe. Hierbei ist neben der Haltbarkeit des Wirkstoffes und der Minimierung möglicher wirkstoffbedingter Nebenwirkungen vor allem auch die Bioverfügbarkeit des Wirkstoffes von entscheidender Bedeutung: So muß durch die Art der Darreichungsform und der galenischen Formulierung gewährleistet sein, daß der einzusetzende Wirkstoff  
15 über einen definierten Zeitraum auf ein definiertes Wirkungsgebiet (z. B. auf ein bestimmtes Organ oder das gesamte Blutkreislaufsystem) einwirkt. Gleichzeitig wird darauf abgezielt, durch die verwendeten galenischen Formulierungs- und Zusatzstoffe möglichst geringe Nebenwirkungen zu erzielen.

20 Die Formulierung wasserlöslicher Arzneistoffe bereitet dabei in der Regel keine größeren Probleme, da ihre Bioverfügbarkeit auch bei Gabe in fester Form (z. B. als Dragee oder Tablette) gewährleistet ist und andererseits flüssige Formulierungen solcher Arzneistoffe auf wäßriger Basis mit dem menschlichen oder tierischen Organismus biokompatibel sind, so daß bei ihrer Applikation keine lösungsmittelbedingten Nebenwirkungen (z. B. Venotoxizität bei Injektion)  
25 zu erwarten sind.

Ein Großteil der bekannten arzneilich wirksamen Substanzen ist jedoch im Wasser im wesentlichen unlöslich oder so gering in Wasser löslich, daß wäßrige Lösungen solcher Stoffe keine ausreichende Stoffkonzentration aufweisen, um eine ausreichende arzneiliche Wirkung im Zielorganismus zu erhalten.

5 Solche Substanzen werden daher meistens in fester Form eingesetzt. Auch sind flüssige Formulierungen auf Basis organischer Lösungsmittel oder Lösungsvermittler bekannt, z. B. in Ethanol, Ölen oder Fetten oder in organischen Lösungsvermittlern. Auch ist bekannt, Mischungen verschiedener organischer Lösungsmittel und/oder Lösungsvermittler einzusetzen, um flüssige  
10 oder visköse Formulierungen wasserunlöslicher Wirksubstanzen herzustellen. Solche Formulierungen können jedoch vorwiegend oral verabreicht werden (z. B. in Gelatinekapseln). Die orale Verabreichung eignet sich jedoch nicht für alle Indikationen.

Überdies ist es bekannt, flüssige Formulierungen auf organischer  
15 Lösungsmittelbasis (z. B. Ethanol) als Injektionslösungen zu verwenden. Injektionen solcher Formulierungen sind jedoch aufgrund der durch das Lösungsmittel bedingten Gewebsschädigung mit starken Schmerzen verbunden.

Es besteht somit Bedarf an neuartigen flüssigen Formulierungen schwer  
20 wasserlöslicher oder im wesentlichen wasserunlöslicher Substanzen, welche ohne die im Stand der Technik bekannten Nachteile zur Herstellung von Arzneimitteln verwendet werden können.

Diese Aufgabe wird erfindungsgemäß durch ein Verfahren zur Herstellung  
25 wäßriger Lösungen schwer wasserlöslicher und im wesentlichen wasserunlöslicher Substanzen gelöst, bei welchen die Substanz zunächst in mindestens einem mit Wasser mischbarem Lösungsvermittler gelöst und anschließend durch Zugabe von Wasser und/oder einer wäßrigen Pufferlösung in wäßrige Lösung überführt wird.

Die Erfindung beruht auf dem überraschenden Ergebnis, daß unter Einsatz  
30 mindestens eines mit H<sub>2</sub>O mischbarem Lösungsvermittlers wäßrige,

hochkonzentrierte Formulierungen schwer wasserlöslicher oder im wesentlichen wasserunlöslicher Substanzen, welche in dem oder den mit Wasser mischbarem Lösungsvermittlern lösbar sind, erhältlich sind. Überraschenderweise bleiben die schwer wasserlöslichen oder im wesentlichen wasserunlöslichen Substanzen auch nach der wäßrigen Verdünnung des Substanz-Lösungsvermittlergemischs in Lösung und fallen selbst bei starker Verdünnung (und somit geringer Konzentration an Lösungsvermittler in der Endverdünnung) nicht aus. Überdies bleiben die Substanzen auch nach der wäßrigen Verdünnung pharmakologisch aktiv.

Die so hergestellten wäßrigen Lösungen können zur Herstellung verschiedenster Arzneimittel auf Basis bekannter und bislang unbekannter Substanzen eingesetzt werden. Dabei ist durch die neuartige Formulierung bekannter Substanzen von einer verbesserten Wirksamkeit bei bekannten Indikationen auszugehen. Überdies können so Arzneimittel auf Basis bekannter Wirksubstanzen hergestellt werden, welche bei einem weitaus größerem Indikationsspektrum zum Einsatz kommen. So ist beispielsweise bei bislang vorwiegend in Festform eingesetzten im wesentlichen wasserunlöslichen oder schwer wasserlöslichen Wirksubstanzen nun auch davon auszugehen, daß diese zur Herstellung von Augentropfen oder Injektionslösungen verwendet werden können.

Als im wesentlichen wasserunlösliche Substanzen werden dabei Substanzen verstanden, die in Wasser praktisch gar nicht löslich sind (wie z. B. Dihydropyridinderivate) oder so gering in Lösung gehen, daß sich solche wäßrigen Lösungen nicht oder nur sehr eingeschränkt zur Herstellung von Medikamenten auf Basis dieser Substanzen eignen (weil z. B. die arzneiliche Wirkung solcher Lösungen aufgrund der geringen Konzentration an Wirksubstanz zu gering ist). Unter den Begriff "schwer wasserlösliche Substanz" fallen solche Substanzen, die schwach in Wasser und besser in organischen Lösungsmitteln löslich sind (z. B. Moxaverinhydrochlorid). Bei diesen Substanzen ermöglicht das erfindungsgemäße Verfahren erstmals die Herstellung hochkonzentrierter wäßriger Lösungen der jeweiligen Substanz.

Der Begriff "Substanz" umfaßt dabei die jeweilige Wirksubstanz in Reinform, z. B. als freie Base, freie Säure oder auch als pharmazeutisch verträgliches Salz, Esther oder Amid. Pharmazeutisch verträgliche Salze sind Salze, die aus pharmazeutisch verträglichen, nicht toxischen Säuren der jeweiligen  
5 Wirksubstanz hergestellt werden.

Lösungsvermittler sind Stoffe, die die Löslichkeit anderer Stoffe verbessern. Die Lösungsvermittlung kann dabei auf Grundlage der Komplexbildung, durch Molekülvariation und Salzbildung, durch Mizellenbildung (Solubilisation) oder durch Verbesserung der Lösungsbedingungen in Folge struktureller Änderungen  
10 des Lösungsmittels (Cosolvatisierung) erfolgen. Erfindungsgemäß werden als Lösungsvermittler vorzugsweise Cosolventien von Wasser (d. h. mit Wasser beliebig mischbare organische Lösungsmittel) mit Ausnahme des Ethanol eingesetzt. Als Lösungsvermittler können dabei grundsätzlich alle zur Herstellung von Arzneimitteln geeigneten Lösungsvermittler eingesetzt werden,  
15 in denen die wasserunlöslichen Substanzen gut lösbar sind (d. h. besser lösbar als in Wasser) und die mit Wasser mischbar sind.

Gemäß einer weiteren zweckmäßigen Ausführungsform können als Lösungsvermittler auch wäßrige Lösungen von Polyvinylpyrrolidon (PVP) mit zur Herstellung von Arzneimitteln geeigneten PVP-Konzentrationen eingesetzt  
20 werden.

Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform wird durch Zugabe von Wasser oder einer wäßrigen Pufferlösung der Gehalt an Lösungsvermittler in der fertigen wäßrigen Lösung so weit herabgesetzt, daß er maximal 50 Vol.-%, vorzugsweise weniger als 30 %, besonders bevorzugt weniger als 20 % und  
25 insbesondere weniger als 10 Vol.-% beträgt. Wäßrige Lösungen mit einem Gehalt von 30 Vol.-% oder mehr an Lösungsvermittler sind dabei als Stammlösungen zur Herstellung von Arzneimitteln geeignet, welche weiter verdünnt werden müssen, da in fertigen Arzneimitteln nur geringe Konzentrationen an Lösungsvermittlern (z. B. maximal 30 Vol.-% an  
30 Polyethylenglykolen) erlaubt sind. Wäßrige Verdünnungen mit weniger als 30 Vol.-% an Lösungsvermittler können ohne weitere Verdünnung als Arzneimittel oder zur Herstellung von Arzneimitteln eingesetzt werden.

Gemäß einer weiteren bevorzugten Ausführungsform werden als Lösungsvermittler ein oder eine Mischung verschiedener Polyalkylenglykole eingesetzt. Insbesondere eignen sich hierbei aufgrund ihrer physiologischen Verträglichkeit Polypropylenglykole oder Polyethylenglykole. Hierbei ist der Einsatz von Polyethylenglykolen, besonders bevorzugt. Polyethylenglykole zeichnen sich durch gutes Lösungsvermögen bei unbeschränkter Mischbarkeit mit Wasser und gute Verträglichkeit aus.

Bei dem erfindungsgemäßen Verfahren kommen dabei insbesondere Polyethylenglykole mit mittlerem Molekulargewicht (Gewichtsmittel) zwischen 200 und 2000 in Frage, da diese bei Raumtemperatur im wesentlichen flüssig sind. Überdies zeichnen sich Polyethylenglykole dieses Molekulargewichtsbereiches dadurch aus, daß sie zur Herstellung hochkonzentrierter Lösungen schwer wasserlöslicher Substanzen besonders geeignet sind. Dabei sind mit Polyethylenglykolen mit einem mittlerem Molekulargewicht im Bereich von 200 (PEG 200) bis 1000 (PEG 1000) die Herstellung besonders hochkonzentrierter Substanzlösungen möglich. Die Verwendung von PEG 400 als Lösungsvermittler besonders bevorzugt.

Gemäß einer weiteren bevorzugten Ausführungsform schließt das erfindungsgemäße Verfahren einen Verfahrensschritt ein, bei welchem ein gewünschter pH-Wert eingestellt wird. Die Art des gewünschten pH-Wertes richtet sich dabei nach der Art des Einsatzzweckes der herzustellenden wässrigen Lösung. Die Einstellung des pH-Wertes erfolgt dabei zweckmäßigerweise durch Zusatz eines geeigneten Puffers (gewöhnlich in Form der Base einer schwachen Säure oder der Säure einer schwachen Base) und Einstellung des gewünschten pH-Wertes durch Zugabe einer geeigneten Säure oder Base (z. B. HCl, NaOH oder KOH). Da sich das erfindungsgemäße Verfahren besonders zur Herstellung von Injektionslösungen eignet, ist die Einstellung eines im wesentlichen physiologischen pH-Wertes (also im Bereich von 7,0 bis 8,0, vorzugsweise zwischen 7,3 und 7,5) und insbesondere eines physiologischen pH-Wertes von ca. 7,4 besonders bevorzugt.

Der Zusatz weiterer Stoffe, welche nicht als Wirkstoffe dienen, ist ebenfalls zweckmäßig, so können beispielsweise neben den genannten Stoffen auch

weitere übliche Formulierungs- und Zusatzstoffe (abhängig von der jeweiligen Bestimmung der wäßrigen Lösung) zugesetzt werden. Da der Einsatz einer möglichst geringen Anzahl von Zusatzstoffen, die Gefahr von Nebenwirkungen minimiert, wird die Anzahl an Zusatzstoffen möglichst gering gehalten. Diesem  
5 Zweck kommt es ebenso zugute, wenn die erfindungsgemäße wäßrige Lösung nur einen einzigen Lösungsvermittler, vorzugsweise Polyethylenglykol (insbesondere PEG 400) enthält. Gegebenenfalls kann der Zusatz von Wirkstoff-Stabilisatoren erforderlich sein, um die Stabilität der im wesentlichen wasserunlöslichen oder schwer wasserlöslichen Stoffe zu erhöhen (zum  
10 Beispiels physiologisch verträgliche Farbstoffe bei lichtempfindlichen Stoffen). Die Art solcher Formulierungs- und Zusatzstoffe sind dem Fachmann allgemein bekannt.

Auch kann es zweckmäßig sein, der wäßrigen Lösung ein oder mehrere Elektrolyte zuzusetzen. Die Art der zugesetzten Elektrolyte und ihre  
15 Konzentration in der fertigen wässrigen Lösung hängt dabei von der jeweiligen Bestimmung der wässrigen Lösung ab. Diese können sich bei wässrigen Lösungen, welche als oral zu applizierende Tropfen zum Einsatz kommen oder als Grundlage eines wässrigen Wirkstoffgels dienen von denen wässriger Lösungen unterscheiden, welche für intravenöse Injektionslösungen  
20 zweckmäßig sind. Gemäß einer besonders zweckmäßigen Ausführungsform weist die fertige wäßrige Lösung eine im wesentlichen isotonische und vorzugsweise isotonische Einstellung auf (d. h. eine zumindest im wesentlichen isotonische Elektrolytkonzentration und/oder eine zumindest im wesentlichen isotonische Elektrolytzusammensetzung. Bei wäßrigen Lösungen, welche als zu  
25 verdünnende Stammlösungen zum Einsatz kommen ist es dagegen zweckmäßig, wenn diese einen entsprechend höher konzentrierten Elektrolytgehalt aufweisen.) Dies kann beispielsweise durch Einstellung mit Kochsalz, mit herkömmlichen Tyrode-Puffer oder anderen, zur Herstellung arzneilicher Lösungen geeigneter Puffern erfolgen, wie dies dem Fachmann  
30 bekannt ist.

Zweckmäßig ist auch die Verwendung von Puffersubstanzen bzw. Pufferlösungen, welche zur Einstellung eines geeigneten pH-Wertes und einer geeigneten Elektrolytkonzentration gleichermaßen dienen.

Es hat sich herausgestellt, daß die Lösung der wasserunlöslichen Substanz oder Substanzen im unverdünnten Lösungsvermittler im Temperaturbereich zwischen 15 und 50 °C und vorzugsweise zwischen 20 und 40 °C, besonders bevorzugt zwischen 35 und 39 °C und insbesondere bei ca. 37 °C zweckmäßig ist. Bei diesen Temperaturen lösen sich die zu lösenden schwer oder im wesentlichen wasserunlöslichen Substanzen besonders gut im Lösungsvermittler, was insbesondere für Polyethylenglykole und vor allem für Polyethylenglykole im Bereich mittleren Molekulargewichts zwischen 200 und 600 zutrifft. Gleichzeitig sind die Temperaturen niedrig genug, um sich nicht negativ auf die Stabilität der meisten schwer oder im wesentlichen wasserunlöslichen Substanzen auszuwirken, so daß ein Wirksamkeitsverlust im Endprodukt vermieden wird. (Bei Polyethylenglykolen mit mittlerem Molekulargewichten im oberen Bereich der vorstehenden Bereichsangabe ist aufgrund ihrer höheren und temperaturabhängigen Viskosität eine Lösung der wasserunlöslichen Substanzen bei Temperaturen von über 20 °C zweckmäßig.)

Das Verfahren eignet sich besonders gut zur Herstellung wäßriger Lösungen schwer oder im wesentlichen wasserunlöslicher Substanzen, welche in Alkoholen, vorzugsweise in Ethanol löslich sind, etwa Alkaloiden und ihren Salzen. Hierbei eignen sich vor allem Isochinolinderivate, insbesondere Moxaverin. Dihydropyridin-Derivate, insbesondere Nifedipin oder Nifedipin-Analoga, vorzugsweise Nitrendipin, Nimodipin, Nisoldipin oder Felodipin sind ebenso besonders geeignet. Die Erfindung bezieht sich weiterhin auf wäßrige Lösungen schwer oder im wesentlichen wasserunlöslicher Substanzen, welche durch das erfindungsgemäße Verfahren hergestellt werden. Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform bezieht sich die Erfindung auf wäßrige Lösungen von Isochinolinderivaten und/oder Dihydropyridin-Derivaten, insbesondere den vorstehend aufgeführten.

Die Erfindung bezieht sich außerdem auf die Verwendung der erfindungsgemäßen wäßrigen Lösungen zur Herstellung von Arzneimitteln.

Es kann dabei - je nach Indikation - zweckmäßig sein, daß im erfindungsgemäßen Arzneimittel ein Gemisch mehrerer schwer oder im wesentlichen wasserunlöslicher Substanzen oder ein Gemisch einer oder

mehrerer schwer oder im wesentlichen wasserunlöslicher Substanzen mit einer oder mehreren wasserlöslichen Substanzen als arzneilich wirksame Bestandteile enthalten sind. Die arzneilich wirksamen Bestandteile können dabei (z. B. im Fall von Gelkapseln, welche unter anderem eine wäßrige Formulierung von schwer oder im wesentlichen wasserlöslichen und/oder wasserlöslichen Substanzen enthalten) in einer anderen als der wäßrigen Formulierung enthalten sein. Vorzugsweise sind alle arzneilichen Bestandteile jedoch in der wäßrigen Formulierung enthalten. Als arzneilich wirksame Bestandteile kommen dabei grundsätzlich alle Substanzen in Frage, welche bei Applikation des oder der schwer oder im wesentlichen wasserlöslichen Wirkstoffe nicht kontraindiziert sind und arzneiliche Wirkungen entfalten, die sich additiv oder synergistisch zur Wirkung des oder der schwer oder im wesentlichen wasserunlöslichen, in der Lösung enthaltenen Wirkstoffe verhalten. Insbesondere bezieht sich die Erfindung auch auf die Verwendung der erfindungsgemäßen wäßrigen Lösungen zur Herstellung von Injektionslösungen.

Im folgenden soll die Erfindung anhand von Beispielen näher erläutert werden.

### **Beispiel 1:**

#### **Herstellung einer nitrendipinhaltigen Injektionslösung**

10 bis 500 mg Nitrendipin (Firma Sigma) wurden in 10 ml PEG 400 (Firma Sigma) unter ständigem Rühren auf einer Heizplatte bei 37 °C gelöst. Nach vollständiger Lösung wurden 10 bis 90 ml 10 x konzentrierter Tyrodelösung zugegeben und dann zur pH-Einstellung unter Rühren und ständiger pH-Kontrolle 2M NaOH so lange zugetropft, bis ein pH-Wert von 7,4 erreicht war. Anschließend wurde das Volumen mit H<sub>2</sub>O b. d. bis auf eine Konzentration von 1 bis 10 mg/ml aufgefüllt. Die fertige Stammlösung mit 1 bis 10 mg/ml Nitrendipin, pH = 7,4 und isotonischer Elektrolytkonzentration konnte nach Sterilfiltration direkt eingesetzt oder vorher mit 1 x Tyrodelösung auf eine gewünschte Nitrendipinkonzentration weiterverdünnt werden. Klinisch werden 1 bis 10 mg Nitrendipin/ml appliziert.

**Beispiel 2:****Löslichkeit von Nitrendipin in polyethylenglykolhaltigen wäßrigen Lösungen**

Nitrendipin wurde als Reinsubstanz in steigenden Masseanteilen in 10 ml  
5 handelssüblichem Polyethylenglykol mit mittlerem Molekulargewicht von 200  
bzw. 400 (Firma Sigma, < 1 % H<sub>2</sub>O) unter ständigem Rühren bei einer  
Temperatur von 37 °C vollständig in Lösung gebracht. Hierbei ließen sich in  
unverdünntem Polyethylenglykol Nitrendipinkonzentrationen bis zu 60 mg/ml  
10 bringen. (Zum Vergleich: In EtOH lassen sich maximal 5 mg/ml in Lösung  
bringen. Nitrendipin ist in H<sub>2</sub>O praktisch nicht löslich, < 1 mg/ml.) Die Ergebnisse  
sind in Tabelle 1 zusammengefaßt.

Anschließend wurde das gelöste Nitrendipin unter ständigem Rühren durch  
Zugabe von 1 x Tyrodelösung mit normaler extrazellulärer  
Elektrolytzusammensetzung und Konzentration in wäßrige Lösung überführt.  
15 Die Lösungen ließen sich beliebig verdünnen, ohne daß das gelöste Nitrendipin  
ausfiel.

Zur Feststellung der pH-Abhängigkeit des Lösungsverhaltens von Nitrendipin  
wurde in einer weiteren Versuchsreihe nach der vollständigen Lösung in  
unverdünntem PEG durch Zugabe von NaOH ein pH-Wert von 7,4 eingestellt.  
20 Es kam zu keinerlei Ausfällungen.

Die so hergestellten pH-neutralen Nitrendipinlösungen konnten ebenfalls  
beliebig verdünnt werden. Das Nitrendipin fiel auch bei geringen PEG  
Konzentrationen von 5 % und weniger nicht aus. Das darin gelöste Nitrendipin  
war aktiv. Die Lösungen blieben über 3 Monate stabil, ohne daß das Nitrendipin  
25 ausfiel.

Vergleichsweise wurde versucht, unter gleichen Bedingungen Nitrendipin in mit  
H<sub>2</sub>O bzw. mit Tyrodelösung verdünntem 5 - 10 %igem PEG zu lösen. (D. h. es  
wurden, analog zu der in Tabelle 1 dargestellten Versuchsreihe, 1 bis 50 mg

Nitrendipin (also 1/10 der in unverdünntem PEG gelösten Menge) in 10 ml 10 % PEG 400 bzw. 0,5 bis 25 mg Nitrendipin (also 1/20 der in unverdünntem PEG gelösten Menge) in 10 ml 5 % PEG 400 gegeben und bei 37 °C gerührt.) Die direkte Lösung der Reinsubstanz in verdünntem PEG war jedoch weder in  
5 verdünntem PEG 400 noch verdünntem PEG 200 möglich. Die Löslichkeit entsprach im wesentlichen der in Wasser.

### Beispiel 3:

#### Herstellung einer moxaverinhaltigen Injektionslösung

400 mg Moxaverinhydrochlorid wurden in 10 ml PEG 400 (Firma Sigma) unter  
10 ständigem Rühren auf einer Heizplatte bei 37 °C gelöst. Nach vollständiger Lösung wurden 4 ml 10 x konzentrierter Tyrodelösung zugegeben und dann zur pH-Einstellung unter Rühren und ständiger pH-Kontrolle 2M NaOH so lange zugetropft, bis ein pH-Wert von 7,4 erreicht war. Anschließend wurde das  
15 Volumen mit H<sub>2</sub>O b.d. auf 40 ml aufgefüllt. Die fertige Stammlösung mit 10 mg/ml Moxaverin-HCl, pH = 7,4 und isotonischer Elektrolytkonzentration konnte nach Sterilfiltration direkt eingesetzt oder vorher mit 1 x Tyrodelösung auf eine gewünschte Moxaverin Konzentration weiterverdünnt werden.

### Beispiel 4:

#### Löslichkeit von Moxaverin-Hydrochlorid in 20 polyethylenglykolhaltigen wäßrigen Lösungen.

Moxaverin-Hydrochlorid wurde als Reinsubstanz in steigenden Masseanteilen (siehe Tabelle 1) in 10 ml handelssüblichem Polyethylenglykol mit mittlerem Molekulargewicht von 200 bzw. 400 (PEG 200 bzw. PEG 400, Firma Sigma, < 1 % H<sub>2</sub>O) unter ständigem Rühren bei einer Temperatur von 37 °C vollständig  
25 in Lösung gebracht. Hierbei ließen sich in unverdünntem Polyethylenglykol Moxaverinkonzentrationen bis zu 40mg/ml erzielen. (Zum Vergleich: In EtOH lassen sich maximal 200 mg/ml und in H<sub>2</sub>O weniger als 1 mg/ml Moxaverinhydrochlorid in Lösung bringen.)

Anschließend wurde das gelöste Moxaverin unter ständigem Rühren durch Zugabe von 1 x Tyrodelösung mit normaler extrazellulärer Elektrolytzusammensetzung in wäßrige Lösung überführt. Die Lösungen ließen sich beliebig verdünnen, ohne daß das gelöste Moxaverin ausfiel.

- 5 Zur Feststellung der pH-Abhängigkeit des Lösungsverhaltens von Moxaverinhydrochlorid wurde in einer weiteren Versuchsreihe nach der Vollständigen Lösung in unverdünntem PEG durch Zugabe von NaOH ein pH-Wert von 7,4 eingestellt.

- 10 Wie der Tabelle 2 zu entnehmen ist, fiel das in PEG 200 gelöste Moxaverin-HCl bei Konzentrationen von 35mg/ml und mehr nach Neutralisierung aus. Das in PEG 400 gelöste Moxaverin dagegen blieb selbst bei hohen Konzentrationen auch nach pH-Neutralisierung in Lösung. Die so hergestellten pH-neutralen Moxaverinlösungen konnten ebenfalls beliebig verdünnt werden. Das Moxaverin fiel auch bei geringen PEG Konzentrationen von 5 % und weniger nicht aus.
- 15 Das darin gelöste Moxaverin-HCl war aktiv. Die Lösungen blieben mehr als 6 Monate stabil, ohne daß das Moxaverin ausfiel.

- Vergleichsweise wurde versucht, unter gleichen Bedingungen Moxaverin-HCl in mit H<sub>2</sub>O bzw. mit Tyrodelösung verdünntem 5 - 10 %igem PEG zu lösen. (D. h. es wurden, analog zu der in Tabelle 2 dargestellten Versuchsreihe, 15 bis 40 mg
- 20 Moxaverin-HCl in 10 ml 10 % PEG 400 bzw. 7,5 bis 20 mg Moxaverin-HCl in 10 ml 5 % PEG 400 gegeben und bei 37 °C gerührt.) Die direkte Lösung der Reinsubstanz in verdünntem PEG war jedoch weder in verdünntem PEG 400 noch verdünntem PEG 200 möglich.

**Tabelle 1**

**Nitrendipin**

A. dest

Masse	1 mg/ml	2 mg/ml	3 mg/ml	4 mg/ml	5 mg/ml
pH-Wert	5,13				
gelöst	nicht gelöst				

Ethanol 90 %

Masse	1 mg/ml	2 mg/ml	3 mg/ml	4 mg/ml	5 mg/ml	10 mg/ml
pH-Wert	8,05	8,28	8,42	8,15	7,61	5,11
gelöst	gelöst	gelöst	gelöst	gelöst	gelöst	teilweise gelöst; keine Kontrolle

PEG 200

Masse	1 mg/ml	10 mg/ml	20 mg/ml	30 mg/ml	40 mg/ml	50 mg/ml
pH-Wert	10,45	10,46	10,56	10,10	8,62	7,55
gelöst	gelöst	gelöst	gelöst	gelöst	gelöst, schon trüb, nicht klar	nicht gelöst

PEG 400

Masse	1 mg/ml	10 mg/ml	20 mg/ml	30 mg/ml	40 mg/ml	50 mg/ml	60 mg/ml
pH-Wert	6,15	6,21	6,12	5,30	4,91	4,53	4,55
gelöst	gelöst	gelöst	gelöst	gelöst	gelöst	gelöst	nicht mehr vollständig gelöst, feine Kristalle

Tabelle 2

**Moxaverin**

Löslichkeit in 10 ml PEG 200, Temperatur 37 °C

Masse	150 mg	200 mg	250 mg	300 mg	350 mg	400 mg
pH-Wert	3,05	3,06	2,97	2,95	2,87	2,75
Löslichkeit bei pH-Wert 7,4	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein

Löslichkeit in 10 ml PEG 400, Temperatur 37 °C

Masse	150 mg	200 mg	250 mg	300 mg	350 mg	400 mg
pH-Wert	2,53	2,33	2,27	2,30	2,22	2,12
Löslichkeit bei pH-Wert 7,4	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja

Löslichkeit von Moxaverin in Ethanol, Temperatur 26,6 °C, pH-Meter kalibriert, Moxaverin-HCl, Ethanol (Apotheke) 90 %

Masse	10 mg/ml	20 mg/ml	30 mg/ml	40 mg/ml	50 mg/ml	60 mg/ml	100 mg/ml	200 mg/ml
pH-Wert	3,49	3,36	3,30	3,19	3,13	3,11	3,00	2,96
Löslichkeit	gelöst	gelöst	gelöst	gelöst	gelöst	gelöst	gelöst	gelöst

### Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung wäßriger Lösungen schwer  
wasserlöslicher oder im wesentlichen wasserunlöslicher Substanzen,  
5 g e k e n n z e i c h n e t d u r c h  
die Verfahrensschritte

a) Lösen mindestens einer wasserunlöslichen Substanz in  
mindestens einem mit Wasser mischbarem Lösungsvermittler und

b) Verdünnung durch Zugabe von Wasser und/oder einer wäßrigen  
10 Pufferlösung.

2. Verfahren gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß ein  
oder mehrere Polyalkylenglykole als Lösungsvermittler eingesetzt werden.

3. Verfahren gemäß Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß die  
Polyalkylenglykole Polypropylenglykole und/oder Polyethylenglykole sind.

15 4. Verfahren gemäß Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß  
Polyethylenglykole mit mittlerem Molekulargewicht von 200 bis 2000 eingesetzt  
werden.

20 5. Verfahren gemäß Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß  
Polyethylenglykol mit mittlerem Molekulargewicht von 400 (PEG 400) eingesetzt  
wird.

6. Verfahren gemäß einem der vorstehenden Ansprüche 1 bis 5, gekennzeichnet durch den Verfahrensschritt Einstellung eines gewünschten pH-Wertes.

5 7. Verfahren gemäß Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß die Einstellung des pH-Wertes durch Zusatz eines geeigneten Puffers und pH-Einstellungen durch Zugabe einer geeigneten Säure oder Base erfolgt.

8. Verfahren gemäß einem der vorstehenden Ansprüche, gekennzeichnet durch Einstellung einer gewünschten Elektrolytkonzentration.

10 9. Verfahren gemäß einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Lösung der Reinsubstanz in dem oder den Lösungsvermittler bei Temperaturen zwischen 20 und 40, besonders vorzugsweise zwischen 35 und 39 und insbesondere bei ca. 37° erfolgt.

15 10. Verfahren gemäß einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die schwer wasserlösliche oder im wesentlichen wasserunlösliche Substanz eine in Ethanol lösliche Substanz ist.

11. Verfahren gemäß Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß die Substanz ein Isochinolin-Derivat ist.

12. Verfahren gemäß Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, daß die wasserunlösliche Substanz Moxaverin ist.

20 13. Verfahren gemäß Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß die Substanz ein Dihydropyridin-Derivat ist.

14. Verfahren gemäß Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, daß die wasserunlösliche Substanz Nifedipin oder ein Nifedipin-Analogon, vorzugsweise Nitrendipin, Nimodipin, Nisoldipin oder Felodipin ist.

15. Verfahren gemäß Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, daß die Substanz Nitrendipin ist.

16. Wäßrige Lösung mindestens einer wasserunlöslichen Substanz, hergestellt durch ein Verfahren gemäß einem der vorstehenden Ansprüche.

5 17. Wäßrige Lösung mindestens eines Isochinolinderivates, hergestellt durch ein Verfahren gemäß einem der Ansprüche 11 oder 12.

18. Wäßrige Lösung mindestens eines Dihydropyridin-Derivates, hergestellt gemäß einem der Ansprüche 13 bis 15.

10 19. Verwendung einer wäßrigen Lösung gemäß einem der vorstehenden Ansprüche 16 bis 18 zur Herstellung von Arzneimitteln.

20. Verwendung gemäß Anspruch 19, dadurch gekennzeichnet, daß die Arzneimittel Injektionslösungen sind.