



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 10 2006 031 175 A1** 2008.01.10

(12)

Offenlegungsschrift

(21) Aktenzeichen: **10 2006 031 175.2**

(22) Anmeldetag: **06.07.2006**

(43) Offenlegungstag: **10.01.2008**

(51) Int Cl.⁸: **A61K 31/194** (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01)

A61K 31/131 (2006.01)

A61K 47/18 (2006.01)

(71) Anmelder:

Bayer HealthCare AG, 51373 Leverkusen, DE

(72) Erfinder:

Kühn, Bernd, Dr., 60323 Frankfurt, DE; Wagner,

Daniel, Dr., 50969 Köln, DE

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

(54) Bezeichnung: **Wässrige Arzneimittelformulierung von 4-[[[(4-Carboxybutyl)-(2-[(4-phenethyl-benzyl)oxy]-phenethyl)amino)methyl]benzoessäure**

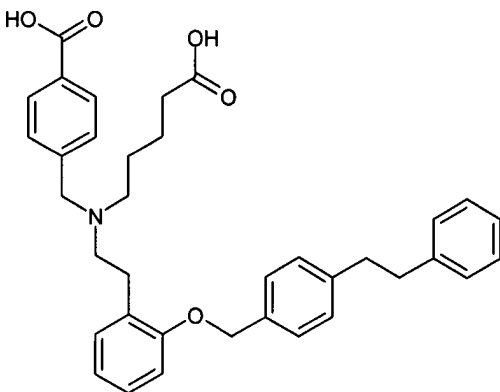
(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft eine wässrige Arzneimittelformulierung, die 4-[[[(4-Carboxybutyl)-(2-[(4-phenethylbenzyl)oxy]phenethyl)amino)methyl]benzoessäure oder ein Salz davon enthält. Insbesondere betrifft die vorliegende Erfindung eine wässrige Arzneimittelformulierung, die 4-[[[(4-Carboxybutyl)-(2-[(4-phenethylbenzyl)oxy]phenethyl)amino)methyl]

benzoessäure oder ein Salz davon und Amino-2(hydroxymethyl)-2-propandiol-1,3 (Trometamol) enthält.

Beschreibung

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft eine wässrige Arzneimittelformulierung, die 4-[[[(4-Carboxybutyl)-{2-[(4-phenethylbenzyl)oxy]phenethyl}amino)methyl]benzoe-säure oder ein Salz davon enthält. Insbesondere betrifft die vorliegende Erfindung eine wässrige Arzneimittelformulierung, die 4-[[[(4-Carboxybutyl)-{2-[(4-phenethylbenzyl)oxy]phenethyl}amino)methyl]benzoesäure und Amino-2(hydroxymethyl)-2-propan-diol-1,3 (Trometamol) enthält.

[0002] 4-[[[(4-Carboxybutyl)-{2-[(4-phenethylbenzyl)oxy]phenethyl}amino)methyl]benzoesäure (Verbindung 1) ist ein Aktivator der löslichen Guanylatcyclase mit Wirkung auf das Herz-Kreislaufsystem und entspricht der folgenden Formel:



(1).

[0003] Verbindung 1 und dessen Wirkung auf die lösliche Guanylatcyclase wurden erstmals in WO 01/19780 beschrieben. Die WO 01/19780 beschreibt jedoch keine pharmazeutische Zubereitungen, die zur parenteralen Verabreichung geeignet sind. Insbesondere zur Behandlung von Patienten auf Intensivstationen, die zur oralen Aufnahme nicht befähigt sind, bedarf es einer solchen parenteral verabreichbaren Infusionslösung.

[0004] Für eine parenterale Anwendung sprechen insbesondere zwei Gründe:

- 1) Eine orale Anwendung der Substanz ist aufgrund der kurzen Halbwertszeit der Substanz nur bei mehrmals täglicher Einnahme möglich. Gleichzeitig steht der Entwicklung einer klassischen Retardformulierung entgegen, dass die Substanz nur aus dem oberen Teil des Gastrointestinaltraktes in ausreichenden Mengen resorbiert wird.
- 2) Verbindung 1 wird für die Anwendung bei akuter Herzinsuffizienz entwickelt. Die Applikation des Wirkstoffes erfolgt hier üblicherweise in der Intensivmedizin. Bei entsprechenden Intensivpatienten ist eine orale Arzneistoffapplikation schwierig. Die Verabreichung einer i.v. Infusion hingegen stellt die Compliance sicher und ermöglicht eine individuell angepasste exakte Dosierung. Daher ist eine i.v. Lösung in diesem Fall die Formulierung der Wahl.

[0005] Im Rahmen der Entwicklungsarbeiten wurde gefunden, dass die Löslichkeit in üblichen physiologischen Lösungsmitteln nicht ausreichend ist, um physikalisch stabile Lösungen zu erhalten.

[0006] Aufgabe ist es, trotz dieses Problems verträgliche und gleichzeitig lagerstabile Infusionslösungen zu formulieren. Die Verwendung von Hilfsstoffen ist dabei auf Substanzen beschränkt, die für die weltweite Zulassung eines parenteralen Arzneimittels geeignet sind.

[0007] Es wurde gefunden, dass eine pH-Einstellung mit üblichen Puffern nicht zu einer stabilen Formulierung mit ausreichender Löslichkeit führt.

[0008] Überraschenderweise bildet Verbindung 1 mit Amino-2(hydroxymethyl)-2-propandiol-1,3 (Trometamol) ein Salz, das eine ausreichende Löslichkeit bei einem pH Wert unterhalb von 9,0 aufweist und somit als Basis für eine stabile und physiologisch verträgliche Formulierung dienen kann. Trometanol ist dem Fachmann bekannt. Gleichzeitig hat die Verwendung von Trometamol den Vorteil, dass ein Absinken des pH Wertes während der Lagerung, und eine damit verbundene Präzipitation des Wirkstoffes aufgrund der herabgesetzten Löslichkeit, durch die gute Pufferwirkung von Trometamol im pH Bereich zwischen 8–9 verhindert wird.

[0009] Die sinnvolle tägliche Dosis für Verbindung 1 liegt im Bereich 2 bis 20 mg, in einer 50 ml Flasche. Aus diesen für den Wirkstoff sinnvollen Dosisvorgaben (2–20 mg in 50 ml) ergibt sich eine Zielwirkstoffkonzentra-

tion in der Lösung im Bereich zwischen 0,04 und 0,4 mg/ml. Die Löslichkeit des Wirkstoffs in einem geeigneten Vehikel bei Raumtemperatur sollte mindestens um den Faktor 3 höher liegen (Sicherheitszuschlag), insbesondere um auch bei einer Kühlung der Lösungen Präzipitationen aufgrund einer zu geringen Löslichkeit zu vermeiden.

[0010] Aufgrund mehrerer ionisierbarer Gruppen der Verbindung 1 (pK_{s1} : 4,0/ pK_{s2} : 4,7/ pK_{s3} : 8,3), wurden Versuche durchgeführt, die durch Einstellen des pH Wertes auf Werte größer als pH 7,4 die Löslichkeit verbessern. Der Erhöhung des pH Wertes sind jedoch durch die Anwendung als Infusion Grenzen gesetzt. pH Werte ab pH 9,0 sind in Bezug auf die physiologische Verträglichkeit grenzwertig. Der Einsatz üblicher Puffer und Basen führte nicht zu einer gangbaren Formulierung. Tabelle 1 zeigt die Löslichkeiten von Verbindung 1 in verschiedenen Puffermedien.

Tabelle 1: Löslichkeit von Verbindung 1 in verschiedenen Puffermedien

Name des Puffers	Ist-pH-Wert	Sättigungslöslichkeit [mg/ml]
Phosphat-Puffer-Lösung	6,0	0,0002
Tetrabutylammonium-Puffer-Lösung	7,0	0,0128
Phosphat-Puffer-Lösung	7,2	0,0084
Phosphat-Puffer-Lösung	7,4	0,0215
Saline-Phosphat-Puffer	7,4	0,0190
Citronensäure-Phosphat-Puffer	7,4	0,0131
Phosphat-Puffer-Lösung (0,2 M)	7,5	0,0158
Phosphat-Puffer-Lösung (0,3 M)	7,5	0,0013
HEPES-Puffer-Lösung	7,5	0,0358
Natrium-Citrat-Puffer-Lösung	7,8	0,1601
Phosphat-Puffer-Lösung	8,0	0,0032
Citronensäure-Phosphat-Puffer	8,0	0,0642
Phosphat-Puffer-Lösung	9,0	0,6826
Ammonium-Chlorid-Puffer-Lösung	9,5	75,7
Diethanolamin-Puffer-Lösung	10,0	89,8

[0011] Trometamol kann in der Formulierung grundsätzlich in einer Konzentration von 0,002 bis 0,2 M eingesetzt werden. Als besonders günstig hat sich eine Konzentration von 0,01 M erwiesen. Bei zu niedrigen Konzentrationen ist die Pufferwirkung nicht ausreichend, um eine stabile Formulierung zu gewährleisten. Bei zu hohen Konzentrationen ist verstärkt mit unerwünschten pharmakologischen Wirkungen zu rechnen, da die Pufferbelastung auf den physiologischen Blutpuffer zu hoch ist. In höheren Konzentrationen wird Trometamol intravenös als Wirksubstanz gegen Hyperacidität eingesetzt. Dabei wird vom Hersteller (Braun, Melsungen) empfohlen eine Konzentration von 0,3 M in Infusionen nicht zu überschreiten. Aus pharmakologisch-toxikologischer Sicht ist somit eine möglichst niedrige Trometamol Konzentration anzustreben.

[0012] Eine Konzentration der Verbindung 1 von 0,5 mg/ml entspricht einer Molarität von 0,001 M, so dass eine vollständige Salzbildung für Konzentrationen bis zu 0,5 mg/ml bereits durch Trometamolkonzentrationen von 0,0015 M und darüber gewährleistet ist.

[0013] Während bei Konzentrationen im Bereich von etwa 0,2 bis 0,5 mg/ml der Einsatz von Trometamol in den Lösungen essentiell ist für die Löslichkeit von Verbindung 1, ist auch bei niedriger konzentrierten Lösungen von Verbindung 1 der Einsatz von Trometamol als Hilfsstoff für Infusionslösungen von Vorteil.

[0014] Verdünnungsversuche an Lösungen mit einem Wirkstoffgehalt von 0,05 mg/ml zeigten, dass diese nur dann über einen weiten Bereich pH-stabil und somit problemlos verdünnbar sind, wenn sie mit einer ausreichenden Menge an Trometamol gepuffert werden.

[0015] Ohne Verwendung von Trometamol und bei Einsatz von Trometamol in einer Konzentration von nur 0,001 M fällt der pH Wert schon bei geringer Verdünnung (1+5) stark ab. Hier besteht ein hohes Risiko, dass der Wirkstoff beim Verdünnen mit anderen Infusionslösungen ausgefällt wird (Tabelle 2 a–c).

Tabelle 2: Verdünnbarkeit von Lösungen enthaltend Verbindung 1

a) Ohne Trometamol:

Mischungsverhältnis	1 + 5	1 + 10	1 + 250
Verdünnungsmedium	NaCl-Lsg	NaCl-Lsg	NaCl-Lsg
Endvolumen nach Verdünnung	251 ml	275 ml	300 ml
pH-Wert vor Verdünnen	8,51	8,51	8,51
pH-Wert des Verdünnungsmediums	6,18	6,21	6,14
pH-Wert nach Verdünnen	6,40	6,58	6,70

b) Mit Trometamol 0,001 molar:

Mischungsverhältnis	1 + 5	1 + 10	1 + 250
Verdünnungsmedium	NaCl-Lsg	NaCl-Lsg	NaCl-Lsg
Endvolumen nach Verdünnung	251 ml	275 ml	300 ml
pH-Wert vor Verdünnen	8,69	8,69	8,69
pH-Wert des Verdünnungsmediums	6,25	6,06	6,12
pH-Wert nach Verdünnen	8,43	8,05	6,61

c) Mit Trometamol 0,01 molar:

Mischungsverhältnis	1 + 5	1 + 10	1 + 250
Verdünnungsmedium	NaCl-Lsg	NaCl-Lsg	NaCl-Lsg
Endvolumen nach Verdünnung	251 ml	275 ml	300 ml
pH-Wert vor Verdünnen	8,74	8,74	8,74
pH-Wert des Verdünnungsmediums	6,06	6,01	5,95
Aussehen der Lösung	klar	klar	klar

[0016] In Titrationsversuchen konnte gezeigt werden, dass eine Säurebelastung mit 0,01 N Salzsäure bei Lösungen ohne Trometamol bereits bei Zugabe von weniger als 1 ml zum gesamten Inhalt einer 50 ml Infusionsflasche zu einem so starken pH Abfall führt, dass der Wirkstoff ausfällt. Bei einem Pufferzusatz von 0,001 M Trometamol sind Ausfällungen bei Zugabe von ca. 5 ml 0,01 N Salzsäure zu beobachten. Die Lösung mit einem Trometamolgehalt von 0,01 M hingegen ist bis zu einer Säurezugabe von mehr als 35 ml 0,01 N Salzsäure stabil gegen Präzipitationen.

[0017] Lösungen, die Verbindung 1 in einer Konzentration von 0,05 mg/ml und Trometamol in einer Konzentration von 0,01 M enthalten, können problemlos über einen weiten Bereich mit Standardinfusionslösungen verdünnt werden. Dazu wurden die in Tabelle 3 dargestellten Verdünnungsversuche durchgeführt:

Tabelle 3: Verdünnbarkeit von Lösungen enthaltend Verbindung 1

a) Verdünnungen mit Kochsalzlösung:

Mischungsverhältnis	1:2	1:4	1:10	1:20	1:40	1:200
Verdünnungsmedium	NaCl-Lsg	NaCl-Lsg	NaCl-Lsg	NaCl-Lsg	NaCl-Lsg	NaCl-Lsg
Endvolumen nach Verdünnung	10 ml	20 ml	50 ml	100 ml	200 ml	1000 ml
pH-Wert nach Verdünnen	8,67	8,65	8,57	8,54	8,40	7,85

b) Verdünnungen mit anderen Medien:

Mischungsverhältnis	1:10	1:10	1:10
Verdünnungsmedium	GlucoseLsg	Wasser	Placebo Lsg
Endvolumen nach Verdünnung	50 ml	50 ml	50 ml
pH-Wert nach Verdünnen	8,37	8,61	8,72

[0018] Alle Verdünnungsversuche wurden doppelt durchgeführt. Bei keiner der untersuchten Lösungen traten Ausfällungen auf. Es zeigte sich, dass ein deutlicher Abfall der pH-Werte auf den Bereich unterhalb von 8,0 erst bei Verdünnungen von stärker als 1:40 auftreten. Bei derart starken Verdünnungen ist ein Ausfallen des Wirkstoffs nicht mehr zu befürchten, da durch die große Menge an Verdünnungsmedium die Löslichkeitsgrenze von Verbindung 1 nicht mehr erreicht wird.

[0019] Es ist durch die Erfindung möglich, stabile und verträgliche Infusionslösungen enthaltend Verbindung 1 herzustellen. Die Infusionslösungen können entweder unverdünnt appliziert werden oder verdünnt z.B. als Bypass-Infusion mit anderen Standardinfusionslösungen wie isotonischer Kochsalz- oder Glucoselösung.

[0020] Vorteil der verdünnten Applikation ist, dass ein größerer Spielraum für Konzentrations- und Dosierungsanpassungen für eine optimale, individuell auf den Patienten zugeschnittene Arzneimitteltherapie besteht.

[0021] Gegenstand der Erfindung sind somit wässrige Arzneimittelformulierungen, die die 4-[[[(4-Carboxybutyl)-2-[(4-phenethylbenzyl)oxy]phenethyl]amino)methyl]benzoesäure (Verbindung 1) oder ein Salz davon enthält. Insbesondere betrifft die vorliegende Erfindung eine wässrige Arzneimittelformulierung, die 4-[[[(4-Carboxybutyl)-2-[(4-phenethylbenzyl)oxy]phenethyl]amino)methyl]benzoesäure (Verbindung 1) oder ein Salz davon und Amino-2(hydroxymethyl)-2-propandiol-1,3 (Trometamol) enthält.

[0022] Physiologisch unbedenkliche Salze können Metall- oder Ammoniumsalze der Verbindung (1) sein.

[0023] Besonders bevorzugt sind z.B. Natrium-, Kalium-, Magnesium- oder Calciumsalze, sowie Ammoniumsalze, die abgeleitet sind von Ammoniak, oder organischen Aminen wie beispielsweise Ethylamin, Di- bzw. Triethylamin, Di- bzw. Triethanolamin, Dicyclohexylamin, Dimethylaminoethanol, Arginin, Lysin oder Ethylen-

diamin.

[0024] Eine wässrige Arzneimittelformulierung im Sinne der vorliegenden Erfindung ist eine Formulierung, die im wesentlichen Wasser als Lösungsmittel enthält. Sie kann jedoch je nach zu verabreichendem Infusionsvolumen gegebenenfalls mit Wasser mischbare organische Lösungsmittel in einem Anteil von bis zu 50 % (M/V) bevorzugt weniger als 30 % (M/V) enthalten, sofern sie nicht zu einer Beeinträchtigung der physiologischen Verträglichkeit der Formulierung führen. Besonders bevorzugt enthält die wässrige Arzneimittelformulierung der Erfindung im wesentlichen keine organischen Lösungsmittel.

[0025] Die wässrige Arzneimittelformulierung der Erfindung enthält zweckmäßig 0,0005 % (M/V) (0,0001 % M/V meint 0,001 g/100ml) bis 1 % (M/V), bevorzugt 0,0025 bis 0,25 % (M/V), besonders bevorzugt 0,005 bis 0,025 % (M/V) der Verbindung (1) oder deren Salze. Diese Gewichtsmengen sind auf das Gesamtvolumen der Formulierung bezogen.

[0026] Die Menge des erfindungsgemäß verwendeten Isotonisierungsmittels wird zweckmäßig so ausgewählt, dass Zubereitungen mit einer Tonizität bis zu 430 mOsmol/kg, bevorzugt 250 bis 330 mOsmol/kg erhalten werden.

[0027] Die wässrige Arzneimittelformulierung der Erfindung dient zweckmäßig zur parenteralen Applikation. Die parenterale Applikation schließt z.B. die intravenöse, intraarterielle, subkutane, intramuskuläre sowie die intraperitoneale Verabreichung ein, wobei der intravenösen Verabreichung die größte Bedeutung zukommt. Als Dosis werden zweckmäßig 24 µg bis 24 mg Wirkstoff für eine 1x tägliche intravenöse Infusion erachtet. Das täglich verabreichte Infusionsvolumen sollte bis 200 ml nicht übersteigen.

[0028] Die wässrige Arzneimittelformulierung der Erfindung kann zusätzlich zu den erfindungsgemäß verwendeten Inhaltsstoffen weitere auf dem Gebiet der parenteralen Applikationsformen übliche Hilfsstoffe, wie z.B. Säuren und Basen zur Einstellung des pH-Wertes sowie übliche Konservierungsmittel, Löslichkeitsverbesserer und Antioxidantien enthalten.

[0029] Es ist durch die Erfindung möglich, stabile und verträgliche Infusionslösungen mit dem Wirkstoff der Verbindung (1) herzustellen. Es können einfach zu handhabende, fertige Infusionslösungen formuliert werden. Die Bereitstellung der Lösungen kann sowohl in Form von Glas-Infusionsflaschen oder Ampullen als auch in Form flexibler Infusionsbeutel oder geblasener bottelpack® Verpackungen etc. erfolgen.

Ausführungsbeispiele

[0030]

Beispiel 1: Infusionslösung 0,5 mg/ml

Ein 50 l Bulkansatz enthält:

Zusammensetzung	Funktion	Masse (g)
Wirkstoff Verbindung 1	Wirkstoff	27,0000
Hilfstoffe Salzsäure 1 M*	pH Einstellung	111,2016
Natiumchlorid	Isotonisierung	486,0000
Natronlauge 0.1 M*	pH Einstellung	675,0000
Trometamol	Löslichkeitsverbesserung, pH Stabilisierung	65,4156
Wasser für Injektionszwecke	Lösemittel	52889,18
Gesamtfüllmenge		54253,80

(entspricht 50000 ml)

[0031] Der Wirkstoff wird in einem Behälter aus Glas oder Stahl in der angegebenen Menge Natronlauge gelöst.

[0032] Dann werden Trometamol, Salzsäure und 5 % der Gesamtwassermenge zusammengegeben und gerührt, bis das Trometamol gelöst ist. Der Soll-PH Wert dieser Lösung liegt zwischen 8,6 und 8,8.

[0033] Parallel dazu werden 90 % der Wassermenge vorgelegt und das Natriumchlorid darin gelöst. Mit Natronlauge wird die Lösung auf pH 8,0–8,5 eingestellt. Die dafür benötigte Menge an 0,1 N NaOH wird dokumentiert.

[0034] Unter Rühren wird schließlich zuerst die Trometamollösung und anschließend das Wirkstoffkonzentrat zugegeben. Der pH Wert der Lösung wird kontrolliert und mit 1 M Salzsäure oder 0.1 Natronlauge auf pH 8,8 eingestellt. Es ist so lange zu rühren, bis eine klare Lösung resultiert.

[0035] Die fertige Lösung wird durch ein Filter der Porenweite 0,22 µm (Pall Ultipor Nylon 66) unter 1.6 bar Stickstoff-Überdruck sterilfiltriert, in Glasinfusionsflaschen a 50 ml abgefüllt und mittels PTFE-kaschierter Chlorbutylkautschuk-Infusionsstopfen und Bördelkappen aus Aluminium verschlossen. Die abgefüllten Lösungen enthaltend Verbindung (1) werden bei 121°C mindestens 20 Minuten autoklaviert.

Beispiel 2: Infusionslösung 0,05 mg/ml

Eine 50 ml Infusionsflasche enthält:

Zusammensetzung	Funktion	Masse (g)
Wirkstoff Verbindung (1)	Wirkstoff	0.0025
Hilfstoffe Salzsäure 1 M	pH Einstellung	0.103–0.150
Natiumchlorid	Isotonisierung	0.450
Natronlauge 0.1 M	pH Einstellung	0.063–0.150
Trometamol	Löslichkeitsverbesserung, pH Stabilisierung	0.061
Wasser für Injektionszwecke	Lösemittel	49.4165–49.5505
Füllmenge Überfüllung (um die Entnahme von 50 ml sicherzustellen)	50.0 ml 1.0 ml	= 50.23
Gesamtfüllmenge	51.0 ml	= 51.23

[0036] Die Herstellung erfolgt analog zu Beispiel 1.

Beispiel 3: Infusionslösung 0,125 mg/ml

Ein Liter Bulklösung enthält:

Zusammensetzung	Funktion	Masse (g)
Wirkstoff Verbindung (1)	Wirkstoff	0,1250
Hilfstoffe Salzsäure 1 M*	pH Einstellung	2,2666
Natiumchlorid	Isotonisierung	9,0000
Natronlauge 0.1 M*	pH Einstellung	3,1250
Trometamol	Löslichkeitsverbesserung, pH Stabilisierung	1,3333
Wasser für Injektionszwecke	Lösemittel	988,8474
Gesamtfüllmenge		1004,70 g

(entspricht 1000 ml)

* zur Einstellung des pH Wertes auf pH 8,8. Menge kann variieren.

[0037] Die Herstellung erfolgt analog zu Beispiel 1.

Patentansprüche

1. Wässrige Arzneimittelformulierung, die 4-[[[4-Carboxybutyl]-{2-[(4-phenethylbenzyl)oxy]phenethyl}amino)methyl]benzoesäure (Verbindung 1) oder ein Salz davon und Amino-2(hydroxymethyl)-2-propandiol-1,3 (Trometamol) enthält.
2. Wässrige Arzneimittelformulierung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass sie Verbindung (1) oder ein Salz davon in einer Menge von 0,0005 bis 1 % (bezogen auf die Menge der Verbindung 1) enthält.
3. Wässrige Arzneimittelformulierung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass sie Isotonisierungsmittel in einer Menge enthält, so dass Lösungen mit einer Tonizität von 250 bis 430 mOsmol/kg erhalten werden.
4. Wässrige Arzneimittelformulierung nach irgendeinem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass sie von 0,1 bis 300 mmol/l Amino-2(hydroxymethyl)-2-propandiol-1,3 (Trometamol) enthält.
5. Wässrige Arzneimittelformulierung nach irgendeinem der Ansprüche 1 bis 5 zur parenteralen Applikation bei Menschen und Tieren.
6. Verwendung von Amino-2(hydroxymethyl)-2-propandiol-1,3 (Trometamol), zur Herstellung einer wässrigen Arzneimittelformulierung der Verbindung (1) oder eines Salzes davon.
7. Verfahren zur Herstellung einer wässrigen Arzneimittelformulierung der Verbindung (1) oder eines Salzes davon, dadurch gekennzeichnet, daß man Amino-2(hydroxymethyl)-2-propandiol-1,3 (Trometamol), zur Formulierung verwendet.
8. Verfahren zur Herstellung einer wässrigen Formulierung der Verbindung (1) oder eines Salzes davon, worin eine Lösung der Verbindung (1) oder eines Salzes davon mit einer Konzentration der Verbindung (1) oder eines Salzes davon von mehr als 0,0005 % (M/V) bis zur Sättigungskonzentration der Verbindung 1 oder des Salzes davon bei Raumtemperatur mit einer Amino-2(hydroxymethyl)-2-propandiol-1,3 (Trometamol) enthaltenden Infusionsträgerlösung auf eine für die parenterale Verabreichung geeignete Anwendungskonzentration gebracht wird.
9. Verfahren nach Anspruch 8, worin eine Lösung von Verbindung (1) mit einer Konzentration von mehr als 0,0005 % (M/V) bis 1 % (M/V) (bezogen auf die Menge der Verbindung 1) verwendet wird.
10. Verwendung einer wässrigen Lösung von Verbindung (1) in Wasser mit einer Konzentration der Verbindung (1) (bezogen auf die Menge der Verbindung 1) von mehr als 0,0005 % (M/V) bis 1 % (M/V) zur Herstellung eines Arzneimittels zur parenteralen Verabreichung.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen