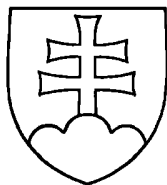


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

ZVEREJNENÁ PRIHLÁŠKA VYNÁLEZU

- (22) Dátum podania: 19.10.95
(31) Číslo prioritnej prihlášky: 9403831-2
(32) Dátum priority: 08.11.94
(33) Krajina priority: SE
(40) Dátum zverejnenia: 08.07.98
(86) Číslo PCT: PCT/SE95/01228, 19.10.95

(21) Číslo dokumentu:

535-97

(13) Druh dokumentu: A3

(51) Int. Cl.⁶ :

A 61K 38/55
// C 07K 5/06

(71) Prihlasovateľ: ASTRA Aktiebolag, Södertälje, SE;

(72) Pôvodca vynálezu: Stjernfelt Ulla, Mölndal, SE;
Sundgren Mats, Kallered, SE;

(54) Názov prihlášky vynálezu: **Vodný roztok na infúziu stabilný počas skladovania, obsahujúci inhibítor trombínu**

(57) Anotácia:

Je opísaný vodný roztok na infúziu stabilný počas skladovania, s pH v rozmedzí od 1,0 do 2,5, ktorý obsahuje aktívny inhibítor trombínu vzorca HOO-CH₂-Y, kde Y je (R)-Cha-Pic-Nag alebo (R)-Cgl-Aze-Pab a Aze predstavuje (S)-azetidín-2-karboxylovú kyselinu, Cgl predstavuje (S)-cyklohexyl glycín, Cha predstavuje (S)-β-cyklohexyl alanín, Nag predstavuje noragmatín, Pab predstavuje 1-amidino-4-aminometyl benzén, Pic predstavuje (S)-pípekolónovú kyselinu, alebo jeho soľ alebo voľná zásada, spôsob jeho prípravy a jeho použitie.

Vodný roztok na infúziu stabilný počas skladovania obsahujúci inhibítor trombínu

Oblasť techniky

Predložený vynález sa týka nového vylepšeného intravenózneho roztoku stabilného počas skladovania, ktorý obsahuje aktívny inhibítor trombínu, ktorý obsahuje predovšetkým inhibítory trombínu peptidovej povahy $\text{HOOC-CH}_2\text{-(R)-Cha-Pic-Nag}$ a $\text{HOOC-CH}_2\text{-(R)-Cgl-Aze-Pab}$, respektíve procesu ich prípravy, indikácie roztokov a metódy používanej pri liečbe.

Doterajší stav techniky

Očakáva sa, že inhibítory trombínu budú účinnými liečivami používanými pri liečbe hyperkoagulačných ochorení. Ich terapeutické použitie bude možné, ak budú prítomné stabilizačné látky, napríklad roztoky, ktoré majú dlhú životnosť pri skladovaní pri laboratórnej teplote.

Vo WO 93/111 528, príklad 1, je opísaný vodný roztok na parenterálne podanie. Roztok je vo forme pufrovaného acetátového roztoku $\text{HOOC-CH}_2\text{-(R)Cha-Pic-Nag} \times 2 \text{ HBr}$ na parenterálne použitie s pH 3 až 7, čo je fyziologicky akceptovateľné rozmedzie pH, použiteľné pri intravenóznom podaní. Tento roztok tiež obsahuje prísady na dosiahnutie izotonického roztoku, napríklad NaCl.

Účinná zložka $\text{HOOC-CH}_2\text{-(R)-Cgl-Aze-Pab}$ je opísaná v PCT/SE94/00535, časť 2, jún 1994 a nebola doteraz publikovaná. Príklad P2 tohto dokumentu opisuje roztok na parenterálne použitie, konkrétne vodný roztok účinnej zložky s NaCl, ktorý je upravený pomocou NaOH na pH 3 až 9, výhodne 5 až 7.

Stabilita peptidov je všeobecným problémom vo farmaceutickom priemysle. Farmaceutické prípravky, predovšetkým s nízkou

koncentráciou peptidov, často strácajú účinnosť počas skladovania.

Každý peptid je odlišný z hľadiska farmakologických vlastností. Pri príprave farmaceutických prípravkov so špecifickým peptidom sa nemôže brať ohľad len na farmakologické vlastnosti peptidov, ale na ďalšie aspekty, ako sú napríklad priemyselná výroba, ľahké a vhodné uskladnenie a manipulácia pre nemocničné použitie pre bezpečnosť pacientov. Výsledky týchto aspektov nie sú smerodajné, ak testujeme rôzne formulácie, a často každý peptid má jedinečnú stabilitu.

Je dobre známe, že peptidy sú vo všeobecnosti viac náchylné voči degradácii v kyslom alebo zásaditom prostredí, ako v neutrálnom prostredí. Neočakávane sa zistilo, že peptid inhibítora trombínu $\text{HOOC-CH}_2\text{-(R)-Cha-Pic-Nag}$ a $\text{HOOC-CH}_2\text{-(R)-Cgl-Aze-Pab}$ má najlepšiu skladovaciu stabilitu v kyslých vodných roztokoch.

Podstata vynálezu

Tento vynález opisuje skladovateľný stabilný koncentrovaný roztok na intravenóznú infúziu aktívneho trombínového inhibítora vzorca $\text{HOOC-CH}_2\text{-Y}$, kde Y je (R)-Cha-Pic-Nag alebo (R)-Cgl-Aze-Pab a majúce pH v rozmedzí od 1 do 2,5. Roztok nemá požadované špeciálne podmienky na uskladnenie, ale môže sa uskladniť pri teplote miestnosti, to znamená medzi 15 až 30 °C, výhodne medzi 18 až 20 °C, najvýhodnejšie pri teplote 25 °C.

Takýto stabilný roztok podľa tohto vynálezu, ktorý je koncentrovaným vodným roztokom inhibítora trombínu, je upravený s fyziologicky prijateľnou anorganickou alebo organickou kyselinou, výhodne anorganickou kyselinou, ako je kyselina chlorovodíková, kyselina bromovodíková, atď., na dosiahnutie požadovaného pH. V tomto prípade je predovšetkým výhodné použitie kyseliny chlorovodíkovej. Látka je ďalej cielená

priamo, bez akýchkoľvek stabilizačných prísad.

V kyslom roztoku je rozpustnosť dvoch rôznych liečív vysoká, môže sa zvyšovať a môže vzniknúť koncentrovanejší roztok, čo znamená, že sa sa môžu použiť malé balenia, s ktorými sa ľahko manipuluje.

Je dôležité, že farmaceutické formulácie podľa vynálezu majú dobrú manipulovateľnosť a lepšiu dávkovaciu schopnosť. Vyššie uvedené formulácie môžu byť v balení, ktoré sa môže použiť na parenterálne podanie, ako sú sklenené obaly, t.j. sklenené ampule alebo vopred plnené injekcie. Ďalej sa môžu pridať do infúzných vreciek alebo fľaštičiek, to znamená, že vodný koncentrovaný roztok pri skladovaní sa musí zriediť pred podaním pacientovi.

Ďalším zlepšeným roztokom je roztok, v ktorom nie sú požadované prísady, ako sú napríklad soli pufru, izotonické soli alebo korozpúšťadlá, ktoré slúžia ako stabilizátory. Avšak stabilizačný roztok môže tiež obsahovať ochranné látky, ktoré bránia rastu baktérií. Roztok je upravený tak, aby sa mohol pridať k roztoku na intravenóznú infúziu, ako je napríklad fyziologický roztok, alebo iné elektrolyty, glukóza, manitol, dextrán, atď. alebo ich kombinácie, a parenterálne podávanie.

Roztok sa môže vyrobiť s aktívnym peptidickým inhibítorom trombínu $\text{HOOC-CH}_2\text{-(R)-Cha-Pic-Nag}$ a $\text{HOOC-CH}_2\text{-(R)-Cgl-Aze-Pab}$, resp. ako bežne používané soli, či ich zásadité formy.

Roztok podľa tohto vynálezu bude pri skladovaní pri teplote miestnosti natoľko stabilný, že umožní predĺžiť čas skladovania.

Priemyselný produkt by mal mať čas skladovateľnosti najmenej dva roky. Na konci tohto času zostane aspoň 95 % účinnej zlúčeniny. To znamená, že celkové množstvo degradovaného produktu by mohlo byť menšie ako 5 %.

Výhodná koncentrácia $\text{HOOC-CH}_2\text{-(R)-Cha-Pic-Nag}$ môže kolísť v rozmedzí od 0,001 až do 200 mg/ml, výhodnejšie od 0,1 do 100 mg/ml, najvýhodnejšie 10 do 100 mg/ml.

Optimálna koncentrácia $\text{HOOC-CH}_2\text{-(R)-Cgl-Aze-Pab}$ môže kolísť v rozmedzí od 0,001 do 300 mg/ml, výhodne od 0,1 do 200 mg/ml, najvýhodnejšie od 1 do 100 mg/ml.

Tento vynález tiež opisuje spôsob prípravy stabilného vodného roztoku na skladovanie, ktorý obsahuje vo vode rozpustený aktívny inhibítor trombínu, $\text{HOOC-CH}_2\text{-(R)-Cha-Pic-Nag}$ a $\text{HOOC-CH}_2\text{-(R)-Cgl-Aze-Pab}$, resp. úpravu pH získaného roztoku od 1,0 do 2,5, výhodne od 1,5 do 2,0, alebo na špecifickú požadovanú hodnotu, ktorou je 1,0, 1,5, 2,0, 2,5.

Pri podávaní pomocou ampúl či injekcií sú vhodné objemy 0,1 až 100 ml, výhodne 1 až 10 ml.

Obidva aktívne inhibítory trombínu $\text{HOOC-CH}_2\text{-(R)-Cha-Pic-Nag}$ a resp. $\text{HOOC-CH}_2\text{-(R)-Cgl-Aze-Pab}$ sú rozpustné vo vode pri teplote miestnosti.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Analytické spôsoby použitia sú uvedené v ďalej uvedených príkladoch.

Skúška stability

Skúška na stanovenie stability používa kvapalnú chromatografiu s reverznou fázou v iónových pároch s UV detekciou pri 210 a 238 nm vyvinutú pre $\text{HOOC-CH}_2\text{-(R)-Cha-Pic-Nag}$ a $\text{HOOC-CH}_2\text{-(R)-Cgl-Aze-Pab}$.

Štandardný roztok pre inhibítor trombínu 0,018 až 0,022 mg/ml sa pripravil ako mobilná fáza. Vzorka roztoku sa zriedila na koncentráciu okolo 0,02 mg/ml s mobilnou fázou.

Stípec sa nastavil s mobilnou fázou, pokým sa nedosiahla základná čiara.

Štandard a vzorka sa injikovali vo vhodných intervaloch.

Retenčný čas pre aktívny inhibítor trombínu $\text{HOOC-CH}_2\text{-(R)-Cha-Pic-Nag}$ a $\text{HOOC-CH}_2\text{-(R)-Cgl-Aze-Pab}$ je od 4 do 12 minút pre tieto metódy.

pH

pH roztoku sa meralo potenciometricky bez predchádzajúceho zriedenia pri použití referenčného rádiometra PHM s referenčným pH metrom so sklenenou elektródou (GK2401C elektróda).

Nasledujúce príklady opisujú vynález, ale v žiadnom smere ho neobmedzujú.

Príklad 1

Tento príklad opisuje výsledky štúdie stability pri teplote 25 °C skôr známeho acetátového roztoku pufru obsahujúceho hydrobromidovú soľ $\text{HOOC-CH}_2\text{-(R)-Cha-Pic-Nag}$ pri dvoch rôznych koncentráciách s hodnotou pH 5,0 na začiatku štúdie.

(i) $\text{HOOC-CH}_2\text{-(R)-Cha-Pic-Nag}$ x 2HBr roztok pufru (0,04 mg/ml)
pH 5

Zloženie

$\text{HOOC-CH}_2\text{-(R)-Cha-Pic-Nag}$ x 2HBr	0,04 mg
hydroxid sodný 1 M s pH 5	q.s.
acetátový pufor 0,05 M (NaCl, 9 mg/ml)	do 1 ml

Stabilita

čas (mesiace)	pH	teplota (°C)	degradácia (% obsah účinnej zložky)
0	5,0	25	-
3	5,0	25	0,73
6	-	25	1,41
14	5,4	25	5,80

(ii) $\text{HOOC-CH}_2\text{-(R)-Cha-Pic-Nag}$ x 2HBr roztok pufru (9 mg/ml)
pH 5

Zloženie

$\text{HOOC-CH}_2\text{-(R)-Cha-Pic-Nag}$ x 2HBr	9 mg
hydroxid sodný 1 M s pH 5	q.s.
acetátový pufr 0,05 M (NaCl, 9 mg/ml)	do 1 ml

Stabilita

čas (mesiace)	pH	teplota (°C)	degradácia (% obsah účinnej zložky)
0	5,0	25	-
6	5,2	25	1,70
14	5,3	25	3,68

Záver

Táto štúdia neodporúča skladovanie pri teplote 25 °C dlhšie ako dva roky. Po tomto čase sa roztok nedá použiť vzhľadom na degradáciu účinnej zložky.

Príklad 2

Tento príklad uvádza výsledky štúdií stability pri teplote 25 °C HOOC-CH₂-(R)-Cha-Pic-Nag ako voľnej zásady pre rovnakú koncentráciu ako v príklade 1 (ii), ktorý je uvedený vyššie, a pri počiatočnom pH 5. Táto štúdia porovnáva stabilitu HOOC-CH₂-(R)-Cha-Pic-Nag ako voľnej zásady alebo ako soli.

(i) HOOC-CH₂-(R)-Cha-Pic-Nag roztok pufra (9 mg/ml) pH 5

Zloženie

HOOC-CH ₂ -(R)-Cha-Pic-Nag ako voľná zásada	9 mg
hydroxid sodný 1 M s pH 5	q.s.
acetátový pufr 0,05 M (NaCl, 9 mg/ml)	do 1 ml

Stabilita

čas (mesiace)	pH	teplota (°C)	degradácia (% obsah účinnej zložčiny)
0	4,9	25	-
3	5,0	25	0,35
6	5,1	25	1,70
15	5,3	25	4,31

Záver

Táto štúdia ukazuje, že nie je veľký rozdiel v stabilite roztoku pri skladovaní pri teplote 25 °C pri použití HOOC-CH₂-(R)-Cha-Pic-Nag ako soli alebo ako voľnej zásady (príklad 1).

Príklad 3

Tento príklad ukazuje výsledky stability pri teplote 25 °C HOOC-CH₂-(R)-Cha-Pic-Nag ako roztoku pufra pri rôznych pH

medzi 3 až 10.

(i) $\text{HOOC-CH}_2\text{-(R)-Cha-Pic-Nag}$ roztok pufra (9 mg/ml) pre rôzne pH

Zloženie

$\text{HOOC-CH}_2\text{-(R)-Cha-Pic-Nag}$ ako voľná zásada	9 mg
hydroxid sodný 1 M až pH	q.s.
acetátový pufor 0,05 M (NaCl, 9 mg/ml)	do 1 ml

Stabilita

čas (mesiace)	pH	teplota (°C)	degradácia (% obsah účinnej zložky)
0	3,0	25	-
	4,0		-
	5,0		-
3	3,6	25	0,75
	4,2		0,78
	5,0		0,85
6	3,8	25	1,30
	4,2		1,48
	5,1		1,70

(ii) $\text{HOOC-CH}_2\text{-(R)-Cha-Pic-Nag} \times 2\text{HCl}$ roztok pufra (1 mg/ml) pre rôzne pH

Zloženie

$\text{HOOC-CH}_2\text{-(R)-Cha-Pic-Nag} \times 2\text{HCl}$	1 mg
roztok pufra *	až 1 ml

* (pre pH 4,5 a 6 acetátový pufr, pre pH 8 fosfátový pufr, pre pH 9 uhličitý pufr)

Stabilita

čas (mesiace)	pH	teplota (°C)	degradácia (% obsah účinnej zložky)
3	4	25	1,1
	5	25	1,3
	6	25	2,4
	8	25	10,8
	9	25	12,2

Záver

Z vyššie uvedeného vyplýva, že degradácia $\text{HOOC-CH}_2\text{-(R)-Cha-Pic-Nag}$ poklesne pri nižšom pH nezávisle od formy soli.

Príklad 4

Tento príklad prezentuje výsledok štúdie stability pri teplote 25 °C $\text{HOOC-CH}_2\text{-(R)-Cha-Pic-Nag}$ pri dvoch rôznych koncentráciách a pH okolo 1,5, presnejšie od 1,5 do 1,6.

(i) $\text{HOOC-CH}_2\text{-(R)-Cha-Pic-Nag}$ roztok pufru (0,4 mg/ml) pre pH 1,5

Zloženie

$\text{HOOC-CH}_2\text{-(R)-Cha-Pic-Nag}$ ako voľná zásada	0,4 mg
kyselina chlorovodíková	q.s.
voda	do 1 ml

Stabilita

čas (mesiace)	pH	teplota (°C)	degradácia (% obsah účinnej zložčeniny)
0	1,5	25	-
3	1,5	25	0,27
6	1,6	25	0,58
12	1,6	25	1,36

(ii) $\text{HOOC-CH}_2\text{-(R)-Cha-Pic-Nag}$ vodný roztok (66 mg/ml) pre
pH 1,5

Zloženie

$\text{HOOC-CH}_2\text{-(R)-Cha-Pic-Nag}$ ako voľná zásada	66 mg
kyselina chlorovodíková 1 M, pH 1,5	q.s.
voda	do 1 ml

Stabilita

čas (mesiace)	pH	teplota (°C)	degradácia (% obsah účinnej zložčeniny)
0	1,6	25	-
3	1,6	25	0,31
6	1,6	25	0,65
12	1,8	25	1,40

Záver

Z vyššie uvedeného vyplýva, že degradácia $\text{HOOC-CH}_2\text{-(R)-Cha-Pic-Nag}$ poklesne pri tomto nižšom pH.

Príklad 5

Tento príklad prezentuje výsledok štúdie stability pri teplote 25 °C $\text{HOOC-CH}_2\text{-(R)-Cha-Pic-Nag}$ pri dvoch rôznych koncentráciách a pH 2,0. Zámerom tejto štúdie je porovnanie degradácie pri rôznych pH v rozmedzí od 1,0 do 2,5 v porovnaní s príkladom 4 (i).

(i) $\text{HOOC-CH}_2\text{-(R)-Cha-Pic-Nag}$ vodný roztok pufru (0,4 mg/ml) pre pH 2,0

Zloženie

$\text{HOOC-CH}_2\text{-(R)-Cha-Pic-Nag}$ ako voľná zásada	0,4 mg
kyselina chlorovodíková (1 M) do pH 2	q.s.
voda	do 1 ml

Stabilita

čas (mesiace)	pH	teplota (°C)	degradácia (% obsah účinnej zložky)
0	2,0	25	-
3	2,0	25	0,46
6	2,0	25	0,91
12	2,2	25	2,05

(ii) $\text{HOOC-CH}_2\text{-(R)-Cha-Pic-Nag}$ vodný roztok (26 mg/ml) pre pH 2,0

Zloženie

$\text{HOOC-CH}_2\text{-(R)-Cha-Pic-Nag}$ ako voľná zásada	26 mg
kyselina chlorovodíková 1 M, pH 2	q.s.
voda	do 1 ml

Stabilita

čas (mesiace)	pH	teplota (°C)	degradácia (% obsah účinnej zložčeniny)
0	2,1	25	-
3	2,1	25	0,45
6	2,1	25	0,94
12	2,4	25	1,93

Záver

Tento príklad ukazuje, že degradácia klesá s týmto nízkym pH.

Príklad 6

Tento príklad uvádza výsledky stability $\text{HOOC-CH}_2\text{-(R)-Cgl-Aze-Pab}$ pri teplote 25 °C ako voľnej zásady.

$\text{HOOC-CH}_2\text{-(R)-Cgl-Aze-Pab}$ roztok pufru (0,04 mg/ml) pre pH 6

Zloženie

$\text{HOOC-CH}_2\text{-(R)-Cgl-Aze-Pab}$ ako voľná zásada	0,04 mg
hydroxid sodný	q.s.
acetátový pufr (0,05 M) (NaCl 9 mg/ml)	do 1 ml

Stabilita

čas (mesiace)	pH	teplota (°C)	degradácia (% obsah účinnej zložčeniny)
0	5,9	25	1,07
3	5,9	25	1,30
6	6,0	25	1,50
12	6,0	25	2,10

Záver

Táto štúdia skladovania ukazuje, že dlhší čas skladovania pri teplote 25 °C pre pH 6 pre zmes č. 6 má za následok značnú degradáciu.

Príklad 7

Tento príklad uvádza výsledky stability $\text{HOOC-CH}_2\text{-(R)-Cgl-Aze-Pab}$ pri teplote 25 °C ako pufrový roztok a ako vodný roztok, pri rôznych pH.

(i) $\text{HOOC-CH}_2\text{-(R)-Cgl-Aze-Pab}$ roztok pufra (12,9 mg/ml) pre rôzne pH

Zloženie

$\text{HOOC-CH}_2\text{-(R)-Cgl-Aze-Pab}$ ako voľná zásada	12,9 mg
hydroxid sodný	q.s.
acetátový pufo (0,05 M) (NaCl 9 mg/ml)	do 1 ml

Stabilita

čas (mesiace)	pH	teplota (°C)	degradácia (% obsah účinnej zložky)
1	3,7	25	0,59
	5,1		0,55
	6,2		0,74
3	3,5	25	0,51
	5,2		0,46
	6,3		0,79
6	4,3	25	0,58
	5,4		0,70
	6,3		0,98

(ii) $\text{HOOC-CH}_2\text{-(R)-Cgl-Aze-Pab}$ vodný roztok (12,9 mg/ml) pre rôzne pH

Zloženie

$\text{HOOC-CH}_2\text{-(R)-Cgl-Aze-Pab}$ ako voľná zásada	12,9 mg
kyselina chlorovodíková 1 M pH	q.s.
voda	do 1 ml

Stabilita

čas (mesiace)	pH	teplota (°C)	degradácia (% obsah účinnej zložčeniny)
0	3,5	25	0,48
	5,4		0,56
	6,2		0,70
3	3,5	25	0,52
	5,4		0,69
	6,2		0,66
6	3,5	25	0,61
	5,4		0,72
	6,2		1,00

Záver

Táto štúdia skladovania ukazuje, že degradácia $\text{HOOC-CH}_2\text{-(R)-Cgl-Aze-Pab}$ klesá so znižovaním pH s alebo bez pufrového systému.

Príklad 8

Tento príklad uvádza výsledky stability $\text{HOOC-CH}_2\text{-(R)-Cgl-Aze-Pab}$ pri teplote 50 °C ako vodný roztok, pri rôznych pH.

HOOC-CH₂-(R)-Cgl-Aze-Pab vodný roztok (12,0 mg/ml) pre rôzne pH

Zloženie

HOOC-CH ₂ -(R)-Cgl-Aze-Pab ako voľná zásada	12,0 mg
kyselina chlorovodíková 1 M pH	q.s.
voda	do 1 ml

Stabilita

čas (týždne)	pH	teplota (°C)	degradácia (% obsah účinnej zložky)
0	2	50	0,57
	4		0,42
	7		0,44
	9		2,41
2	2	50	0,47
	4		0,48
	7		3,31
	9		25,6
4	2	50	0,50
	4		0,58
	7		3,76
	9		33,8

Záver

Táto štúdia ukazuje, že tiež pri zvýšenej teplote sa degradácia HOOC-CH₂-(R)-Cgl-Aze-Pab znižuje pri nižšom pH.

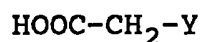
Vyhodnotenie

Vyššie uvedené štúdie ukazujú, že pri teplote miestnosti, ktorá je 25 °C sa znižuje degradácia aktívneho inhibítora trombínu $\text{HOOC-CH}_2\text{-(R)-Cha-Pic-Nag}$ a $\text{HOOC-CH}_2\text{-(R)-Cgl-Aze-Pab}$, ktoré sú nezávislé ako voľné zásady, alebo ako voľné soli, nezávisle od koncentrácie účinnej zlúčeniny, pri nižšom pH.

- Ďalej tieto štúdie ukazujú, že vodný roztok uvedených inhibítorov trombínu, s pH v rozmedzí od 1,0 do 2,5 sú pri skladovaní stabilnejšie pri teplote miestnosti počas dlhšieho obdobia.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

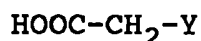
1. Vodný roztok na infúziu stabilný počas skladovania, ktorý má pH v rozmedzí od 1,0 do 2,5 a obsahuje aktívny inhibítor trombínu, ktorý má vzorec



kde Y je (R)-Cha-Pic-Nag alebo (R)-Cgl-Aze-Pab vo forme soli alebo voľnej zásady.

2. Roztok podľa nároku 1, kde inhibítorom trombínu je $\text{HOO-CH}_2\text{-(R)-Cha-Pic-Nag}$ vo forme voľnej zásady.
3. Roztok podľa nároku 1, kde inhibítorom trombínu je $\text{HOO-CH}_2\text{-(R)-Cgl-Aze-Pab}$ vo forme voľnej zásady.
4. Roztok podľa nároku 1, v ktorom je pH od 1,5 do 2,0.
5. Roztok podľa niektorého z predchádzajúcich nárokov 1, 2 alebo 4, v ktorom koncentrácia aktívneho inhibítora je od 0,001 do 200 mg/ml.
6. Roztok podľa niektorého z predchádzajúcich nárokov 1, 3 alebo 4, v ktorom koncentrácia aktívneho inhibítora je od 0,001 do 300 mg/ml.
7. Roztok podľa niektorého z predchádzajúcich nárokov 1, 2, 4 alebo 5, ktorý obsahuje účinnú zlúčeninu $\text{HOO-CH}_2\text{-(R)-Cha-Pic-Nag}$, vodu a anorganickú minerálnu kyselinu.
8. Roztok podľa niektorého z predchádzajúcich nárokov 1, 3, 4 alebo 6, ktorý obsahuje účinnú zlúčeninu $\text{HOO-CH}_2\text{-(R)-Cgl-Aze-Pab}$, vodu a anorganickú minerálnu kyselinu.
9. Roztok podľa niektorého z nárokov 7 alebo 8, kde anorganickou minerálnou kyselinou je kyselina chlorovodíková.

10. Roztok podľa niektorého z nárokov 1 až 9, v ktorom pri skladovaní pri teplote miestnosti počas obdobia aspoň dvoch rokov, zostane najmenej 95 % účinnej látky.
11. Spôsob prípravy skladovateľného koncentrovaného vodného roztoku na infúziu podľa niektorého z predchádzajúcich nárokov 1 až 10, ktorý zahrňuje rozpúšťanie aktívneho inhibítora trombínu vo vode a upravenie roztoku na pH 1,0 až 2,5.
12. Spôsob podľa nároku 11, kde sa na úpravu pH použije kyselina chlorovodíková.
13. Použitie stabilného koncentrovaného vodného roztoku podľa niektorého z nárokov 1 až 10, na inhibíciu trombínu.
14. Použitie vodného roztoku na infúziu stabilného počas skladovania podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 10 na inhibíciu trombínu zahrňajúci jeho intaravenézne podávanie.
15. Spôsob stabilizácie aktívneho inhibítora trombínu, ktorý má vzorec



kde Y je (R)-Cha-Pic-Nag alebo (R)-Cgl-Aze-Pab, jeho soľ alebo jeho voľná zásada, zahrňujúci rozpustenie uvedeného inhibítora trombínu vo vode a upravenie získaného roztoku fyziologicky prijateľnou organickou alebo anorganickou kyselinou na získanie pH od 1,0 do 2,5.