



(19)  
Bundesrepublik Deutschland  
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) DE 699 16 082 T2 2004.10.21

(12)

## Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) EP 1 109 526 B1

(21) Deutsches Aktenzeichen: 699 16 082.0

(86) PCT-Aktenzeichen: PCT/SE99/01440

(96) Europäisches Aktenzeichen: 99 946 504.0

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: WO 00/12043

(86) PCT-Anmeldetag: 24.08.1999

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: 09.03.2000

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: 27.06.2001

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: 31.03.2004

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: 21.10.2004

(51) Int Cl.<sup>7</sup>: A61J 1/05

A61J 1/14

(30) Unionspriorität:

9802938 01.09.1998 SE

(84) Benannte Vertragsstaaten:

AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,  
LI, LU, MC, NL, PT, SE

(73) Patentinhaber:

AstraZeneca AB, Södertälje, SE

(72) Erfinder:

LUNDGREN, Anna, S-431 83 Mölndal, SE;  
SUNDGREN, Mats, S-431 83 Mölndal, SE

(74) Vertreter:

derzeit kein Vertreter bestellt

(54) Bezeichnung: VERBESSERTE STABILITÄT FÜR INJEKTIONSLÖSUNGEN

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelebt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

**Beschreibung****Gebiet der Erfindung**

**[0001]** Die vorliegende Erfindung betrifft Lösungen eines in Gummikomponenten enthaltenden primären Verpackungen wie Ampullen, Flaschen, Kartuschen und vorgefüllten Spritzen gelagerten niedermolekularen Thrombininhibitoren. Die Erfindung betrifft weiterhin die medizinische Verwendung solcher gelagerten Thrombininhibitorlösungen.

**Hintergrund der Erfindung**

**[0002]** Lösungen für die parenterale Verwendung pharmazeutisch aktiver Substanzen werden normalerweise in primären Verpackungen wie Ampullen, Flaschen, Kartuschen oder in vorgefüllten Spritzen gelagert. Die primären Verpackungen werden mit einem Gummistopfen oder -stempel verschlossen. Ein herkömmlicherweise verwendetes Gummimaterial enthält Chlorbutyl. Lösungen von niedermolekularen Thrombininhibitoren, die in Ampullen, Flaschen, Kartuschen und vorgefüllten Spritzen gelagert werden, die mit einem Chlorbutylgummi enthaltenden Stopfen oder Stempel verschlossen sind, werden schneller zersetzt, was eine kürzere Lagerzeit zur Folge hat.

**[0003]** Das Dokument EP-A-390 244 lehrt, daß Chlorbutylgummi im allgemeinen ein ausgezeichnetes Material für die Herstellung von Verschlußteilen für Reservoir ist, da die Medikamente im allgemeinen durch einen längeren Kontakt mit dieser Art von Gummi nicht in abträglicher Weise beeinflußt werden.

**Offenbarung der Erfindung**

**[0004]** Es wurde nun überraschenderweise gefunden, daß sich die Stabilität des niedermolekularen Thrombininhibitoren in Lösung durch die Verwendung von Gummimaterial, das anstelle von Chlorbutyl Brombutyl enthält, beträchtlich verbessern läßt.

**[0005]** Die vorliegende Erfindung stellt eine primäre Verpackung wie z. B. eine Ampulle, eine Flasche, eine Kartusche oder eine vorgefüllte Spritze bereit, die eine Lösung eines niedermolekularen Thrombininhibitors zur parenteralen Injektion enthält und mit einem Gummistopfen oder -stempel, der anstelle von Chlorbutylgummi Brombutylgummi enthält, verschlossen ist.

**[0006]** Die vorliegende Erfindung stellt weiterhin eine medizinische Verwendung von solchen Lösungen eines Thrombininhibitoren oder Salzen eines solchen Thrombininhibitoren bereit, die in einer wie oben erwähnten primären Verpackung aufbewahrt werden, die mit Brombutylstopfen oder -stempeln verschlossen ist.

**[0007]** Die vorliegende Erfindung stellt weiterhin eine wäßrige Lösung zur parenteralen Verabreichung bereit, die einen niedermolekularen Thrombininhibitor auf Peptidgrundlage oder ein Salz davon umfaßt und einen pH-Wert im Bereich von 3 bis 8, vorzugsweise einen pH-Wert von etwa 5, aufweist und in einer primären Verpackung wie z. B. einer Ampulle, einer Flasche, einer Kartusche oder einer vorgefüllten Spritze, die mit einem Gummistopfen oder -stempel, der Brombutyl enthält, verschlossen ist.

**[0008]** In der vorliegenden Anmeldung bezieht sich „Thrombininhibitor“ auf niedermolekulare Thrombininhibitoren auf Peptidgrundlage. Der Ausdruck „niedermolekulare Thrombininhibitoren auf Peptidgrundlage“ wird vom Fachmann so verstanden, daß er Thrombininhibitoren mit einer bis vier Peptidbindungen und/oder mit einem Molekulargewicht unter 1000 einschließt und die Verbindungen einschließt, die allgemein und besonders bevorzugt speziell in dem Übersichtsartikel von Claesson in Blood Coagul. Fibrin. (1994) 5, 411, beschrieben sind, sowie die, die im US-Patent Nr. 4,346,078; den internationalen Patentanmeldungen WO 97/23499, WO 97,02284, WO 97/46577, WO 98/01422, WO 93/05069, WO 93/11152, WO 9523609, WO 95/35309, WO 96/25426, WO 94/29336, WO 93/18060 und WO 95/01168; und den europäischen Patentanmeldungen 623 596, 648 780, 463 231, 559 046, 641 779, 185 390, 526 877, 542 525, 195 212, 362 002, 364 344, 530 167, 293 881, 686 642, 669 317 und 601 459 offenbart sind.

**[0009]** Bevorzugte niedermolekulare Thrombininhibitoren auf Peptidgrundlage schließen die ein, die kollektiv als „Gatrane“ bekannt sind. Als Gatrane können insbesondere beispielsweise HOOC-CH<sub>2</sub>(R)Cha-Pic-Nag-H (das als Inogatran bekannt ist; siehe die internationale Patentanmeldung WO 93/11152 und die dortige Abkürzungsliste) und HOOC-CH<sub>2</sub>-(R)Cgl-Aze-Pab-H (das als Melagatran bekannt ist; siehe die internationale Patentanmeldung WO 94/29336 und die dortige Abkürzungsliste).

**[0010]** Der in Glasampullen oder Spritzen aufzubewahrende bevorzugte niedermolekulare Thrombininhibitor auf Peptidgrundlage ist aus der aus den folgenden Verbindungen bestehenden Gruppe ausgewählt: Inogatran ([2R-[2S]]-N-[2-[2-[[3-[(Aminoiminomethyl)amino]propyl]amino]carbonyl]-1-piperidinyl]-1-(cyclohexylmethyl)-2-oxoethyl]glycin), Melagatran ([2R-[2S]]-N-[2-[2-[[4-(Aminoiminomethyl)phenyl]methyl]amino]carbonyl]-1-azetidinyl]-1-cyclohexyl-2-oxoethyl]glycin) und Verbindung A([S-(R\*, S\*)]-N-[1-Cyclohexyl-2-[2-[[4-[(hydroxyimino)aminomethyl]phenyl]methyl]amino]carbonyl]-1-azetidinyl]-2-oxoethyl]glycinethylester).

**[0011]** Bei einer Ausführungsform der Erfindung handelt es sich bei den Lösungen des Thrombininhibitors (vorzugsweise Melagatran) zur parenteralen Injektion um wässrige Lösungen, die in primären Verpackungen wie z.B. Ampullen, Flaschen, Kartuschen oder vorgefüllten Spritzen mit einem Gummistopfen oder -stempel, der Brombutyl enthält, aufbewahrt werden.

**[0012]** Bei einer anderen Ausführungsform der Erfindung handelt es sich bei dem Thrombininhibitor für die parenterale Injektion um eine wässrige Lösung, der Hydroxypropyl-β-cyclodextrin (HPβCD) zugesetzt ist. Die Konzentration des Thrombininhibitors liegt im Bereich von 0,001–100 mg/ml, vorzugsweise 2,5–20 mg/ml.

#### Ausführungsbeispiel

#### Analytisches Verfahren

#### Flüssigchromatographie (Liquid Chromatography, LC) für alle Analysen

**[0013]** Das folgende Gerät und die folgenden Parameter wurden für die Analyse von Melagatran in Lösung verwendet.

Fließgeschwindigkeit	1,0 ml/min
Wellenlänge	237 nm
Injectionsvolumen	20 µl
Analytische Säule	Waters Symmetry CB, 150 x 3,9 mm
Schutzsäule	Waters Symmetry C8, 22 x 3,9 mm
Mobile Phase	20 Vol.-% Acetonitril in Phosphatpuffer, pH 2,0 mit 4,6 mM Octansulphonsäure.

#### AUSWERTUNG

**[0014]** Die Ergebnisse in den Tabellen sind als gesamtes zersetzes Melagatran angeführt. Dies bedeutet, daß alle Nebenprodukte eingeschlossen sind und als Flächen von Melagatran angeführt werden.

#### Beispiel 1

**[0015]** In diesem Beispiel wird ein Vergleich von Melagatran in HPβCD-Lösung in vorgefüllten Spritzen (1,0 ml) mit Brombutyl bzw. Chlorbutyl enthaltenden Gummistopfen gezeigt. Die Spritzen wurden bis zu 6 Monate lang bei 4,25 und 50°C aufbewahrt.

**[0016]** Die Melagatranlösung befand sich in direktem Kontakt mit den verschiedenen Gummimaterialien.

## HERSTELLUNG DER PROBEN

Melagatran, 2,5 mg/ml, in wäßriger HP $\beta$ CD-Lösung (40 Vol.-%), pH-Wert etwa 5  
Charge HF 839-2601

Melagatran	442,1 mg
HP $\beta$ CD	80,0 g
HCl, 1 M	qs
NaOH, 1 M	qs
Wasser für Injektionszwecke	ad 200 g Endgewicht (Dichte 1,145 g/ml)

**[0017]** Melagatran wurde in einem getrennten Becher in Wasser gelöst, und die Lösung auf einen pH-Wert von 5,06 eingestellt. HP $\beta$ CD-Pulver wurde zusammen mit Wasser mit dieser Lösung gemischt. Die letzliche erhaltene Lösung wurde mit einem Magnetrührer gemischt, bis die Substanz vollständig in Lösung gegangen war, der pH-Wert wurde abschließend auf 5,02 eingestellt und die Lösung wurde durch einen sterilen 0,22- $\mu$ m-Filter filtriert.

Melagatran, 10 mg/ml, in wäßriger HP $\beta$ CD-Lösung (40 Vol.-%), pH-Wert etwa 5  
Charge HF 839-2602

Melagatran	1,77 mg
HP $\beta$ CD	80,0 g
HCl, 1 M	qs
NaOH, 1 M	qs
Wasser für Injektionszwecke	ad 200 g Endgewicht (Dichte 1,145 g/ml)

**[0018]** Melagatran wurde in einem getrennten Becher in Wasser gelöst, und die Lösung auf einen pH-Wert von 4,88 eingestellt. HP $\beta$ CD-Pulver wurde zusammen mit Wasser mit dieser Lösung gemischt. Die letzliche erhaltene Lösung wurde mit einem Magnetrührer gemischt, bis die Substanz vollständig in Lösung gegangen war, der pH-Wert wurde abschließend auf 5,0 eingestellt und die Lösung wurde durch einen sterilen 0,22- $\mu$ m-Filter filtriert.

## FÜLLEN DER SPRITZEN (1,0 ml)

Probe A1 (HF 839-2613) 10 mg/ml

**[0019]** 0,5 ml HF 838-2602 wurden in 1-ml-HYPAR®-Spritzen von Becton Dickinson mit schwarzen, Chlorbutylgummi enthaltenden Stempelmaterial (PH 701/50 von The West Company) gefüllt.

Probe B1 (HF 839-2614) 10 mg/ml

**[0020]** 0,5 ml HF 838-2602 wurden in 1-ml-HYPAR®-Spritzen von Becton Dickinson mit grauem, Chlorbutylgummi enthaltenden Stempelmaterial (PH 4416/50 von The West Company) gefüllt.

Probe C1 (HF 839-2615) 2,5 mg/ml

**[0021]** 0,5 ml HF 838-2601 wurden in 1-ml-HYPAR®-Spritzen von Becton Dickinson mit grauem, Chlorbutylgummi enthaltenden Stempelmaterial (PH 4416/50 von The West Company) gefüllt.

Probe D1 (HF 839-2616) 10 mg/ml

**[0022]** 0,5 ml HF 838-2602 wurden in 1-ml-HYPAR®-Spritzen von Becton Dickinson mit schwarzen, Chlorbu-

tylgummi enthaltenden Stempelmaterial (PH 701/50 von The West Company) gefüllt.

## ERGEBNISSE DER STABILITÄTSUNTERSUCHUNG

<b>Probe A1 (HF 839-2613) 10 mg/ml - Chlorbutylgummi</b>			
Lagerzeit (Monate)	pH	Temperatur (°C)	Zersetzung insgesamt (Flächen-% von Melagatran)
0	5,2	-	1,2
1	5,2	4	1,0
1	5,3	50	7,4
3	5,1	4	1,2
3	5,1	25	4,5
3	5,2	50	14,9
6	5,1	4	1,2
6	5,1	25	3,7

<b>Probe B1 (HF 839-2614) 10 mg/ml - Brombutylgummi</b>			
Lagerzeit (Monate)	pH	Temperatur (°C)	Zersetzung insgesamt (Flächen-% von Melagatran)
0	5,2	-	1,1
1	5,2	4	1,0
1	5,2	50	6,4
3	5,1	4	1,2
3	5,1	25	2,4
3	5,2	50	12,8
6	5,1	4	1,1
6	5,1	25	3,1

<b>Probe C1 (HF 839-2615) 2,5 mg/ml - Brombutylgummi</b>			
Lagerzeit (Monate)	pH	Temperatur (°C)	Zersetzung insgesamt (Flächen-% von Melagatran)

0	5,3	-	1,2
1	5,4	4	1,1
1	5,3	50	7,2
3	5,3	4	1,3
3	5,3	25	3,9
3	5,2	50	14,2
6	5,2	4	1,2
6	5,2	25	5,7

<b>Probe D1 (HF 839-2616) 10 mg/ml - Chlorbutylgummi</b>			
Lagerzeit (Monate)	pH	Temperatur (°C)	Zersetzung insgesamt (Flächen-% von Melagatran)
0	5,3	-	1,2
1	5,4	4	1,2
1	5,3	50	8,6
3	5,3	4	1,2
3	5,3	25	3,1
3	5,2	50	17,4
6	5,2	4	1,4
6	5,2	25	9,9

#### Schlußfolgerung

**[0023]** Chlorbutyl enthaltende Gummistempel führen im Vergleich zu Brombutyl enthaltenden Gummistempeln zu einer stärkeren Zersetzung. Dies trifft sowohl auf hohe als auch auf niedrige Melagatrankonzentrationen in wäßrigen Lösungen zu.

**[0024]** Der deutlichste Unterschied zwischen Stempeln aus Chlorbutylgummi und Brombutylgummi wurde bei einer niedrigen Melagatrandosis von 2,5 mg/ml in wäßriger Lösung beobachtet.

#### Beispiel 2.

**[0025]** Bei diesem Beispiel handelt es sich um einen Vergleich von Melagatran in einer wäßrigen HPβCD-Lösung und Melagatran in einer wäßrigen NaCl-Lösung. Beide Lösungen befinden sich im direkten Kontakt mit Brombutyl enthaltenden Gummistempeln. 3 Stempel der Qualität FM 257 (von Helvoet Pharma N.V.) wurden jeweils zusammen mit 1 ml Melagatranlösung (wäßrige NaCl-Lösung bzw. wäßrige HPβCD-Lösung) in einer 3-ml-Glasampulle gegeben. Bei den Vergleichsproben handelte es sich um Melagatran in einer wäßrigen NaCl-Lösung und in einer wäßrigen HPβCD-Lösung, die sich in Kontakt mit dem Stempelmaterial befand. Die Vergleichproben wurden auf die gleiche Weise wie die anderen Proben behandelt. Die Ampullen wurden bis zu 3 Monate lang bei 50°C aufbewahrt.

**[0026]** Verglichen mit der Untersuchung von Beispiel 1 ist das Verhältnis zwischen der der Stempeloberfläche ausgesetzten Lösung und der Menge an Melagatranlösung 16mal höher.

## HERSTELLUNG DER PROBEN

Melagatran, 7,5 mg/ml, in einer wäßrigen HP $\beta$ CD-Lösung (40 Gew.-%), pH-Wert etwa 5.  
Charge HF 839-2679

Melagatran	928,8 mg
HP $\beta$ CD	55,0 g
HCl, 1 M	qs
NaOH, 1 M	qs
Wasser für Injektionszwecke	137,4 g (Dichte 1,145 g/ml)

**[0027]** Melagatran und HP $\beta$ CD wurden in Wasser gelöst und auf einen pH-Wert von 4,96 eingestellt. Die letztlich erhaltene Lösung wurde mit Wasser auf das Endgewicht verdünnt und steril durch einen 0,45- $\mu$ m-Filter filtriert.

Melagatran, 7,5 mg/ml, in einer wäßrigen NaCl-Lösung, pH-Wert etwa 5.  
Charge HF 839-2680

Melagatran	1315,5 g
NaCl	01,441 g
HCl, 1 M	qs
NaOH, 1 M	qs
Wasser für Injektionszwecke	ad 170 g (Dichte 1,0 g/ml)

**[0028]** Melagatran und NaCl wurden in Wasser gelöst und auf einen pH-Wert von 5,03 eingestellt. Die letztlich erhaltene Lösung wurde mit Wasser auf das Endgewicht verdünnt und steril durch einen 0,22- $\mu$ m-Filter filtriert.

## FÜLLEN DER AMPULLEN

Probe A2 (HF 839-2682) 7,5 mg/ml in NaCl

**[0029]** 1,0 ml HF 839-2680 wurde zusammen mit 3 schwarzen, nicht siliconisierten Stempeln (FM 257 von Helvoet Pharma N.V.), die Brombutylgummi enthielten, in 3-ml-Ampullen gefüllt.

Probe B2 (HF 839-2683) 7,5 mg/ml in NaCl

**[0030]** 1,0 ml HF 839-2680 wurde zusammen mit 3 schwarzen, siliconisierten Stempeln (FM 257 von Helvoet Pharma N.V.), die Brombutylgummi enthielten, in 3-ml-Ampullen gefüllt.

Probe C2 (HF 839-2684) 7,5 mg/ml in NaCl

**[0031]** 1,0 ml HF 839-2680 wurde zusammen mit 3 grauen, siliconisierten Stempeln (FM 257 von Helvoet Pharma N.V.), die Brombutylgummi enthielten, in 3-ml-Ampullen gefüllt.

Probe D2 (HF 839-2688) 7,5 mg/ml in NaCl

**[0032]** 1,0 ml HF 839-2680 wurde in 3-ml-Ampullen gefüllt (Vergleichsprüfung).

Probe E2 (HF 839-2689) 7,5 mg/ml in HP $\beta$ CD

**[0033]** 1,0 ml HF 839-2679 wurde zusammen mit 3 schwarzen, nicht siliconisierten Stempeln (FM 257 von Helvoet Pharma N.V.), die Brombutylgummi enthielten, in 3-ml-Ampullen gefüllt.

Probe F2 (HF 839-2690) 7,5 mg/ml in HP $\beta$ CD

**[0034]** 1,0 ml HF 839-2679 wurde zusammen mit 3 schwarzen, siliconisierten Stempeln (FM 257 von Helvoet Pharma N.V.), die Brombutylgummi enthielten, in 3-ml-Ampullen gefüllt.

Probe G2 (HF 839-2691) 7,5 mg/ml in HP $\beta$ CD

**[0035]** 1,0 ml HF 839-2679 wurde zusammen mit 3 grauen, siliconisierten Stempeln (FM 257 von Helvoet Pharma N.V.), die Brombutylgummi enthielten, in 3-ml-Ampullen gefüllt.

Probe H2 (HF 839-2695) 7,5 mg/ml in HP $\beta$ CD

**[0036]** 1,0 ml HF 839-2679 wurde in 3-ml-Ampullen gefüllt (Vergleichsbeispiel).

## ERGEBNISSE DER STABILITÄTSUNTERSUCHUNGEN

<b>Probe A2 (HF 839-2682) 7,5 mg/ml - Brombutylgummi</b>			
Lagerzeit (Monate)	pH	Temperatur (°C)	Zersetzung insgesamt (Flächen-% von Melagatran)

1	5,9	50	4,2
3	6,0	50	9,3

**Probe B2 (HF 839-2683) 7,5 mg/ml - Brombutylgummi**

Lagerzeit (Monate)	pH	Temperatur (°C)	Zersetzung insgesamt (Flächen-% von Melagatran)
1	5,8	50	4,0
3	6,0	50	8,7

**Probe C2 (HF 839-2684) 7,5 mg/ml - Brombutylgummi**

Lagerzeit (Monate)	pH	Temperatur (°C)	Zersetzung insgesamt (Flächen-% von Melagatran)
1	5,8	50	3,7
3	5,8	50	7,9

**Probe D2 (HF 839-2688) 7,5 mg/ml in NaCl - Vergleichsbeispiel**

Lagerzeit (Monate)	pH	Temperatur (°C)	Zersetzung insgesamt (Flächen-% von Melagatran)
1	5,2	4	1,4
3	5,3	4	1,4
1	5,4	50	3,4
3	5,6	50	6,8

**Probe E2 (HF 839-2689) 7,5 mg/ml in HPβCD - Brombutylgummi**

Lagerzeit (Monate)	pH	Temperatur (°C)	Zersetzung insgesamt (Flächen-% von Melagatran)
1	5,5	50	5,5
3	5,6	50	11,3

**Probe F2 (HF 839-2690) 7,5 mg/ml in HPβCD - Brombutylgummi**

Lagerzeit (Monate)	pH	Temperatur (°C)	Zersetzung insgesamt (Flächen-% von Melagatran)
1	5,4	50	5,4
3	5,5	50	11,3

**Probe G2 (HF 839-2691) 7,5 mg/ml in HP $\beta$ CD -  
Brombutylgummi**

Lagerzeit (Monate)	pH	Temperatur (°C)	Zersetzung insgesamt (Flächen-% von Melagatran)
1	5,4	50	5,4
3	5,5	50	10,3

**Probe H2 (HF 839-2695) 7,5 mg/ml in HP $\beta$ CD -  
Vergleichsbeispiel**

Lagerzeit (Monate)	pH	Temperatur (°C)	Zersetzung insgesamt (Flächen-% von Melagatran)
1	5,2	4	1,5
3	5,3	4	1,7
1	5,3	50	5,7
3	5,4	50	10,7

Schlußfolgerung

**[0037]** Melagatran in einer wäßrigen NaCl-Lösung zeigt im Vergleich zu Melagatran in einer wäßrigen HP $\beta$ -CD-Lösung eine etwas niedrigere Zersetzung. Dies trifft sowohl auf Lösungen zu, die sich in Kontakt mit Stempelmaterial (FM 257 Brombutyl) befinden, 8%\*(ist die gesamte Zersetzung in Flächen-% von Melagatran) verglichen mit 11%\*(ist die gesamte Zersetzung in Flächen-% von Melagatran), als auch auf Lösungen, bei denen das Stempelmaterial nicht vorhanden ist (Vergleichsproben), 7%\*(ist die gesamte Zersetzung in Flächen-% von Melagatran) verglichen mit 11%\*(ist die gesamte Zersetzung in Flächen-% von Melagatran).

Beispiel 3

**[0038]** Dieses Beispiel zeigt einen Vergleich verschiedener Arten von Stopfen- und Stempelmaterialien, die entweder Brombutylgummi oder Chlorbutylgummi enthalten, der sich im Kontakt mit einer Melagatranlösung (NaCl, pH 5) befindet. Melagatranlösung wurde zusammen mit Stopfen und Stempeln verschiedener Marken in Glasampullen (3 ml) gefüllt. Für die Untersuchung wurden 5 verschiedene Gummimaterialien verwendet. Hierbei handelte es sich um 3 verschiedene Brombutylgummi und um 2 verschiedene Chlorbutylgummi. Als Vergleichsprobe wurde eine wäßrige NaCl-Lösung von Melagatran, die sich nicht in Kontakt mit einem Stopfen- oder Stempelmaterial befand, aufbewahrt.

**[0039]** Das Verhältnis zwischen der exponierten Stempel- bzw. Stopfenoberfläche und Melagatran in der wäßrigen Lösung ist höher als im Beispiel 1. Die exponierte Fläche des getesteten Stempel- bzw. Stopfenumaterials wurde jeweils berechnet. Bei der Untersuchung ist das Flächenverhältnis verglichen mit der in Beispiel 1 vorliegenden Fläche 10–15mal höher. Die Ampullen wurden bei einer Temperatur von 50°C bis zu 19 Tage lang untersucht.

## HERSTELLUNG DER PROBEN

Melagatran, 5 mg/ml, in isotonischer NaCl-Lösung, pH-Wert etwa 5.  
Charge HF 839-2719

Melagatran	10,0 mg
NaCl	17,6 g
HCl, 1 M	qs
NaOH, 1 M	qs
Wasser für Injektionszwecke	ad Endgewicht 2000 g (Dichte 1,0 g/ml)

[0040] Melagatran und NaCl wurden in Wasser gelöst, und der pH-Wert wurde auf 4,95 eingestellt. Die Lösung wurde mit Wasser auf das Endgewicht verdünnt.

## FÜLLEN DER AMPULLEN

[0041] Die Gesamtkontaktfläche zwischen dem Gummimaterial und der Lösung wurde auf verschiedene Weisen und in unterschiedlichem Ausmaß vergrößert. Bei einer Methode erfolgte dies, indem man in jede Ampulle Stückchen von Ampullenstopfenmaterial gab. Bei Probe A3 wurde das Stopfenmaterial in acht gleiche Teile geteilt und in jedes Vial zwei Teile gegeben (insgesamt 2/8). Bei einer anderen Methode zum Vergrößern der Kontaktfläche wurden in jede Ampulle 2–3 Stempel gegeben. Bei Probe E3 wurden in jede Ampulle drei Stempel gegeben. Bei den Proben A3 bis F3 war die Kontaktfläche, verglichen mit der normalen Kontaktfläche zwischen Stempel und Lösung in einer 1-ml-Spritze (wie in Beispiel 1), um einen Faktor von 10–15 höher.

Probe A3 (HF 839-2727) 5 mg/ml in NaCl

[0042] 1,5 ml HF 839-2719 wurden zusammen mit zwei 1/8 Teilen eines Chlorbutylgummi enthaltenden 10-ml-Ampullenstopfens (FM 50 von Helvoet Pharma N.V.) in eine 3-ml-Ampulle gegeben.

Probe B3 (HF 839-2728) 5 mg/ml in NaCl

[0043] 1,5 ml HF 839-2719 wurden zusammen mit zwei Brombutylgummi enthaltenden, grauen Stempeln (PH 4023/50 von The West Company) in eine 3-ml-Ampulle gegeben.

Probe C3 (HF 839-2729) 5 mg/ml in NaCl

[0044] 1,5 ml HF 839-2719 wurden zusammen mit zwei Chlorbutylgummi enthaltenden, schwarzen Stempeln (PH 701/50 von The West Company) in eine 3-ml-Ampulle gegeben.

Probe D3 (HF 839-2730) 5 mg/ml in NaCl

[0045] 1,5 ml HF 839-2719 wurden zusammen mit zwei Brombutylgummi enthaltenden, grauen Stempeln (W 4416/50 von The West Company) in eine 3-ml-Ampulle gegeben.

Probe E3 (HF 839-2731) 5 mg/ml in NaCl

[0046] 1,5 ml HF 839-2719 wurden zusammen mit drei Brombutylgummi enthaltenden, schwarzen Stempeln (FM 257 von Helvoet Pharma N.V.) in eine 3-ml-Ampulle gegeben.

Probe F3 (HF 839-2732) 5 mg/ml in NaCl

[0047] 1,5 ml HF 839-2719 wurden zusammen in eine 3-ml-Ampulle gegeben (Vergleichsprobe).

## ERGEBNISSE DER STABILITÄTSUNTERSUCHUNGEN

<b>Probe A3 (HF 839-2727) 5 mg/ml - Chlorbutylgummi</b>			
Lagerzeit (Monate)	pH	Temperatur (°C)	Zersetzung insgesamt (Flächen-% von Melagatran)
11	~5,0	50	8,0
19	~5,0	50	11,8

<b>Probe B3 (HF 839-2728) 5 mg/ml - Brombutylgummi</b>			
Lagerzeit (Monate)	pH	Temperatur (°C)	Zersetzung insgesamt (Flächen-% von Melagatran)
11	~5,0	50	0,9
19	~5,0	50	1,4

<b>Probe C3 (HF 839-2729) 5 mg/ml - Chlorbutylgummi</b>			
Lagerzeit (Monate)	pH	Temperatur (°C)	Zersetzung insgesamt (Flächen-% von Melagatran)
11	~5,0	50	1,5
19	~5,0	50	2,4

<b>Probe D3 (HF 839-2730) 5 mg/ml - Brombutylgummi</b>			
Lagerzeit (Monate)	pH	Temperatur (°C)	Zersetzung insgesamt (Flächen-% von Melagatran)
11	~5,0	50	1,3
19	~5,0	50	1,6

<b>Probe E3 (HF 839-2731) 5 mg/ml - Brombutylgummi</b>			
Lagerzeit (Monate)	pH	Temperatur (°C)	Zersetzung insgesamt (Flächen-% von Melagatran)
11	~5,0	50	1,2
19	~5,0	50	1,4

<b>Probe F3 (HF 839-2732) 5 mg/ml - Vergleichsbeispiel</b>			
Lagerzeit (Monate)	pH	Temperatur (°C)	Zersetzung insgesamt (Flächen-% von Melagatran)
11	~5,0	50	0,6
19	~5,0	50	1,0

## Schlußfolgerung

[0048] Alle drei Brombutylgummimaterialien zeigten, verglichen mit den beiden Chlorbutylgummimaterialien, eine geringere Zersetzung von Melagatran.

## Zusammenfassende Schlußfolgerung

**[0049]** In Beispiel 1 ist gezeigt, daß, bei wäßrigen, Melagatran enthaltenden Lösungen, die in HYPAK®-Spritzen (von Becton Dickinson) aufbewahrt werden, sich eine bessere Stabilität erzielen läßt, wenn man Brombutylgummi enthaltende Stempel verwendet, verglichen mit den entsprechenden Chlorbutylgummi enthaltenden Stempeln.

**[0050]** In Beispiel 2 ist gezeigt, daß, bei wäßrigen Melagatranlösungen, die in Glasampullen aufbewahrt werden, sich eine bessere Stabilität erzielen läßt, wenn man eine wäßrige NaCl-Lösung verwendet, verglichen mit einer wäßrigen HP $\beta$ CD-Lösung. Dies trifft sowohl auf Melagatran in Lösung in Kontakt mit Brombutylgummi enthaltenden Stempeln als auch auf Melagatran in Lösung ohne Kontakt mit Brombutylgummi enthaltenden Stempeln zu.

**[0051]** In Beispiel 3 ist gezeigt, daß bei Melagatran in einer wäßrigen NaCl-Lösung sich eine verbesserte Stabilität erzielen läßt, wenn man Brombutyl enthaltende Gummimaterialien verwendet, verglichen mit Chlorbutyl enthaltenden Gummimaterialien.

### Patentansprüche

1. Primäre Verpackung, enthaltend eine wäßrige Lösung zur parenteralen Verabreichung, die einen niedermolekularen Thrombininhibitor auf Peptidgrundlage oder ein Salz davon umfaßt und einen pH-Wert im Bereich von 3 bis 8 aufweist, wobei die primäre Verpackung mit einem Gummistopfen oder -stempel, der Brombutylgummi enthält, verschlossen ist.
2. Primäre Verpackung nach Anspruch 1, wobei es sich bei der primären Verpackung um eine Ampulle handelt.
3. Primäre Verpackung nach Anspruch 1, wobei es sich bei der primären Verpackung um eine Flasche handelt.
4. Primäre Verpackung nach Anspruch 1, wobei es sich bei der primären Verpackung um eine Kartusche handelt.
5. Primäre Verpackung nach Anspruch 1, wobei es sich bei der primären Verpackung um eine vorgefüllte Spritze handelt.
6. Primäre Verpackung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei es sich bei der Lösung um eine NaCl-Lösung handelt.
7. Primäre Verpackung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die Lösung weiterhin Hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrin enthält.
8. Primäre Verpackung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die Konzentration des Thrombininhibitors in der Lösung im Bereich von 0,001–100 mg/ml, vorzugsweise 2,5–20 mg/ml, liegt.
9. Primäre Verpackung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei der pH-Wert der Lösung im Bereich von 3–8 liegt.
10. Primäre Verpackung nach Anspruch 9, wobei der pH-Wert der Lösung etwa 5 beträgt.
11. Primäre Verpackung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei es sich bei dem Thrombininhibitor um Melagatran handelt.
12. Primäre Verpackung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei es sich bei dem Thrombininhibitor in der Lösung um Inogatran handelt.
13. Primäre Verpackung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei es sich bei dem Thrombininhibitor in der Lösung um Verbindung A handelt, wobei es sich bei Verbindung A um [S-(R\*,S\*)-Ethyl-N-[1-cyclohexyl-2-[2-[[[4-[(hydroxyimino)aminomethyl]phenyl]methyl]amino]carbonyl]-1-azetidinyl]-2-oxoethyl]glycinat handelt.

14. Primäre Verpackung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das Brombutylgummimaterial aus der Gütesorte PH 4023/53 besteht bzw. dieser entspricht.
15. Primäre Verpackung nach einem der Ansprüche 1–13, wobei das Brombutylgummimaterial aus der Gütesorte W 4416/50 besteht bzw. dieser entspricht.
16. Primäre Verpackung nach einem der Ansprüche 1–13, wobei das Brombutylgummimaterial aus der Gütesorte FM 257 besteht bzw. dieser entspricht.
17. Verwendung eines Gummistopfens oder -stempels, der Brombutylgummi enthält, zum Verschließen einer primären Verpackung wie z. B. einer Ampulle, einer Flasche, einer Kartusche oder einer vorgefüllten Spritze, die einen niedermolekularen Thrombininhibitor auf Peptidgrundlage in einer wäßrigen Lösung enthält.
18. Verfahren zur Herstellung einer primären Verpackung nach Anspruch 1, bei dem man einen niedermolekularen Thrombininhibitor auf Peptidgrundlage in einer wäßrigen Lösung löst, den pH-Wert der Lösung auf einen Wert im Bereich von 3 bis 8 einstellt, gegebenenfalls eine Cyclodextrinsubstanz zugibt, die Lösung steril filtriert und sie in eine primäre Verpackung füllt, die dann mit einem Brombutylgummi enthaltenden Gummistopfen oder -stempel verschlossen wird.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen