

**PCT**WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales BüroINTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁵ : A61K 31/41	A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 94/05286 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 17. März 1994 (17.03.94)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP93/02331 (22) Internationales Anmeldedatum: 28. August 1993 (28.08.93) (30) Prioritätsdaten: P 42 28 926.2 31. August 1992 (31.08.92) DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): BOEHRINGER MANNHEIM GMBH [DE/DE]; Sandhoferstraße 116, D-68298 Mannheim (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US) : WOOG, Heinrich [DE/DE]; Lindenstraße 6, D-69514 Laudenbach (DE). GRUBER, Werner [DE/DE]; Riedackerweg 2, D-69488 Birkenau (DE).		(74) Anwälte: MINK, Reinhold usw. ; Boehringer Mannheim GmbH, Sandhoferstraße 116, D-68298 Mannheim (DE). (81) Bestimmungsstaaten: AU, BG, BR, CA, CZ, FI, HU, JP, KR, NO, NZ, PL, RO, RU, SK, UA, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i>
(54) Title: READY-TO-INJECT AZOSEMIDE SOLUTIONS (54) Bezeichnung: SPRITZFERTIGE AZOSEMID-INJEKTIONSLSÖSUNGEN (57) Abstract The invention concerns a ready-to-inject aqueous solution of a water-soluble, physiologically tolerated azosemide salt of an organic amide, the solution containing an organic solvent and optionally a physiologically tolerated buffer. The invention also concerns a method of preparing such an injection solution, the method calling for the salt to be dissolved in a mixture containing water, an organic solvent and optionally a physiologically tolerated buffer. (57) Zusammenfassung Spritzfertige, wässrige Injektionslösung eines wasserlöslichen, physiologisch gut verträglichen Azosemidsalzes eines organischen Amids, welche organisches Lösungsmittel und gegebenenfalls physiologisch gut verträglichen Puffer enthält und ein Verfahren zur Herstellung einer solchen Injektionslösung, bei dem das Salz in einem Gemisch gelöst wird, welches Wasser, organisches Lösungsmittel und gegebenenfalls physiologisch gut verträglichen Puffer enthält.		

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Code, die zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT	Österreich	FI	Finnland	MR	Mauritanien
AU	Australien	FR	Frankreich	MW	Malawi
BB	Barbados	GA	Gabon	NE	Niger
BE	Belgien	GB	Vereinigtes Königreich	NL	Niederlande
BF	Burkina Faso	GN	Guinea	NO	Norwegen
BG	Bulgarien	GR	Griechenland	NZ	Neuseeland
BJ	Benin	HU	Ungarn	PL	Polen
BR	Brasilien	IE	Irland	PT	Portugal
BY	Belarus	IT	Italien	RO	Rumänien
CA	Kanada	JP	Japan	RU	Russische Föderation
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SD	Sudan
CG	Kongo	KR	Republik Korea	SE	Schweden
CH	Schweiz	KZ	Kasachstan	SI	Slowenien
CI	Côte d'Ivoire	LI	Liechtenstein	SK	Slowakischen Republik
CM	Kamerun	LK	Sri Lanka	SN	Senegal
CN	China	LU	Luxemburg	TD	Tschad
CS	Tschechoslowakei	LV	Lettland	TG	Togo
CZ	Tschechischen Republik	MC	Monaco	UA	Ukraine
DE	Deutschland	MG	Madagaskar	US	Vereinigte Staaten von Amerika
DK	Dänemark	ML	Mali	UZ	Usbekistan
ES	Spanien	MN	Mongolei	VN	Vietnam

Spritzfertige Azosemid-Injektionslösungen

Die vorliegende Erfindung betrifft spritzfertige, wässrige Injektionslösungen, die ein organisches Lösungsmittel und als Wirkstoff mindestens ein wasserlösliches, physiologisch gut verträgliches Salz des Azosemids enthalten und ein Verfahren zur Herstellung solcher Injektionslösungen.

Azosemid (2-Chlor-5-(1H-Tetrazol-5-yl)-N⁴-2-thenylsulfanilamid) und dessen wasserlösliche und physiologisch gut verträgliche Salze finden als Diuretikum in der Medizin Anwendung. Vorteilhafterweise läßt sich Azosemid auch in Kombination mit anderen Diuretika oder mit Betablockern verwenden. Solche Kombinationen sind beispielsweise in dem Patent DE 25 56 001 beschrieben.

In DE 25 56 001 wird das Problem gelöst, daß wässrige Lösungen, welche ein Canrenoat oder Kombinationen eines solchen Salzes mit anderen Diuretika enthalten, nicht stabil sind, weil nach der üblichen Hitzesterilisation bei 120° C unerklärliche Trübungen auftreten. Wie in DE 25 56 001 beschrieben wird, war das Instabilitätsproblem zuvor umgangen worden, indem ein Lyophilisat des Canrenoats oder eines dieses enthaltenden Kombinationspräparat durch Auflösen der Trockensubstanz in einem wässrigen Lösungsmittel hergestellt worden war. Diese Zubereitung einer Injektionslösung weist jedoch Nachteile auf: Die Herstellung eines Lyophilisates erfordert einen hohen technischen Aufwand. Die Lyophilisate müssen durch umständliche Sterilfiltration entkeimt werden, wobei sich eine Quote an unsterilen, pyrogenhaltigen Chargen nicht vermeiden läßt. Zudem ist neben der tatsächlich erforderlichen Lösungsmittelampulle auch ein weiteres Handling zum Auflösen des Lyophilisates erforderlich.

Gemäß DE 25 56 001 wird eine bessere Stabilität erreicht, indem der pH-Wert der Lösungen von maximal 10,2 auf einen Wert im Bereich zwischen 10,2 und 11,2 angehoben wird. Die so stabilisierten Injektionslösungen hatten zwar eine brauchbare Venenverträglichkeit, aber ihr hoher pH-Wert ist physiologisch nicht unbedenklich.

Die Venenverträglichkeit einer Injektionslösung hängt im wesentlichen von folgenden Faktoren ab: pH-Wert. Pufferkapazität und Titrationsbasizität bzw. Titrationsacidität.

Die Pufferkapazität wird allgemein definiert als diejenige äquivalente Menge (val an Säure oder Lauge), die erforderlich ist, um den pH-Wert einer Lösung mit dem Volumen von einem Liter um eine pH-Einheit zu verändern. Falls einbasische Säuren oder Basen verwendet werden, entspricht die Angabe val/l der verwendeten Säure oder Base der molaren Menge Mol/l dieser Säure. Da im vorliegenden Fall die verwendeten Lösungen bevorzugt einen pH-Wert im alkalischen Bereich aufweisen, kann alternativ die Pufferkapazität auch als diejenige Menge einer beispielsweise 0,1 normalen HCl-Lösung definiert werden, die benötigt wird, um den pH-Wert einer Lösung von 1 l um eine pH-Einheit abzusenken. Die Bestimmung der Pufferkapazität in Arzneimitteln erfolgt ausgehend von den fertig applizierbaren Infusionslösungen, die neben dem Wirkstoff die sonst in der pharmazeutischen Praxis verwendeten Hilfs- oder Zusatzstoffe enthalten.

Die Titrationsbasizität wird allgemein definiert als diejenige Menge an Säure, die erforderlich ist, um den pH-Wert einer Lösung mit dem Volumen von einem Liter auf den pH-Wert des Blutes (etwa 7,2 - 7,4) einzustellen. Im vorliegenden Fall kann die Titrationsbasizität alternativ auch als diejenige Menge einer beispielsweise 0,1 normalen HCl-Lösung definiert werden, die erforderlich ist, um den pH-Wert von 1 l einer Lösung auf den des Blutes abzusenken. Die Titrationsbasizität läßt sich beeinflussen durch eine Änderung des pH-Werts und eine entsprechende Auswahl des Puffers.

Injektionslösungen, deren pH-Wert im Bereich des pH-Wertes des Blutes, also zwischen 7,2 und 7,4 liegen, oder die zwar einen höheren pH-Wert aber eine geringe Pufferkapazität und eine geringe Titrationsbasizität aufweisen, sind sehr gut venenverträglich. Durch die Anhebung des pH-Werts wird bei den in DE 25 56 001 beanspruchten Lösungen u.a. die Löslichkeit des Wirkstoffs erhöht.

Die Löslichkeit - beispielsweise - des Natriumsalzes des Azosemids in Wasser ist - insbesondere bei höheren pH-Werten - an sich gut (165 mg / 100 ml bei pH 8,0 und 201 mg/100 ml bei pH 10,0). Aber klare, stabile Injektionslösungen ohne Rekrystallise in reinem, wäßrigem Medium konnten selbst dann nicht hergestellt werden, wenn ihre Konzentration an Azosemid Salz unter der Sättigungskonzentration lag. Es kommt hinzu, daß spritzfertige, stabile, klare und gut venenverträgliche Azosemid-Injektionslösungen wünschenswert sind, deren Wirkstoffkonzentration wesentlich höher liegt als die oben angegebenen Sättigungslöslichkeiten des Natriumsalzes, nämlich im Bereich zwischen etwa 2 bis etwa 20 mg/1 ml Lösung.

Lösungen mit einer Azosemid-Wirkstoffkonzentration, welche allerdings höchstens am unteren Rand des wünschenswerten Bereichs, d.h. bei etwa 2mg/ml Lösung, liegt, lassen sich mit dem oben erwähnten Verfahren herstellen, bei dem als Zwischenprodukt ein Lyophilisat erzeugt wird, wobei der Wirkstoff in alkalischer Lösung lyophilisiert wird und das Lyophilisat dann in Wasser aufgelöst wird. Die Venenverträglichkeit der so hergestellten Lösungen sind auch bei pH-Werten von etwa 10 gut. Jedoch ist die Partikelanzahl der so hergestellten Lösungen relativ hoch, so daß sie oft die in der Europäischen Pharmakopoe definierten Kriterien nicht erfüllen. Partikel in den aus Lyophilisaten hergestellten Lösungen sind z.B. Gummipartikel, welche von - bei der Herstellung des Lyophilisats eingesetzten - Gummistopfen stammen, oder Teilchen aus Verkrustungen, die sich bei der Lyophilisation bilden und sich nur schwer vollständig lösen lassen.

In der Europäischen Pharmakopoe wird für Injektionslösungen gefordert, daß sie praktisch frei von Schwebeteilchen sind. In der USP XXII (US-Pharmakopoe = amerikanisches Arzneibuch) wie auch in der BP (Britische Pharmakopoe) sind Grenzen für die sichtbaren und nicht sichtbaren Partikel sowie Methoden zur Partikelbestimmung festgeschrieben (die Partikelzahlen/Behältnis dürfen bei Teilchen-Durchmessern von $\geq 10 \mu\text{m}$ max. 10000 und bei Durchmessern von $\geq 25 \mu\text{m}$ max. 1000 sein).

Hinzu kommen die oben angesprochenen inhärenten Nachteile des Lyophilisations-Verfahrens und daß bei akzeptablen pH-Werten keine Konzentrationen erzielbar sind, welche wesentlich über der unteren Grenze der brauchbaren Dosen liegt.

Aus der DE-OS-24 23 550 und aus dem Artikel "Renal Actions of Azosemide" von J. Greven und O. Heidenreich, veröffentlicht in Arzneimittel-Forschung/Drug Res. 31, (I), Nr. 2 (1981), Seiten 346-350, ist außerdem bekannt, wässrigen Lösungen von Alkalimetall-Azosemid Salzen organische Lösungsmittel zuzusetzen. Versuche haben gezeigt (siehe dazu Tabelle 1 in der Beschreibung), daß sich durch Zugabe solcher Lösungsmittel die Löslichkeit der Alkalimetall-Azosemid Salze erhöhen läßt. Dies ist erstaunlich, da es sich um Salze handelt, deren lipophiler Charakter viel schwächer ausgeprägt ist als der der dazu gehörenden Säuren. Allerdings ist die erzielbare Erhöhung der Löslichkeit nicht so beachtlich, daß sich Lösungen erzeugen lassen, die eine sehr gute Stabilität und gleichzeitig die gewünschte hohe Wirkstoffkonzentration aufweisen.

Es stellt sich deshalb die Aufgabe, relativ hoch konzentrierte Azosemid-Präparationen, die in Lösungen stabil und bei der Injektion auch in höherer Konzentration physiologisch gut verträglich sind, und ein Verfahren zur Herstellung solcher Lösungen anzugeben. Diese

Aufgabe wird gemäß den Merkmalen des Patentanspruchs 1 und mit einem Verfahren gemäß den Merkmalen des Anspruchs 8 gelöst.

Zur Stabilisierung während der Sterilisation muß die Injektionslösung gepuffert sein, um einen zu starken Abfall des pH-Werts zu verhindern. Die Salze des Azosemids sind in der Regel Salze einer schwachen Säure und einer starken Base und weisen somit selbst Puffercharakter auf. Nur wenn die Pufferwirkung der Azosemid-salze zu gering ist, muß zusätzlich Puffer der Lösung zugesetzt werden. Bei der Pufferung wird ein Kompromiß zwischen einer ausreichenden Stabilisierung und einer möglichst geringen Pufferkapazität der Injektionslösung gesucht. Es ist ein günstiger Umstand bei den erfindungsgemäßen Injektionslösungen, daß für ihre Stabilisierung keine starke Pufferung erforderlich ist, so daß die vorteilhaft geringe Pufferkapazität der erfindungsgemäßen Lösungen erhalten werden kann. Die erfindungsgemäßen Lösungen überstehen eine 20 Min. dauernde Sterilisation bei 121° C ohne nennenswerte Partikelbildung und Zersetzung. Wegen der geringen Pufferkapazität führen die erfindungsgemäßen Lösungen nicht zu signifikanten pH-Wert-Veränderungen an der Injektionsstelle, so daß eine unverdünnte Applikation möglich ist.

Die Lösungen können - nach den bisherigen Erfahrungen - in völlig unerwarteter Weise mindestens drei Jahre lang bei Raumtemperatur gelagert werden, ohne daß Trübungen auftreten oder der Wirkstoff sich chemisch verändert. Auch sind diese Injektionslösungen trotz der hohen Wirkstoffkonzentration und des hohen Gehaltes an organischen Lösungsmitteln sehr gut venenverträglich, d.h. sie können unverdünnt intravenös appliziert werden.

Als Wirkstoffe für die erfindungsgemäße Injektionslösung sind das Meglumin- und das Triethanolamin-Azosemid-Salz besonders bevorzugt. Von diesen ist das Azosemid-Salz des Meglumins am günstigsten, da es den niedrigsten Äquivalenzpunkt und überraschenderweise die beste Löslichkeit hat. Bevorzugt wird das organische Lösungsmittel aus der Gruppe Propylenglykol, Polyethylenglykol und Ethanol ausgewählt, wobei Propylenglykol besonders bevorzugt ist.

Es ist günstig, wenn 5 bis 25 Gewichts-% organisches Lösungsmittel in die Rezeptur aufgenommen werden. Die folgende Tabelle zeigt quantitativ, wie durch den Zusatz von organischen Lösungsmitteln, z.B. von Propylenglykol, zu dem Wasser für Injektionszwecke die Löslichkeit des Meglumin- und des Triethanolamin-Azosemid-Salzes wesentlich erhöht werden kann. Zum Vergleich sind in der Tabelle auch entsprechende Werte des Natrium-Azosemid-salzes angegeben.

Tabelle 1

Kation	pH-Wert	org. Lösungsmittel-Zusatz in Gew. %	Konzentration des Azosemids in mg/ml
Natrium	8,0	-	1,7
	10,0	-	2,01
	8,0	10	3,5
	10,0	10	5,5
Meglumin	9,0	-	5,1
	9,0	10	11,8
Triethanolamin	9,8	10	10,0

Bei Verwendung des Meglumin-Azosemid-Salzes läßt sich - wie sich durch Extrapolation aufgrund der in der Tabelle aufgelisteten Werte ergibt - bei einem pH-Wert von etwa 10 und einem Anteil des organischen Lösungsmittels von nahe 25 Gew.% die obere Grenze (20mg/1ml Lösung) der brauchbaren Wirkstoffkonzentration in der erfindungsgemäßen Lösung erreichen. Dabei ist der übliche Sicherheitsabstand zur maximalen Löslichkeit gewahrt. Bei der Entwicklung von Injektionslösungen sollte immer ein Sicherheitsabstand zur Sättigungslöslichkeit eingehalten werden, da das Arzneimittel auch im Winter, d.h. eventuell bei sehr niedrigen Temperaturen, transportiert wird und dabei Ausfällungen des Wirkstoffs auftreten können. Da der ausgefallene Wirkstoff sich dann beim Erwärmen auf Raumtemperatur wieder sehr schnell auflösen muß, sollte der Sicherheitsabstand zur maximalen Löslichkeit mindestens 20 - 30% betragen.

Bevorzugt weisen die Injektionslösungen Titrationsbasizitäten auf, die niedriger als etwa 0,3 val/1 ml Injektionslösung (entspr. 0,3 mmol HCl/ml) sind, d.h. der normale Ampulleninhalt von 10 ml Injektionslösung sollte durch Zugabe von höchstens etwa 30 ml 0,1 normale Salzsäure auf den pH-Wert des Blutes von 7,4 gebracht werden können. Die pH-Werte und Titrationsbasizitäten der in der DE 24 23 550 und in dem oben genannten Artikel offenbarten Injektionslösungen (pH: 10,6-11, Titrationsbasizität: > 0,3 mmol HCl/ml bzw. pH: 11-12, Titrationsbasizität: 0,4-0,5 mmol HCl/ml) lagen dagegen nicht hoch. 10 % Propylenglykol enthaltende,

wässrige Lösungen des Natrium-Azosemid-salzes wurden in Tierversuchen getestet. Sie waren schlecht venenverträglich und somit für die Anwendung am Menschen nicht geeignet.

Günstig ist es, wenn in der Lösung eine Pufferkapazität von < etwa 0,1 mmol/ml Injektionslösung eingestellt wird. Es ist vorteilhaft, als Puffer eine Verbindung aus der Gruppe Natriumcarbonat, Arginin-Natrium-Phosphat, N-Methyl-Glucosamin und Trometamol einzusetzen. Es können jedoch prinzipiell auch andere pharmakologisch verträgliche Puffer verwendet werden.

Die ausgehend von einer Suspension des Azosemids in Wasser, gegebenenfalls unter Zusatz eines organischen Lösungsmittels, erfindungsgemäß hergestellten Lösungen weisen, wie die Partikelmessungen zeigen, nach der Sterilisation 0 bis 10 Partikel/ml mit einem Durchmesser von > 10 µm und 0 bis 1 Partikel/ml mit einem Durchmesser von > 25 µm auf, d.h. im Gegensatz zu den aus Lyophilisaten hergestellten Lösungen haben diese spritzfertigen Azosemid-Injektionslösungen eine sehr geringe Partikelzahl.

Zwar läßt sich auch das Ergebnis des Verfahrens, bei dem die Injektionslösung aus einem Lyophilisat hergestellt wird, wesentlich verbessern, wenn statt Wasser erfindungsgemäß ein Wasser/organisches Lösungsmittel-Gemisch als Lösungsmittel eingesetzt wird, weil dann Lösungen hergestellt werden können, die wesentlich höher konzentriert sind, als wenn nur Wasser verwendet wird. Man muß aber nach wie vor die oben erwähnten Nachteile bei der Herstellung über ein Lyophilisat als Zwischenprodukt und die relativ hohe Partikelzahl berücksichtigen.

Weitere vorteilhafte Ausgestaltungen der erfindungsgemäßen Lösung und des erfindungsgemäßen Verfahrens sind in Unteransprüchen offenbart.

Bei dem bevorzugten Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Injektionslösungen wird das mikronisierte Azosemid, Teilchengröße bevorzugt $\geq 20 \mu\text{m}$, in einem aus Wasser für Injektionszwecke und einem organischen Lösungsmittel bestehenden Gemisch suspendiert und durch Umsetzung mit ebenfalls zu dem Gemisch gegebenen Substanzen, wie Meglumin und Triethanolamin, unter Salzbildung gelöst. Der erforderliche pH-Wert wird eingestellt. Wenn erforderlich wird auch noch Puffer zugegeben. Das Meglumin-Azosemid-Salz hat von den genannten Salzen die beste Löslichkeit und den niedrigsten Äquivalenzpunkt (der Äquivalenzpunkt des Megluminsalzes liegt bei pH 8,6). Danach erfolgt die Sterilfiltration, die Abfüllung in Ampullen sowie die Sterilisation der Injektionslösung, die bevorzugt 20 Min. lang bei 121° C durchgeführt wird. Als organische Lösungsmittel werden Propylenglykol, Polyethylenglykol (bevorzugt Polyethylenglykol 400) und Ethanol eingesetzt, von denen das

Propylenglykol besonders geeignet ist. Je nach der erforderlichen Wirkstoffkonzentration und dem eingestellten pH-Wert werden etwa 5 bis etwa 25 Gew.% des Lösungsmittels zugefügt. Vorzugsweise werden ca. 20 bis 200 mg/10 ml-Ampulle des Wirkstoffes eingesetzt. Die so hergestellten Lösungen sind mindestens drei Jahre ohne Trübung oder Zersetzung haltbar. Die erfindungsgemäßen Injektionslösungen können auch mit einer 5 %igen Glukose-Infusionslösung oder mit einer isotonischen Kochsalzlösung gemischt und danach infundiert werden. Die erfindungsgemäßen Lösungen sind selbst bei höheren Wirkstoffkonzentrationen stabil, klar und gut venenverträglich. Representative Partikelmessungen ergaben folgende Werte: Partikel mit einem Durchmesser von $\geq 10\mu\text{m}$: 0 - 10 Partikel / ml; Partikel mit einem Durchmesser von $\geq 25\mu\text{m}$: 0 - 1 Partikel / ml.

Die nachfolgenden Ausführungsbeispiele, bei denen das im vorangegangenen Absatz beschriebene Verfahren angewandt wird, dienen der genaueren Erläuterung der Erfindung und offenbaren die Eigenschaften der erfindungsgemäßen Lösungen.

Beispiel 1:

Azosemid 100 mg/10 ml Injektionslösung mit N-Methyl-glukosamin

In einem sterilen, mit Rührwerk versehenen 100 l V2A-Doppelmantelkessel werden 80 l Wasser für Injektionszwecke mit 10 l Propylenglykol gemischt. Darin werden 650 g N-Methylglukosamin gelöst und auf 40 - 50 C° erwärmt. 1 kg Azosemid wird unter Rühren bei 40 - 50 C° gelöst. Danach wird mit Wasser für Injektionszwecke ad 100 l aufgefüllt. Die Lösung hat einen pH-Wert von 8,8 - 9,0. Die Lösung wird über ein Membranfilter der Porenweite 0,2 μm sterilfiltriert. Die sterilfiltrierte Lösung wird zu 10,2 ml in Ampullen abgefüllt. Die gefüllten und verschlossenen Ampullen werden bei 121 C° 20 Min. im Autoklaven sterilisiert.

Man erhält so eine klare, gut verträgliche, spritzfertige Injektionslösung, die mindestens drei Jahre ohne Trübung oder Zersetzung haltbar ist.

Der pH-Wert dieser Lösung beträgt 8,95. Die Titrationsbasizität entspricht 0,006 mmol HCl/ml Injektionslösung, die benötigt werden zum Absenken des pH-Wertes der Injektionslösung von 8,95 auf 7,4 (pH-Wert des Blutes).

Beispiel 2:**Azosemid 20 mg/2 ml Injektionslösung mit Triethanolamin**

In einem sterilen, mit Rührwerk versehenen 20 l V2A-Doppelmantelkessel werden 15 l Wasser für Injektionszwecke und 2 l Propylenglykol gemischt. In diese Mischung werden 98 g Triethanolamin gelöst und die Lösung auf 40 - 50° C erwärmt. 200 g Azosemid werden unter Rühren hinzugefügt und gelöst und mit Wasser für Injektionszwecke ad 20 l aufgefüllt.

Die Lösung wird über Membranfilter der Porenweite 0,2 µm sterilfiltriert, zu 2,2 ml in Ampullen abgefüllt und die verschlossenen Ampullen im Autoklaven bei 121° C 20 Min. lang sterilisiert.

Der pH-Wert der Lösung beträgt 9,8. Die Titrationsbasizität entspricht 0,05 mmol HCl/ml Injektionslösung, die benötigt werden zum Absenken des pH-Werts von 9,8 auf 7,4.

Beispiel 3:**Azosemid 20 mg/2 ml Injektionslösung mit N-Methylglucosamin**

In einem sterilen, mit Rührwerk versehenen 100 l V2A- Doppelmantelkessel werden 80 l Wasser für Injektionszwecke mit 10 l Propylenglykol gemischt. Darin werden 526,4 g N-Methylglucosamin und 125g Natriumcarbonat gelöst und auf 40 bis 50° C erwärmt. 1 kg Azosemid wird unter Rühren bei 40 bis 50 C gelöst.

Danach wird mit Wasser für Injektionszwecke ad 100 l aufgefüllt. Die Lösung hat einen pH-Wert von 9,2 bis 9,5. Die Lösung wird über ein Membranfilter der Porenweite 0,2 µm sterilfiltriert. Die sterilfiltrierte Lösung wird zu 2,2 ml in Ampullen abgefüllt. Die gefüllten und verschlossenen Ampullen werden bei 121 °C 20 Min. im Autoklaven sterilisiert.

Man erhält so eine klare, gut verträgliche, spritzfertige Injektionslösung, die mindestens drei Jahre ohne Trübung oder Zersetzung haltbar ist.

Der pH-Wert dieser Lösung beträgt 9,4. Die Titrationsbasizität entspricht 0,009 mmol HCl/ml Injektionslösung, die benötigt werden zum Absenken des pH-Werts der Injektionslösung von 9,4 auf 7,4.

Ein anderes brauchbares Verfahren zum Herstellen der erfindungsgemäßen Injektionslösungen verläuft über die Lyophilisation. Man lyophilisiert den Wirkstoff in alkalischer Lösung und löst das Lyophilisat unter Zuhilfenahme einer Lösungsmittelampulle, in der sich neben Wasser für Injektionszwecke organisches Lösungsmittel und Tensid befinden.

Patentansprüche

1. Spritzfertige, wässrige Injektionslösung eines wasserlöslichen, physiologisch gut verträglichen Salzes des Azosemids, welche organisches Lösungsmittel enthält, dadurch gekennzeichnet, daß sie mindestens ein Azosemid Salz eines organischen Amins und gegebenenfalls physiologisch gut verträglichen Puffer enthält.
2. Injektionslösung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sie das Meglumin (N-Methyl-Glucosamin)- und/oder das Triethanolamin-Azosemid-Salz enthält.
3. Injektionslösung nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß das Lösungsmittel aus der Gruppe Propylenglykol, Polyethylenglykol und Ethanol ausgewählt ist und bevorzugt in einer Konzentration von etwa 5 - etwa 25 Gew.% eingesetzt wird.
4. Injektionslösung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß der Puffer aus der Gruppe Natriumcarbonat, Arginin-Natrium-Phosphat, N-Methylglucosamin und Trometamol ausgewählt ist.
5. Injektionslösung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß ihr pH-Wert > etwa 7 ist.
6. Injektionslösung nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß die Titrationsbasizität maximal etwa 0,3 mmol HCl/ml Injektionslösung beträgt.
7. Injektionslösung nach Anspruch 5 oder 6, dadurch gekennzeichnet, daß der pH-Wert zwischen etwa 8,9 und etwa 10,3 liegt, daß die Lösung einen physiologisch gut verträglichen, alkalischen Puffer enthält und die Titrationsbasizität zwischen etwa 0,001 und etwa 0,06 mmol HCl/ml Injektionslösung liegt.
8. Verfahren zur Herstellung einer spritzfertigen, wässrigen Injektionslösung mindestens eines wasserlöslichen, physiologisch gut verträglichen Salzes des Azosemids, insbesondere nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß das Salz in einem Gemisch gelöst wird, welches Wasser, organisches Lösungsmittel und gegebenenfalls physiologisch gut verträglichen Puffer enthält.

9. Verfahren nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß in einem Wasser und organisches Lösungsmittel enthaltenden Gemisch Salzbildner zum Erzeugen von Azosemidsalzen und gegebenenfalls physiologisch gut verträglicher Puffer gelöst werden und Azosemid suspendiert und unter Salzbildung gelöst wird und der pH-Wert auf einen festgelegten Wert eingestellt wird.
10. Verfahren nach Anspruch 8 oder 9, dadurch gekennzeichnet, daß in der Lösung eine Pufferkapazität von maximal etwa 0,1 mmol HCl/ml Injektionslösung und bevorzugt von maximal etwa 0,03 mmol HCl/ml Injektionslösung eingestellt wird.
11. Verfahren nach einem der Ansprüche 8 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß die Lösung sterilfiltriert, in Ampullen abgefüllt und bevorzugt bei etwa 121 °C etwa 20 Minuten lang sterilisiert wird.
12. Verfahren nach einem der Ansprüche 8 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff in alkalischer Lösung lyophilisiert wird und das Lyophilisat in einer Mischung aufgelöst wird, welche neben Wasser für Injektionszwecke organisches Lösungsmittel und Tensid enthält.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP 93/02331

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl.⁵ A 61 K 31/41

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl.⁵ A 61 K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	DE,A,2556001 (BOEHRINGER MANNHEIM GMBH) 16 June 1977 see the whole document (cited in the application) ---	1-12
A	DE,A,2423550 (BOEHRINGER MANNHEIM GMBH) 27 November 1975 see the whole document (cited in the application) ---	1-12
A	DE,A,1815922 (BOEHRINGER MANNHEIM GMBH) 25 June 1970 see the whole document -----	1-12

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

20 December 1993 (20.12.93)

Date of mailing of the international search report

11 February 1994 (11.02.94)

Name and mailing address of the ISA/

EUROPEAN PATENT OFFICE
Facsimile No.

Authorized officer

Telephone No.

**ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT
ON INTERNATIONAL PATENT APPLICATION NO.**

EP 9302331

SA 78821

This annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The members are as contained in the European Patent Office EDP file on 03/02/94
The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE-A- 2556001	16-06-77	AT-B- 345465	25-09-78
		AU-A- 2043776	20-10-77
		BE-A- 849282	10-06-77
		CA-A- 1062157	11-09-79
		CH-A- 625123	15-09-81
		FR-A, B 2334371	08-07-77
		GB-A- 1509477	04-05-78
		JP-C- 1026657	25-12-80
		JP-A- 52072811	17-06-77
		JP-B- 55017010	08-05-80
		NL-A- 7613750	14-06-77
		SE-B- 442587	20-01-86
		SE-A- 7613849	13-06-77
		US-A- 4088759	09-05-78
DE-A- 2423550	27-11-75	AU-A- 8102475	11-11-76
		BE-A- 829024	13-11-75
		FR-A, B 2270868	12-12-75
		GB-A- 1457498	01-12-76
		NL-A- 7505535	18-11-75
		US-A- 3963834	15-06-76
DE-A- 1815922	25-06-70	AT-A- 294085	15-10-71
		AT-A- 294086	15-10-71
		AT-A- 294084	15-10-71
		CA-A- 954512	10-09-74
		CH-A- 535244	31-03-73
		CH-A- 535245	31-03-73
		CH-A- 535246	31-03-73
		CH-A- 535247	31-03-73
		FR-A- 2026688	18-09-70
		GB-A- 1237790	30-06-71
		NL-A- 6919123	23-06-70
		US-A- 3665002	23-05-72

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 93/02331

I. KLASSEIFIKATION DES ANMELDUNGSGEGENSTANDS (bei mehreren Klassifikationssymbolen sind alle anzugeben) ⁶		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC: Int.C1.5 A 61 K 31/41		
II. RECHERCHIERTE SACHGEBIETE		
Recherchierter Mindestprüfstoff ⁷		
Klassifikationssystem	Klassifikationssymbole	
Int.C1.5	A 61 K	
Recherchierte nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Sachgebiete fallen ⁸		
III. EINSCHLAGIGE VERÖFFENTLICHUNGEN ⁹		
Art. ¹⁰	Kennzeichnung der Veröffentlichung ¹¹ , soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile ¹²	Betr. Anspruch Nr. ¹³
A	DE,A,2556001 (BOEHRINGER MANNHEIM GMBH) 16. Juni 1977 siehe das ganze Dokument (in der Anmeldung erwähnt) ---	1-12
A	DE,A,2423550 (BOEHRINGER MANNHEIM GmbH) 27. November 1975 siehe das ganze Dokument (in der Anmeldung erwähnt) ---	1-12
A	DE,A,1815922 (BOEHRINGER MANNHEIM GMBH) 25. Juni 1970 siehe das ganze Dokument -----	1-12
¹⁰ Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen ¹⁰ : "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist "E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist "T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist "X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden "Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist "&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist		
IV. BESCHEINIGUNG		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche 20-12-1993		Absendedatum des internationalen Recherchenberichts 17. 02. 94
Internationale Recherchenbehörde EUROPAISCHES PATENTAMT		Unterschrift des bevollmächtigten Bediensteten 

**ANHANG ZUM INTERNATIONALEN RECHERCHENBERICHT
ÜBER DIE INTERNATIONALE PATENTANMELDUNG NR.**

EP 9302331
SA 78821

In diesem Anhang sind die Mitglieder der Patentfamilien der im obengenannten internationalen Recherchenbericht angeführten Patentdokumente angegeben.

Die Angaben über die Familienmitglieder entsprechen dem Stand der Datei des Europäischen Patentamts am 03/02/94

Diese Angaben dienen nur zur Unterrichtung und erfolgen ohne Gewähr.

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
DE-A- 2556001	16-06-77	AT-B- 345465	25-09-78
		AU-A- 2043776	20-10-77
		BE-A- 849282	10-06-77
		CA-A- 1062157	11-09-79
		CH-A- 625123	15-09-81
		FR-A, B 2334371	08-07-77
		GB-A- 1509477	04-05-78
		JP-C- 1026657	25-12-80
		JP-A- 52072811	17-06-77
		JP-B- 55017010	08-05-80
		NL-A- 7613750	14-06-77
		SE-B- 442587	20-01-86
		SE-A- 7613849	13-06-77
		US-A- 4088759	09-05-78
DE-A- 2423550	27-11-75	AU-A- 8102475	11-11-76
		BE-A- 829024	13-11-75
		FR-A, B 2270868	12-12-75
		GB-A- 1457498	01-12-76
		NL-A- 7505535	18-11-75
		US-A- 3963834	15-06-76
DE-A- 1815922	25-06-70	AT-A- 294085	15-10-71
		AT-A- 294086	15-10-71
		AT-A- 294084	15-10-71
		CA-A- 954512	10-09-74
		CH-A- 535244	31-03-73
		CH-A- 535245	31-03-73
		CH-A- 535246	31-03-73
		CH-A- 535247	31-03-73
		FR-A- 2026688	18-09-70
		GB-A- 1237790	30-06-71
		NL-A- 6919123	23-06-70
		US-A- 3665002	23-05-72