



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

⑪ CH 655 108 A5

⑤① Int. Cl. 4: C 07 D 295/14
A 61 K 31/445

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein

Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

// (A 61 K 31/445, 31:19)

⑫ **PATENTSCHRIFT** A5

⑳ Gesuchsnummer: 5033/83

㉔ Anmeldungsdatum: 15.09.1983

㉓ Priorität(en): 16.09.1982 GB 8226378
28.10.1982 GB 8230771

㉔ Patent erteilt: 27.03.1986

④⑤ Patentschrift
veröffentlicht: 27.03.1986

㉗ Inhaber:
Glaxo Group Limited, London W1Y (GB)

㉗ Erfinder:
Wadsworth, Alan, Royston/Herts (GB)
Collington, Eric William, Welwyn/Herts (GB)
Hallett, Peter, Royston/Herts (GB)
Wallis, Christopher John, Royston/Herts (GB)

㉗ Vertreter:
A. Braun, Braun, Héritier, Eschmann AG,
Patentanwälte, Basel

⑤④ **Piperidinylcyclopentanolheptensäure-hydrochlorid und dieses enthaltende pharmazeutische Zusammensetzungen.**

⑤⑦ [1R-[1 α (Z),2 β ,3 β ,5 α]]-(+)-7-[5-[[1,1'-Biphenyl)-4-yl]-methoxyl]-3-hydroxy-2-(1-piperidinyl)cyclopentyl]-4-heptensäure-hydrochlorid und pharmazeutische Formulierungen davon werden beschrieben. Die Verbindung kann zur Herstellung eines antithrombotischen oder antiasthmatischen Mittels verwendet werden.

PATENTANSPRÜCHE

1. [1R-[1 α (Z),2 β ,3 β ,5 α]]-(+)-7-[5-[[1,1'-Biphenyl]-4-yl]-methoxy]-3-hydroxy-2-(1-piperidinyl) cyclopentyl]-4-heptensäure-hydrochlorid.

2. Pharmazeutische Zusammensetzung, enthaltend die Verbindung gemäss Anspruch 1 und einen oder mehrere pharmazeutische Träger.

3. Zusammensetzung gemäss Anspruch 2, in Form einer Tablettenformulierung.

4. Zusammensetzung gemäss Anspruch 2, in Form einer Kapselformulierung.

5. Zusammensetzung gemäss Anspruch 2, in Form einer Pulverformulierung.

6. Zusammensetzung gemäss Anspruch 2, in Form einer Lösungsformulierung.

7. Zusammensetzung gemäss Anspruch 2, in Form einer Sirupformulierung.

8. Zusammensetzung gemäss Anspruch 2, in Form einer Ampullenformulierung.

9. Zusammensetzung gemäss Anspruch 2, in Form einer Aerosolsprayformulierung.

10. Zusammensetzung gemäss Anspruch 2 in Einheitsdosisform, enthaltend 3,5 bis 350 mg der Verbindung gemäss Anspruch 1.

11. Zusammensetzung gemäss Anspruch 6, in Form einer Lösung für Injektionen, enthaltend etwa 50 mg der Verbindung gemäss Anspruch 1.

12. Zusammensetzung gemäss einem der Ansprüche 2 bis 11, welche ein weiteres antiasthmatisches Mittel enthält.

13. Verwendung der Verbindung gemäss Anspruch 1, zur Herstellung eines thrombotischen oder antiasthmatischen Mittels.

14. Verfahren zur Herstellung der Verbindung gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Stammamino-säure mit Chlorwasserstoff oder Chlorwasserstoff- bzw. Salz-säure behandelt wird.

Die Endoperoxide-Prostaglandine G₂ und H₂ und Thromboxan A₂ sind natürlich auftretende reaktive Metaboliten der Arachidonsäure in menschlichen Blutplättchen. Sie sind nicht nur wirksame Agglutinationsmittel, sondern auch Konstriktoren des vaskulären und bronchialen glatten Muskels, und daher sind Substanzen, welche deren Wirkungen antagonisieren, von beträchtlichem Interesse in der Humanmedizin.

Es wurde nun eine neue Verbindung gefunden, welche Endoperoxid- und Thromboxan-Antagonisten-Aktivität zeigt und daher von Interesse bei der Behandlung von Asthma und kardiovaskulären Erkrankungen ist.

Diese Verbindung ist [1R-[1 α (Z),2 β ,3 β ,5 α]]-(+)-7-[5-[[1,1'-Biphenyl]-4-yl] methoxy]-3-hydroxy-2-(1-piperidinyl) cyclopentyl]-4-heptensäure-hydrochlorid (das im Folgenden als Verbindung A bezeichnet wird). Die Erfindung betrifft insbesondere pharmazeutische Zusammensetzungen, welche die Verbindung A und einen oder mehrere pharmazeutische Träger enthalten.

Die Stammamino-säure der Verbindung A ist in der britischen Patentbeschreibung 2 097 397 A zusammen mit anderen Aminocyclopentanolsäuren und -estern beschrieben. Die Verbindung A ist vorteilhaft in verschiedener Hinsicht verglichen mit diesen Verbindungen allgemein und insbesondere mit der Stammamino-säure und anderen Salzen oder Solvaten davon, sowohl hinsichtlich ihrer Herstellung als auch ihrer Verwendung in der Medizin. So ist die Verbindung A beispielsweise leicht isolierbar aus Reaktionsgemischen, worin sie hergestellt wird und ist erhältlich in kristalliner Form hoher

Reinheit, was eine wünschenswerte Eigenschaft für die pharmazeutische Formulierung ist.

Die Verbindung A hemmt die Blutplättchenagglutination und die Bronchokonstriktion. Um die Hemmung der Blutplättchenagglutination zu bestimmen, wird Meerschweinchen, welche gefastet haben, oral die Verbindung in einem geeigneten Träger verabreicht. Plättchenreiches Plasma wird von jedem Tier hergestellt und die Agglutination an einer Reihe von Kollagenkonzentrationen nach der Methode von Born (Nature 194, 927-929, (1962)) gemessen. Die Kollagenkonzentrations-Wirkungskurven für jede Plasmaprobe werden berechnet und die Ergebnisse werden ausgedrückt als Verschiebung der Kurven nach der Behandlung mit der Verbindung.

Die Fähigkeit der Verbindung A, die Bronchokonstriktion zu hemmen, wird am anästhesierten Meerschweinchen bestimmt, indem die Wirkung der Verbindung auf die Dosisansprechkurve des Bronchokonstriktors [1R-[1 α ,4 α ,5 β (Z),6 α (1E,3S*)]]-7-[6-(3-Hydroxy-1-octenyl)-2-oxabicyclo[2,2,1] hept-5-yl]-5-heptensäure (U-46619) gemessen wird.

Die Verbindung von A ist demnach von Interesse bei der Behandlung von Asthma und als Inhibitor der Blutplättchenagglutination und der Thrombose, zur Verwendung bei der Nierendialyse und der Behandlung von Vorbeugung von verschiedenen Gefässkrankheiten wie Arteriosklerose, Atherosklerose, peripheren Gefässkrankheiten, cerebralen Gefässkrankheiten einschliesslich vorübergehenden ischämischer Anfälle, Schlag, Lungenembolie, Diabetes-Retinopathie, postoperativer Thrombose, Angina und Myokardinfarkt. Sie kann in üblicher Weise zur Verwendung formuliert werden, mit einem oder mehreren pharmazeutischen Trägern.

Zur oralen Verabreichung kann die pharmazeutische Zusammensetzung die Form von beispielsweise Tabletten, Kapseln, Pulvern, Lösungen oder Sirupen haben, welche durch übliche Mittel mit annehmbaren Trägern hergestellt wurden.

Die Verbindung kann zur parenteralen Verabreichung durch Bolusinjektionen oder kontinuierliche Infusion formuliert werden. Formulierungen für Injektionen können in Einheitsdosierungsformen in Ampullen oder in Mehrdosisbehältern mit zugesetztem Konservierungsmittel angeboten werden.

Zur Verabreichung durch Inhalation wird die Verbindung zweckmässig in Form eines Aerosolsprays aus unter Druck stehenden Packungen oder einem Zerstäuber geliefert oder als Patrone, aus der die gepulverte Zusammensetzung mit Hilfe einer geeigneten Vorrichtung inhaliert werden kann. Im Falle eines unter Druck stehenden Aerosols kann die Dosiereinheit bestimmt werden, indem ein Ventil zur Lieferung einer abgemessenen Menge vorgesehen wird.

Zur Verwendung als Antithrombosedmittel wird die Verbindung A vorzugsweise oral verabreicht, beispielsweise in Mengen von 0,05 bis 5 mg/kg Körpergewicht, einmal bis viermal täglich.

Zur Verwendung bei der Behandlung von Asthma kann die Verbindung auch oral in Mengen von 0,05 bis 5 mg/kg Körpergewicht ein- bis viermal täglich verabreicht werden; vorzugsweise wird sie jedoch durch Inhalation in Dosierungen, variierend von 0,3 bis 30 mg, ein- bis viermal täglich, verabreicht. Die Verbindung kann in Kombination mit anderen antiasthmatischen Mitteln verwendet werden.

Die Einheitsdosierungsformulierungen enthalten demnach gewöhnlich 3,5 bis 350 mg Verbindung A. Die genaue verabreichte Dosis wird natürlich vom Alter und der Kondition des Patienten abhängen.

Geeignete Methoden zur Herstellung der Verbindung A werden im Folgenden beschrieben.

Die Verbindung A kann hergestellt werden, indem die Stammamino-säure oder ein geeigneter Ester (z.B. der Trityl-

ester) mit Chlorwasserstoff oder Salzsäure behandelt wird. Das Salz wird beispielsweise hergestellt, indem Chlorwasserstoff zu einer Lösung der Stammaminoäure in einem organischen Lösungsmittel wie Äther, Äthylacetat, CH_2Cl_2 oder Dimethoxyäthan, bei Temperaturen von beispielsweise 0°C bis Raumtemperatur, zugegeben wird.

Die folgenden Beispiele erläutern die Erfindung. Die Temperaturen sind in $^\circ\text{C}$ angegeben.

Die folgenden Abkürzungen werden verwendet:

TLC: Dünnschichtchromatographie unter Verwendung von SiO_2 wenn nichts anderes angegeben ist,

ER = Äther

EA = Äthylacetat

THF = Tetrahydrofuran

DIBAL = Diisobutylaluminiumhydrid;

Die Chromatographie wurde unter Verwendung von Silicagel durchgeführt.

«Getrocknet» bedeutet Trocknen mit Magnesiumsulfat.

«Hyflo» ist eine Filterhilfe.

Die Herstellung des Zwischenprodukts 1 ist in der britischen Patentbeschreibung 2 075 503 A beschrieben;

Zwischenverbindung 1

[1R-(Exo, endo)]-(-)-2-Brom-3-hydroxybicyclo[3.2.0]heptan-6-on

Die Herstellung der Zwischenverbindungen 2 und 3 ist in der britischen Patentbeschreibung 2 097 397 A beschrieben.

Zwischenverbindung 2

[1R-[1 α (Z),2 β ,3 β ,5 α]-(-)-Methyl-7-[5[[1,1'-biphenyl]-4-yl]methoxy]-3-hydroxy-2-(1-piperidinyl)cyclopentyl]-4-heptenoat

Zwischenverbindung 3

[1R-(1 α ,2 β ,3 α ,5 α)]-5[[1,1'-Biphenyl]-4-yl]methoxy]-3-hydroxy-2-(1-piperidinyl)cyclopentan-acetaldehyd

Zwischenverbindung 4

[1R-[1 α (Z),2 β ,3 α ,5 α]]-(+)-5[[1,1'-Biphenyl]-4-yl]methoxy]-3-hydroxy-2-(1-piperidinyl)cyclopentan-propanol.

Eine Lösung von 13,0 g Zwischenverbindung 3 in 39 ml Toluol wurde tropfenweise zu einer Suspension von 5,96 g Kaliumtertbutylat in 52 ml Toluol gegeben. Es wurden 15,93 g Methoxymethyltriphenylphosphoniumchlorid zugesetzt und die Mischung über Nacht (18 Stunden) gerührt. Es wurden 52 ml 2N Salzsäure zugesetzt und das Gemisch wurde 30 Minuten lang bei 40°C unter Rühren erhitzt. 13 g festes K_2CO_3 wurde zugesetzt, die organische Phase abgetrennt, mit 52 ml Wasser gewaschen und azeotrop getrocknet und ergab 115 ml einer Lösung der Zwischenverbindung 4 in Toluol. Ein Teil der Lösung (8,8 ml) wurde durch Chromatographie unter Eluieren mit 9:1 Äthylacetat-Methanol gereinigt und ergab 0,53 g der Titelverbindung als Schaum. TLC 4:1 Äthylacetat-Methanol Rf 0,15.

Zwischenverbindung 5

[1R-[1 α (Z),2 β ,3 α ,5 α]]-(+)-7-[5[[1,1'-Biphenyl]-4-yl]methoxy]-3-hydroxy-2-(1-piperidinyl)cyclopentyl]-4-heptensäure-hydrochlorid

Zu einer Lösung von 21,49 g Kaliumtert.-butylat in 198 ml Toluol und 52 ml THF unter Stickstoff wurden 41,14 g 3-(Carboxypropyl)triphenylphosphoniumbromid zugesetzt. Nach $1\frac{1}{2}$ Stunden wurde eine Lösung von 24,5 g Zwischenverbindung 4 in 220 ml Toluol zugesetzt und das Gemisch 3 Stunden lang gerührt. 125 ml Wasser wurde zugesetzt, die Mischung wurde kräftig geschüttelt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit 2×225 ml Toluol gewaschen (wird verworfen), dann mit 2N Salzsäure auf pH 7,5

angesäuert und mit 2×225 ml CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten Methylenchloridextrakte wurden getrocknet und eingedampft und ergaben 24,47 g der Titelverbindung, Base, als gummiartige Substanz.

Eine Lösung von 93 mg Base in 1,5 ml CH_2Cl_2 wurde mit einem Überschuss von ätherischem Chlorwasserstoff behandelt. Die Lösungsmittel wurden entfernt und das verbleibende Öl mit 5 ml Äther verrieben. Der entstandene feste Stoff wurde filtriert, mit ER gewaschen und ergab 82 mg Titelverbindung F = 132,5 bis 136°C (erweicht bei 128°C).

Zwischenverbindung 6

[1R-[1 α (Z),2 β ,3 α ,5 α]]-(+)-Triphenylmethyl-7-[5[[1,1'-biphenyl]-4-yl]methoxy]-3-hydroxy-2-(1-piperidinyl)cyclopentyl]-14-heptenoat

2,49 ml Triäthylamin wurden zu einer kalten (5°C) Lösung von 5,88 g Zwischenverbindung 5, Base, und 4,4 g Triäthylchlorid in 24 ml CH_2Cl_2 gegeben. Das Gemisch wurde 30 Minuten gerührt, dann wurden 60 ml Wasser und weitere 30 ml CH_2Cl_2 zugesetzt. Die organische Phase wurde abgetrennt und dann im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde mit 60 ml CH_2Cl_2 azeotrop destilliert und ergab 10,13 g eines Öls, das an 500 g Aluminiumoxid unter Eluieren mit Äthylacetat chromatographiert wurde und 5,14 g Titelverbindung als Öl ergab. TCL (Al_2O_3) 49:1 Äthylacetat-Methanol Rf 0,52

Zwischenverbindung 7

[1R-[2 α (Z),2 β ,5 α]]-(+)-Triphenylmethyl-7-[5[[1,1'-biphenyl]-4-yl]methoxy]-3-oxo-2-(1-piperidinyl)cyclopentyl]-4-heptenoat

9,17 ml Triäthylamin wurden bei 2°C zu einer gerührten Lösung von 6,47 g Zwischenverbindung 6 in 65 ml CH_2Cl_2 zugegeben und dann wurde eine Lösung von 5,75 g Pyridin/ SO_3 -Komplex in 65 ml Dimethylsulphoxid zugegeben. Die entstandene Lösung wurde bei 3 bis 5°C während 2 Stunden gerührt und durch tropfenweise Zugabe von 65 ml Eis-Wasser abgeschreckt. Das Reaktionsgemisch wurde mit 2×65 ml Diäthyläther extrahiert und der Extrakt mit 65 ml Wasser, 4×10 ml 1M Zitronensäure und 10 ml Wasser gewaschen. Durch Eindampfen der über Na_2SO_4 getrockneten Lösungsmittel erhielt man 5,9 g Titelverbindung als Schaum. IR (CHBr_3) 1740 cm^{-1}

Beispiel 1

[1R-[1 α (Z),2 β ,3 β ,5 α]]-(+)-7-[5[[1,1'-Biphenyl]-4-yl]methoxy]-3-hydroxy-2-(1-piperidinyl)cyclopentyl]-4-heptensäure-hydrochlorid

10,38 g Zwischenverbindung 2 wurden mit 60 ml Äthanol und 30 ml 5N Natriumhydroxid bei 20°C während 16 Stunden gerührt. Die Lösung wurde mit 400 ml Wasser verdünnt und dann mit 2×150 ml Äther extrahiert. Die wässrige Phase wurde mit 2N Salzsäure auf pH 6 eingestellt und mit 3×200 ml CH_2Cl_2 extrahiert. Durch Eindampfen der vereinigten Extrakte erhielt man 9,45 g eines Schaums, dessen grösserer Teil (9,3 g) in 50 ml CH_2Cl_2 aufgenommen und mit einem Überschuss einer ätherischen Lösung von Chlorwasserstoff behandelt wurde. Durch Eindampfen im Vakuum und Verreiben des Rückstands mit 4×75 ml Äther erhielt man 9,28 g Titelverbindung als Pulver. Die Kristallisation einer Probe aus Äthylacetat-Methanol ergab ein Material vom

$[\alpha]_D^{25} = +63,1^\circ$ (CHCl_3)

Beispiel 2

[1R-[1 α , (Z), 2 β , 3 β , 5 α]]-(+)-7-[5-[(1,1'-Biphenyl)-4-yl]-methoxy]-3-hydroxy-2-(1-piperidinyl) cyclopentyl]-4-heptensäurehydrochlorid

DIBAL (1M in Hexan, 5,5 ml) wurde tropfenweise bei 0 bis 2 °C zu einer gerührten Lösung von 2,9 g 2,6-Di-*t*-butyl-4-methylphenol in 13 ml Methylenchlorid gegeben. Die Lösung wurde bei -5 bis 0 °C während einer Stunde gerührt und dann auf -20 °C abgekühlt. Eine Lösung von 1,3 g Zwischenverbindung 7 in 13 ml Methylenchlorid wurde bei -18 bis -20 °C zugesetzt. Das Gemisch wurde bei dieser Temperatur während 2 1/2 Stunden gerührt, dann wurde tropfenweise 20 ml 1N Salzsäure zugesetzt und das Gemisch wurde während einer halben Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Schicht wurde mit 10 ml Methylenchlorid extrahiert. Die organischen Extrakte wurden vereinigt, mit Salzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft, und man erhielt eine gelbe gummiartige Substanz. Das Produkt wurde mit Diäthyläther verrieben und ergab 0,68 g eines hellgelben Pulvers. Durch Umkristallisieren aus Äthylacetat-Methanol erhielt man ein Material vom F = 128-130 °C;

$$[\alpha]_D^{23} = +66,5^\circ (\text{CHCl}_3)$$

Pharmazeutische Beispiele

Tabletten

Diese können durch direktes Verpressen oder Feuchtgranulierung hergestellt werden. Die Methode des direkten Verpressens ist bevorzugt, muss jedoch nicht in allen Fällen geeignet sein, in Abhängigkeit von dem Dosisniveau und den physikalischen Eigenschaften des aktiven Bestandteils.

A. Direktes Verpressen	mg/Tablette
Verbindung A	100.00
Mikrokristalline Zellulose BPC*	298.00
Magnesiumstearat	2.00
Kompressionsgewicht	400.00 mg

*British Pharmaceutical Codex

Die Verbindung A wurde durch ein 250 m⁻⁶ Sieb gesiebt, mit den Trägern vermischt und unter Verwendung von 10,0 mm Stempeln verpresst. Tabletten anderer Stärken können hergestellt werden, indem man Kompressionsgewicht geändert und geeignete Stempel verwendet werden.

B. Feuchtgranulierung	mg/TABlette
Verbindung A	100.00
Lactose B.P.	238.00
Stärke B.P.	40.00
Vorgelatinierte Maisstärke B.P.**	20.00
Magnesiumstearat B.P.	2.00

Presslingsgewicht 400.00 mg

**British Pharmacopeia

Die Verbindung A wird durch ein 250 m⁻⁶ Sieb gesiebt und mit der Lactose, der Stärke und der vorgelatinierten Stärke vermischt. Das gemischte Pulver wird mit gereinigtem Wasser angefeuchtet, es werden Körnchen hergestellt, getrocknet, gesiebt, und mit dem Magnesiumstearat vermischt. Die mit Gleitmittel versehenen Körnchen werden in Tabletten gepresst, wie dies bei der direkten Verpressung beschrieben ist.

Die Tabletten können mit geeigneten filmbildenden Materialien z.B. mit Methylzellulose oder Hydroxypropylmethylzellulose unter Verwendung üblicher Standardtechniken mit

4

einem Film überzogen werden. Alternativ können die Tabletten mit Zucker überzogen werden.

Kapseln	mg/Kapseln
Verbindung A	100.00
*STA-RX 1500	99.00
Magnesiumstearat BP	1.00

Füllgewicht 200.00 mg

*Eine Form von direkt verpressbarer Stärke, welche von Colorcorn Ltd., Orpington, Kent, geliefert werden kann.

Die Verbindung A wird durch ein 250 m⁻⁶ Sieb gesiebt und mit den anderen Materialien vermischt. Die Mischung wird in Hartgelatine kapseln No. 2 unter Verwendung einer geeigneten Füllmaschine eingefüllt. Andere Dosierungen können hergestellt werden, indem man das Füllgewicht geändert und gegebenenfalls die Kapselgrösse in geeigneter Weise geändert werden.

Inhalations-Patronen	mg/Patrone
Verbindung A (mikronisiert)	3.00
Lactose BP auf	25.00

Die Verbindung A wird in einer Strahlmühle zu einer feinen Teilchengrösse mikronisiert, bevor sie mit normaler zur Tablettierung geeigneter Lactose in einem Hochenergie- bzw. Hochleistungsmischer vermischt wird. Das Pulvergemisch wird in Hartgelatine kapseln Nr. 3 in einer geeigneten Einkapselungsmaschine eingefüllt. Der Inhalt der Patronen wird unter Verwendung eines Pulverinhalators verabreicht.

Unter Druck stehendes Aerosol in abgemessener Dosis	mg/gemessene Dosis	mg/Behälter
Verbindung A (mikronisiert)	0.500	120 mg
Ölsäure BP	0.050	12 mg
Trichlorfluormethan BP	22.25	5.34 mg
Dichlordifluormethan BP	60.90	14.62 g

Die Verbindung A wird in einer Strahlmühle zu einer feinen Teilchengrösse mikronisiert. Die Ölsäure wird mit dem Trichlorfluormethan bei einer Temperatur von 10 bis 15 °C vermischt und das mikronisierte Arzneimittel wird in diese Lösung mit einem Hochschermixer vermischt. Die Suspension wird in Aluminiumaerosolbehälter abgemessen und geeignete Dosierungsventile, welche eine abgemessene Dosis von 85 mg Suspension liefern, werden auf die Behälter aufgebördelt und das Dichlorfluormethan wird in den Behälter durch die Ventile eingepresst.

Sirup	mg/5 ml Dosis
Verbindung A	100.00
Saccharose BP	2750.00
Glycerin BP	500.00
Puffer	
Aromastoff	wie erforderlich
Farbstoff	
Konservierungsmittel	
Destilliertes Wasser auf	5.00

Der aktive Bestandteil, Puffer, Aromastoff, Farbstoff und Konservierungsmittel werden in etwas von dem Wasser gelöst, und das Glycerin wird zugesetzt. Das restliche Wasser wird auf 80 °C erhitzt und die Saccharose darin gelöst und abgekühlt. Die zwei Lösungen werden vereinigt, auf das Volumen eingestellt und vermischt. Der erzeugte Sirup wird durch Filtrieren geklärt.

Injektion für intravenöse Verabreichung

Verbindung A

Wasser für Injektionen BP auf

50 mg

5 ml

Natriumchlorid oder irgendein anderes geeignetes Material kann zugesetzt werden, um die Tonizität der Lösung einzustellen und der pH-Wert kann auf denjenigen der maximalen Stabilität des aktiven Bestandteils eingestellt werden unter Verwendung von verdünnter Säure oder Alkali oder durch

Zusatz geeigneter Puffersalze. Die Lösung wird hergestellt, geklärt und in Ampullen geeigneter Grösse, die durch Schmelzen des Glases verschlossen werden, eingefüllt. Die Injektion wird durch Erhitzen in einem Autoklaven unter Verwendung einer der annehmbaren Zyklen sterilisiert. Alternativ kann die Lösung durch Filtrieren sterilisiert und in sterile Ampullen unter aseptischen Bedingungen eingefüllt werden. Die Lösung kann unter einer inerten Atmosphäre von Stickstoff abgepackt werden.