

PATENTOVÝ SPIS

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **2002-2138**
(22) Přihlášeno: **19.12.2000**
(30) Právo přednosti: **20.12.1999 GB 9930058**
(40) Zveřejněno: **11.09.2002**
(Věstník č. 9/2002)
(47) Uděleno: **31.08.2011**
(24) Oznámení o udělení ve Věstníku: **12.10.2011**
(Věstník č. 41/2011)
(86) PCT číslo: **PCT/EP2000/012968**
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 2001/045671**

(11) Číslo dokumentu:

302 737

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.:

A61K 31/55 (2006.01)
A61K 47/38 (2006.01)
A61K 9/10 (2006.01)
A61P 25/08 (2006.01)

(56) Relevantní dokumenty:

EP 289977 A1; EP 810216 A1; EP 1239832 B1.

(73) Majitel patentu:

NOVARTIS AG, Basel, CH

(72) Původce:

Sigg Juergen, Loerrach, DE
Billington Michael, Riehen, CH

(74) Zástupce:

Ing. Jan Kubát, Přístavní 24, Praha 7, 17000

(54) Název vynálezu:

Suspenze obsahující oxkarbazepin

(57) Anotace:

Řešení se týká stabilní a snadno tekoucí farmaceutické kompozice ve formě suspenze obsahující oxkarbazepin a směs karboxymethylcelulózy a mikrokrytalické celulózy v rozsahu od 1,25 do 1,95 g ve 100 ml celkové kompozice a žádnou hydroxyethylcelulózu.

CZ 302737 B6

Suspenze obsahující oxkarbazepinOblast techniky

5

Vynález se týká formulací perorálních suspenzí oxkarbazepinu (Trileptalu[®]).

Dosavadní stav techniky

10

Oxkarbazepin (10,11-dihydro-10-oxo-5H-di-benz[b,f]azepin-5-karboxamid) je známá protikřečová látka, použitelná při léčení záchvatů, které jsou například důsledkem náporu epilepsie. Její příprava je popsána například v německém patentovém spise č. 2 011 087.

15

Různé formy perorálních suspenzí oxkarbazepinu jsou známe. Byly vyvíjeny proto, aby se získala navíc dávkovací forma, například pro použití v pediatrii a u pacientů, kteří tablety nesnadno polykají.

20

Bylo zjištěno, že neočekávaně vysoká viskozita/tixotropie, například vysoká viskozita a nepříznivé fyzikální vlastnosti při toku a rovněž hnědavé zbarvení, se objevují u komerčně dostupných suspenzí po dlouhodobém skladování. Nepříznivé vlastnosti při toku se projevují v podobě „chuchvalců“, které mohou být redispersgovány jen obtížně velmi silným třepáním. Nežádoucí nahnědlé zbarvení je způsobeno tvorbou degradačních produktů askorbové kyseliny, když se přidává jako antioxidant.

25

Po intenzivním testování bylo s překvapením zjištěno, že je možno vyrábět takovou perorální suspenzi oxkarbazepinu, která má lepší fyzikálně-chemické vlastnosti, takže její aplikace pacientům, zejména epileptickým dětem nebo dospělým, kteří mají potíže s polykáním tablet, je mnohem snazší.

30

Podstata vynálezu

35

Tento vynález se týká především stabilní a snadno tekoucí farmaceutické kompozice ve formě suspenze obsahující oxkarbazepin a směs karboxymethylcelulózy, zejména její sodné soli a mikrokrytalické celulózy, v rozsahu od 1,25 do 1,95 g ve 100 ml celkové kompozice a žádnou hydroxyethylcelulózu.

40

Výhodně je ve směsi poměr karboxymethylcelulózy k mikrokrytalické celulóze od 1 : 5 do 1 : 12, např. od 1 : 8 do 1 : 10. Jako výhodná směs se může používat disperzibilní celulóza, například ta, která je známa pod chráněným názvem Avicel[®]RC, například Avicel[®]RC 591 a komerčně dostupná od firmy FMC Corporation, USA. Avicel[®]RC RC 591 má tyto charakteristické vlastnosti: obsah sodné soli karboxymethylcelulózy je asi od 8,3 do 13,8 % viskozita asi od 39 do 91 cps (39 – 91 mPa·s), ztráta sušením ne více než 6 %, obsah těžkých kovů ne vyšší než 0,001 %, hodnota pH asi od 6 do 8, zbytek po spálení ne vyšší než 5 % (informace od výrobce).

45

50

Suspenze podle vynálezu má mnohé výhody, včetně nevznikání „chuchvalců“, a to dokonce i po dlouhém skladování, když se kompozice roztrpává pro aplikaci, a rovněž mnohem lepší tekutost. Navíc je taková kompozice stabilní, například až 3 roky a dobře se snáší při perorálním podávání.

55

Při výhodném provedení obsahuje kompozice podle vynálezu antioxidant. Antioxidanty se mohou používat k ochraně oxkarbazepinu před oxidační degradací. Antioxidanty se mohou vybírat z takových známých sloučenin, jako je například askorbová kyselina, pyrosiřičitan sodný, glutathion nebo sorbová kyselina. Druh a množství použitého antioxidantu lze stanovit podle

obecných znalosti odborníka v této oblasti a může záviset například na koncentraci použitého oxkarbazepinu. Zvolený antioxidant, například askorbová kyselina, může být obsažen v rozmezí od 0,75 až 2 g na 100 ml celkové kompozice, například 1 g na 100 ml celkové kompozice. Množství a druh antioxidantu se dále s výhodou vybírá tak, aby nevyvolával disociaci jednoho nebo více polymerů celulózy nebo jejich směsí. Další vhodné antioxidanty, jiné než ty již zmíněné, lze používat, pokud splňují popsané podmínky.

Jako alternativy používání antioxidačních sloučenin, aby se snížila pravděpodobnost tvorby produktů oxidační degradace, lze antioxidačního účinku dosáhnout zabráněním styku kyslíku (vzduchu) se suspenzí oxkarbazepinu. To se obvykle provádí probubláváním, například dusíkem nebo dioxidem uhlíčitým, nádoby obsahující suspenzi, když se plní. I když se při pozorném probublávání plněné nádoby odstraňuje vzduch, lze ve velkém objemu suspenzí oxkarbazepinu, například větším než 60 ml, zejména asi 250 ml, zjistit produkty oxidační degradace po poměrně krátké době skladování. I v případě malého objemu perorálních suspenzí oxkarbazepinu, například asi 100 ml nebo méně, lze pečlivým probubláváním plné nádoby dusíkem nebo jiným inertním plynem, zabránit oxidační degradaci produktů. Když se formulace pečlivě zbaví kyslíku, může být obsah rozpuštěného kyslíku nižší než 2 mg/ml, například 1 mg/ml nebo nižší.

Dokonce i u velkých objemů perorálních suspenzí podle vynálezu lze s překvapením bránit vzniku produktů oxidační degradace uváženým výběrem typu a množství antioxidantu, jak je uvedeno výše. V tomto případě se nemusí přihlížet k tomu, zda bylo realizováno opatření k odstranění vzduchu.

Hodnota pH suspenze podle vynálezu se volí se zřetelem k vlastnostem, například ke stabilitě, některých excipientů. Bylo zjištěno, že určitá hodnota pH může napomáhat tvorbě produktů oxidační degradace například antioxidantu, například furfuralu z askorbové kyseliny. Například hodnota pH suspenze, která například obsahuje askorbovou kyselinu jako antioxidant, by měla být nastavena tak, aby byla v rozmezí od 2 do 4, například od 2,7 do 3,7. To zaručí větší stabilitu suspenze.

Při dalším provedení vynálezu může suspenze obsahovat 1 až 20 g oxkarbazepinu ve 100 ml celkové kompozice, například 5 až 7 g, například 6 g oxkarbazepinu, který je upraven s výhodou do formy mikronizované substance. Množství částic větších než 40 mikrometrů (μm) je omezeno nejvýše do 5 % hmotn. a průměrná velikost částic podle Fraunhoferovy difrakce je uváděna v rozmezí od 4 do 10 μm .

Z jiného hlediska se tento vynález týká farmaceutické kompozice ve formě suspenze obsahující oxkarbazepin v množství 1 až 20 g na 100 ml celkové kompozice, vodu, kyselinu askorbovou, směs karboxymethylcelulózy a mikrokrytalické celulózy v rozmezí 1,25 až 1,95 g na 100 ml celkové kompozice a popřípadě alespoň jedno s vodou mísitelné organické pomocné rozpouštědlo v množství 0,5 až 10 g na 100 ml celkové kompozice, popřípadě alespoň jednu konzervační látku, popřípadě alespoň jedno smáčedlo, popřípadě alespoň jedno sladidlo, popřípadě alespoň jedno aromatizující činidlo, přičemž kompozice má pH v rozmezí 2 až 4.

Suspenze vhodné pro perorální aplikaci jsou na bázi vody. Pojmem „na bázi vody“ se rozumí suspenze obsahující vodu nebo vodu a jedno nebo více s vodou mísitelných organických rozpouštědel. Když se používá pomocné organické rozpouštědlo, jeho množství je v rozmezí od 0,5 do 10 g na 100 ml celkové kompozice. Vhodná rozpouštědla jsou taková s vodou mísitelná rozpouštědla, běžně používaná v oboru, například propylenglykol(1,2–propanediol), polyethylenglykol 300, polyethylenglykol 400 a ethanol. Tato rozpouštědla mohou také sloužit pro ochranná konzervační činidla, která se popřípadě v suspenzi použijí.

Tato kompozice ve formě suspenze podle vynálezu výhodně obsahuje kyselinou askorbovou v množství od 0,75 do 2 g na 100 ml kompozice. Dalším znakem výhodném provedení kompozice ve formě suspenze je pH kompozice v rozmezí od 2,7 do 3,7. Kromě toho je výhodné, když

je oxkarbazepin přítomen v kompozici v množství 5 až 7 g na 100 ml kompozice. Jiným znakem výhodného provedení je, že alespoň jedno s vodou mísitelné organické pomocné rozpouštědlo je přítomno v množství 0,5 až 10 g/100 ml. Výhodně je takovým rozpouštědlem propylenglykol, polyethylenglykol 300, polyethylenglykol 400 nebo ethanol.

5

Perorální suspenze podle vynálezu mohou obsahovat další excipienty, obvykle používané v perorálních suspenzích, aby se zaručila požadovaná stabilita a terapeutická účinnost.

Excipienty mohou být:

10

konzervační činidla, například propylparaben, methylparaben, sorbová kyselina;

smáčedla, například polyethylenglykolstearany, například polyethylenglykol-400-monostearan, známá a komerčně dostupná pod chráněnými názvy Cremophor S9[®] od firmy BASF, Německo; Poloxamer, Polysorbáty;

15

sladidla, například sodná sůl sacharinu, roztok sorbitolu, například roztok nekystalujícího sorbitolu;

aromatizující činidla, například aroma žlutá švestka-citron, které je komerčně dostupné od firmy International Flavors and Fragrances, Francie.

20

Jiná rozpouštědla než voda, pokud jsou potřebná a jiná činidla, mohou být vybírána z činidel a rozpouštědel lékopisné kvality, která jsou v oboru dobře známa.

25

Pokud výrobci některých excipientů, používaných ve formulacích suspenzí, nejsou zde uvedeni, podrobnosti o excipientech, používaných v tomto vynálezu, popisuje „Lexikon der Hilfstoffe“, 4. vydání, ECV Aulendorf 1996 a „Handbook of Pharmaceutical Excipients“, Wade and Weller Ed. (1994), na které se odkazuje.

Charakteristická kompozice podle vynálezu obsahuje (% jsou míněna jako hmotnost/objem):

30

Oxkarbazepin, mikronizovaný,	1 až 20 %
např. TRILEPTAL/AS, zvláště jemný,	
Avicel RC 591	1,25 až 1,95 %
Methylparaben	0,01 až 1 %
Polyethylenglykol-400-monostearan	0,01 až 1 %
Propylenglykol(1,2-propandiol)dest.,	0,5 až 10 %
35 Propylparaben	0,005 až 0,5 %
Sacharin, sodná sůl, kryst.,	0,005 až 0,5 %
Sorbová kyselina	0,005 až 0,5 %
Roztok sorbitolu(nekystalující),	10 až 40 %
Askorbová kyselina	0,1 až 10 %
40 Voda, čištěná,	40 až 85 %
Aroma žlutá švestka-citron	0 až 15 %

45

S výjimkou aroma žlutá švestka-citron a polyethylenglykol-400-monostearanu jsou všechny excipienty v USP/NF XXIII.

50

Formulace podle vynálezu jsou vhodné při známých indikacích pro účinná činidla, která jsou v nich obsažena, například pro svůj protikřečový účinek a mohou sloužit jako monoterapie nebo jako pomocná terapie při kontrole, prevenci nebo léčení záchvatů, například primárních celkových tonicko-klonických záchvatů a částečných záchvatů, se sekundární nebo bez sekundární generalizace, například jako záchvat epilepsie, status epilepticus, cerebro-vaskulární poruchy, zranění hlavy a potíže při abstinenci.

Přesná množství účinných látek a formulaci, jež mají být aplikovány, závisí na řadě faktorů, jako je stav, který má být léčen, žádoucí trvání a doba ukončení aplikace účinné látky. Například pot-

řebné množství účinné látky a ukončení její aplikace lze stanovit na základě známé techniky *in vitro* a *in vivo*, ukazující, jak dlouho má, zejména koncentrace účinné látky v krevní plazmě, přijatelnou hodnotu terapeutického účinku.

5 Příklady dávkování: při epilepsii se perorální suspenze podává dětem v denní udržovací dávce 30 mg/kg/den. Například jednotlivá dávka 5 ml, která obsahuje 300 mg oxkarbazepinu, se může podávat až 3x denně. U dospělých je denní udržovací dávka v rozmezí od 600 do 1200 mg/den. Například jednotlivá dávka 5 ml, která obsahuje 300 mg oxkarbazepinu, se může podávat až 4x denně.

10 Tento vynález se rovněž týká způsobu přípravy perorální suspenze, jak je výše definována. Způsob se může realizovat obvyklou metodou, která se používá podle dosavadního stavu techniky při výrobě perorálních suspenzí, například smícháváním všech složek suspenze v jedné násadě.

15 Způsob přípravy perorální suspenze se může realizovat v inertní reakční nádobě, například z nerezavějící oceli, popřípadě v inertní atmosféře, například dusíku.

Způsob přípravy kompozice podle vynálezu zahrnuje následující stupně:

20 přípravný stupeň; roztok konzervantu (A) se získá mícháním rozpouštědla pro konzervant, s výhodou ohřátého na teplotu 40 až 45 °C, s konzervanty a disperze (B) se připraví smícháním čištěné vody, s výhodou ohřáté na teplotu 45 až 55 °C nebo 40 až 50 °C, se smáčedlem.

25 Konečná suspenze se potom připraví mícháním čištěné vody s polymery celulózy, například s Avicellem RC 591. Získaná směs se dále míchá s roztokem (A). Může se přidat sladidlo nebo činidlo pro snížení mikrobiologické aktivity, například roztok sorbitolu. K získanému roztoku se přidá disperze (B). Přidá se antioxidant, například askorbová kyselina, popřípadě s aromatem, například aromatem žlutá švestka-citron, například aromatem žlutá švestka-citron 39K020 nebo 20F, dále sladidlo, například sodná sůl sacharinu. Přidá se oxkarbazepin a konečná směs se míchá, například energicky míchá, nebo homogenizuje a získá se konečná perorální suspenze (C). Pobubláváním disperze malými bublinkami dusíku a následující extrakcí zbyvajících bublinek dusíku evakuací, se obsah rozpuštěného kyslíku v disperzi sníží na minimum.

35 Získaná perorální suspenze se s výhodou uchovává v inertní atmosféře a převádí se do nádob, například lahvíček, popřípadě po resuspenzi. Způsob plnění nádob je uveden níže.

Z dalšího hlediska se tento vynález týká nádob, které mají plnicí objem například asi od 50 do asi 300 ml a které obsahují suspenzi oxkarbazepinu, popsanou výše.

40 Volí se takové nádoby, které jsou vyrobeny z materiálu, jenž nereaguje nebo v podstatě nereaguje s perorální suspenzí.

45 Skleněné nádoby se mohou používat, ale přednost se dává plastovým nádobám. Plastové nádoby jsou výhodnější než skleněné nádoby, poněvadž jsou značně lehčí a nerozbitné a tedy i snáze skladovatelné. To je zejména důležité pro velké objemy suspenzí. Plastové nádoby jsou v podstatě vyrobeny z termoplastických polymerů. Plastické materiály mohou navíc obsahovat aditiva, například plastifikátory, plniva, antioxidanty, antistatická činidla a další složky, známé v tomto oboru pro zvláštní účely.

50 U systémů nádob je nejdůležitější ochrana, kterou potřebuje roztok proti UV-degradaci. Pokud je to žádoucí, jantarové sklo s použitím oxidu železitého nebo neprůhledný potah na nádobě, vytvářejí vhodnou ochranu před UV-zářením.

55 Používají se nádoby různých velikostí. Velikost nádob se běžně dělí na malý objem, například 100 ml nebo méně a velký objem, například nad 100 ml a především 250 ml. Vzhledem k poměrně malé rozpustnosti oxkarbazepinu ve vodě, jehož rozpustnost činí 3,2 až 4,2 mg/ml při

teplotě 25 °C a při pH 5,8 až 6,0, je výhodné použití velkého objemu perorální suspenze, například nad 100 ml, především 250 ml, aby v jedné nádobě bylo obsaženo účinné množství aktivní složky.

5 Výhodné může být i použití pomocných organických rozpouštědel u perorálních suspenzí malého objemu; orální suspenze malého objemu mají tu přednost, že jsou lépe skladovatelné a snáze použitelné. Nádoby používané pro perorální suspenze malého objemu mají k plnění úzké hrdlo, takže obsahují méně kyslíku (vzduchu), než větší nádoby pro perorální suspenzi velkého objemu. Nádoby malého objemu používané pro perorální suspenze, lze tedy mnohem snáze zbavit vzduchu, například s použitím dusíku nebo jiných inertních plynů.

10 Nádoby používané k uskladnění perorálních suspenzí podle vynálezu slouží k aplikaci více dávek účinné sloučeniny. Zařízení sloužící k zavedení perorální suspenze z nádoby do těla pacienta může být některé zařízení, běžně užívané v oboru k aplikaci léčiv, jako perorálních suspenzí, z nádob, jako jsou již zmíněné nádoby velkého a malého objemu. S výhodou mají nádoby podle tohoto vynálezu dávkovací stříčku přizpůsobenou k upevnění na nádobě.

15 Ačkoliv doba styku zařízení s perorální suspenzí může být obvykle krátká, může nastat těsný styk a proto musí být zajištěna kompatibilita s perorální suspenzí. Materiál zařízení má být stejný jako materiál nádoby nebo může obsahovat jiné materiály běžně používané ve zmíněných zařízeních, je-li přijatelný jejich krátkodobý styk.

20 Způsob plnění nádob perorální suspenzí by se měl realizovat za optimálních hygienických podmínek podle postupů v oboru dobře známých. S výhodou se způsob plnění realizuje za podmínek laminárního proudění vzduchu. Perorální suspenze podle vynálezu, uložené v nádobách, jako je popsáno výše, jsou stabilní i při delších dobách skladování.

25 Tento vynález se také týká metody léčení epilepsie, např. prevence či léčení primárně celkových tonicko–klonických záchvatů a částečných záchvatů, se sekundární nebo bez sekundární generalizace, přičemž se tato metoda týká podávání kompozic podle vynálezu subjektu, který to potřebuje.

30 Tento vynález se rovněž týká použití kompozice podle vynálezu k léčení epilepsie, například k prevenci nebo léčení primárních celkových tonicko–klonických záchvatů a částečných záchvatů, se sekundární nebo bez sekundární generalizace.

35 Tento vynález se týká i použití kompozice podle vynálezu pro výrobu léčiva k prevenci nebo léčení primárně celkových tonicko–klonických záchvatů a částečných záchvatů, se sekundární nebo bez sekundární generalizace.

40

Příklady provedení vynálezu

45 **Příklad 1**

Příprava perorální suspenze oxkarbazepinu

50 Konzervační roztok (A) se připraví smícháním 2,5 g propylenglykolu, předem zahřátého na teplotu 40 až 45 °C, s 0,12 g methylparabenu, 0,03 g propylparabenu a 0,5 g sorbové kyseliny. Disperze (B) se potom připraví smícháním 0,5 až 50 g čištěné vody, předem zahřáté na teplotu 45 až 55 °C, s 0,1 g polyethylenglykol–400–monostearanu. Převážná část suspenze se potom připraví smícháním zbytku čištěné vody (až k celkové hmotnosti 71,70 g) s Avicellem RC 59L. Získaná směs se potom smíchá s roztokem (A). Přidá se 25 g roztoku (nekrystalizujícího) sorbitolu.

55 K získané směsi se potom přidá disperze (B). Přidá se askorbová kyselina zároveň s aromatem

žlutá švestka–citron a sodná sůl sacharinu. Přidá se oxkarbazepin a konečná směs se energicky míchá a tak se získá konečná perorální suspenze (C). Probubláváním disperze malými bublinkami dusíku a následující extrakcí zbývajících bublinek dusíku evakuací se obsah rozpuštěného kyslíku v disperzi sníží pod 2 mg/l. Získaná perorální suspenze má po zatřepání viskozitu 15 mPa.s.

Získaná perorální suspenze se s výhodou uchovává v inertní atmosféře a přelévá se do nádob, například lahvíček, popřípadě po resuspendování, způsobem plnění do nádob, který je uveden výše.

Příklad 2

Složení suspenze

15	Oxkarbazepin, mikronizovaný	6,00 g
	Avicel RC 591	1,50 g
	Methylparaben	0,12 g
	Polyethylenglykol–400–monostearan	0,10 g
20	Propylenglykol (1,2–propandiol), dest.	2,50 g
	Propylparaben	0,03 g
	Sacharin, sodná sůl, kryst.	0,05 g
	Sorbová kyselina	0,05 g
	Roztok sorbitolu (nekrystalující)	25,00 g
25	Askorbová kyselina	1,00 g
	Voda, čištěná	71,70 g
	Aroma žlutá švestka–citron 39K020	0,25 g
		<hr/>
		108,30 g (= 100 ml)

Příklad 3

Složení suspenze

35	TRILEPTAL/AS, zvláště jemný	6,00 g
	Avicel RC 591	1,50 g
	Methylparaben	0,12 g
	Polyethylenglykol–400–stearan	0,10 g
	Propylenglykol (1,2–propandiol), dest.	2,50 g
40	Propylparaben	0,03 g
	Sacharin, sodná sůl, kryst.	0,05 g
	Sorbová kyselina	0,05 g
	Roztok sorbitolu	25,00 g
	Vitamin C	1,00 g
45	Voda, čištěná	71,70 g
	Aroma žlutá švestka–citron 20 F	0,25 g
		<hr/>
		108,30 g (= 100 ml)

Průmyslová využitelnost

Tento vynález umožňuje přípravu perorálních suspenzí oxkarbazepinu, vhodných k prevenci a/nebo léčení epilepsie a podobných stavů, pacientům snadno aplikovatelných. Příprava zmíněných perorálních suspenzí spočívá v relativně jednoduchých, ve farmaceutickém průmyslu běžně používaných postupech a zařízeních.

PATENTOVÉ NÁROKY

- 5 1. Farmaceutická kompozice ve formě suspenze, **vyznačující se tím**, že obsahuje oxkarbazepin a směs karboxymethylcelulózy a mikrokrystalické celulózy v rozsahu 1,25 až 1,95 g ve 100 ml celkové kompozice a žádnou hydroxyethylcelulózu.
- 10 2. Kompozice podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že poměr karboxymethylcelulózy k mikrokrystalické celulóze ve směsi činí 1:5 až 1:12 hmotnostně.
3. Kompozice podle nároku 1 nebo 2, **vyznačující se tím**, že karboxymethylcelulóza je ve směsi jako sodná sůl.
- 15 4. Kompozice podle libovolného z nároků 1 až 3, **vyznačující se tím**, že obsahuje antioxidant.
5. Kompozice podle nároku 4, **vyznačující se tím**, že antioxidantem je kyselina askorbová.
- 20 6. Kompozice podle nároku 5, **vyznačující se tím**, že kompozice má pH v rozmezí 2 až 4.
7. Kompozice podle kteréhokoli z nároků 4 až 6, **vyznačující se tím**, že obsahuje antioxidant v rozsahu 0,75 až 2 g na 100 ml celkové kompozice.
- 25 8. Kompozice podle libovolného z předcházejících nároků, **vyznačující se tím**, že vykazuje pH v rozmezí 2,7 až 3,7.
- 30 9. Kompozice podle libovolného z předcházejících nároků, **vyznačující se tím**, že obsahuje oxkarbazepin v množství 1 až 20 g ve 100 ml celkové kompozice.
10. Kompozice podle kteréhokoli z nároků 1 až 8, **vyznačující se tím**, že obsahuje oxkarbazepin v množství 5 až 7 g na 100 ml.
- 35 11. Kompozice ve formě suspenze podle kteréhokoli z nároků 1 až 5, **vyznačující se tím**, že obsahuje:
oxkarbazepin v množství 1 až 20 g na 100 ml celkové kompozice;
vodu;
40 kyselinu askorbovou;
směs karboxymethylcelulózy a mikrokrystalické celulózy v rozmezí 1,25 až 1,95 g na 100 ml celkové kompozice;
popřípadě alespoň jedno s vodou mísitelné organické pomocné rozpouštědlo v množství 0,5 až 10 g na 100 ml celkové kompozice;
45 popřípadě alespoň jednu konzervační látku;
popřípadě alespoň jedno smáčedlo;
popřípadě alespoň jedno sladidlo;
popřípadě alespoň jedno aromatizující činidlo;
příčemž kompozice má pH v rozmezí 2 až 4.
- 50 12. Kompozice podle nároku 11, **vyznačující se tím**, že kyselina askorbová je přítomna v rozmezí 0,75 až 2 g na 100 ml celkové kompozice.

13. Kompozice podle nároku 11 nebo 12, **vyznačující se tím**, že kompozice má pH v rozmezí 2,7 až 3,7.
- 5 14. Kompozice podle kteréhokoli z nároků 11 až 13, **vyznačující se tím**, že oxkarbazepin je přítomen v množství 5 až 7 g na 100 ml celkové kompozice.
- 10 15. Kompozice podle kteréhokoli z nároků 11 až 14, **vyznačující se tím**, že je přítomno alespoň jedno s vodou mísitelné organické pomocné rozpouštědlo v množství 0,5 až 10 g/100 ml.
- 15 16. Kompozice podle nároku 15, **vyznačující se tím**, že alespoň jedno s vodou mísitelné organické pomocné rozpouštědlo je vybráno z propylenglykolu, polyethylenglykolu 300, polyethylenglykolu 400 a ethanolu.
- 20 17. Použití kompozice podle libovolného z nároků 1 až 16 pro přípravu léčiva k prevenci nebo léčení primárně generalizovaných tonicko–klonických záchvatů a částečných záchvatů se sekundární generalizací nebo bez sekundární generalizace.

25

Konec dokumentu
