



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) DE 698 21 024 T2 2004.10.28

(12)

Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) EP 1 033 988 B1

(21) Deutsches Aktenzeichen: 698 21 024.7

(86) PCT-Aktenzeichen: PCT/EP98/06382

(96) Europäisches Aktenzeichen: 98 950 110.1

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: WO 99/18966

(86) PCT-Anmeldetag: 07.10.1998

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: 22.04.1999

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: 13.09.2000

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: 07.01.2004

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: 28.10.2004

(51) Int Cl.⁷: A61K 31/55

A61P 25/08

(30) Unionspriorität:

9721497 09.10.1997 GB

(84) Benannte Vertragsstaaten:

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

(73) Patentinhaber:

Novartis AG, Basel, CH

(72) Erfinder:

VAN HOOGEVEST, Peter, CH-4416 Bubendorf, CH

(74) Vertreter:

Spott & Weinmiller, 80336 München

(54) Bezeichnung: PARENTERALE ZUBEREITUNGEN ENTHALTEND 10-HYDROXY-10,11-TETRAHYDROCARBAMAZEPINE, WASSER UND GLUKOSE

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

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft parenterale Formulierungen von 10-Hydroxy-10,11-tetrahydrocarbamazepin, die ferner Wasser und Glucose enthalten.

[0002] Orale Formen von 5H-Dibenzo(b,f)azepin-5-carboxamiden sind bereits bekannt und eignen sich zur wiederholten Verabreichung während einer längeren Zeitdauer zwecks Behandlung unter Sicherstellung einer gleichförmigen Konzentration an Wirkstoff im Blut. In Notsituationen kann jedoch eine orale Verabreichung an einen epileptischen Patienten nicht möglich sein und jedenfalls nicht für die dabei erforderliche sofortige Reaktion sorgen.

[0003] Es besteht daher Bedarf zur Entwicklung parenteraler Formulierungen, und zwar insbesondere zur intravenösen Anwendung geeigneter Formulierungen, eines Antikonvulsivums auf Basis von 5H-Dibenzo(b,f)azepin-5-carboxamiden.

[0004] Es wurde nun gefunden, dass 10-Hydroxy-10,11-tetrahydrocarbamazepin als parenterale Formulierung in Wasser und Glucose zubereitet werden kann.

[0005] Demnach bezieht sich die Erfindung auf die Bereitstellung einer parenteralen Formulierung, die 10-Hydroxy-10,11-tetrahydrocarbamazepin als Wirkstoff und ein Lösemittel enthält, das aus Wasser und Glucose besteht und das keine sonstigen Lösungsvermittler enthält.

[0006] Die parenteralen Formulierungen lassen sich zweckmäßigerweise intravenös verabreichen. Die sofortige Reaktion auf diese Form der Verabreichung ist in Notsituationen hoch erwünscht. Zudem lässt sich die Dosis- oder Blutkonzentration des Wirkstoffs mit größerer Genauigkeit und Geschwindigkeit erreichen, da hierbei kein Absorptionsprozess involviert ist.

[0007] 10-Hydroxy-10,11-tetrahydrocarbamazepin wird im Folgenden als Verbindung A bezeichnet. Die Verbindung A hat ein Chiralitätszentrum und kann als ihr racemisches Gemisch verwendet werden.

[0008] Es wurde nun gefunden, dass die Verbindung A, welche bisher nicht im Handel verfügbar war, zu einer kommerziell akzeptablen, gut tolerierten und stabilen Formulierung, beispielsweise von 3 Monaten bis zu 2 oder sogar 3 Jahren, zwecks intravenöser Verabreichung verarbeitet werden kann.

[0009] Die Verbindung A hat eine Solubilität in Wasser von 3,2 bis 4,2 mg/ml, bevorzugter von 2,5 mg/ml, bei 25°C und vorzugsweise bei einem pH-Wert von 4,0 bis 7,0. Innerhalb dieser Solubitätsbereiche wird

der Wirkstoff vorteilhaft formuliert, ohne dass hierzu ein organisches Colösemittel oder ein sonstiger Lösungsvermittler benötigt wird.

[0010] Die zur intravenösen Verabreichung geeigneten parenteralen Formulierungen werden vorzugsweise so formuliert, dass sie den gleichen osmotischen Druck wie Körperflüssigkeit haben. Demnach enthält eine parenterale erfindungsgemäße Formulierung ein isotonisches Mittel, wie Glucose, das dafür sorgt, dass der osmotische Druck der Formulierung gleich wird wie der einer Körperflüssigkeit.

[0011] Die Glucose kann in Mengen verwendet werden, welche der parenteralen Formulierung den gleichen osmotischen Druck wie Körperflüssigkeiten verleihen. Die genaue Menge, welche zur Erzielung des gewünschten Effekts erforderlich ist, ist von Faktoren abhängig, wie der Konzentration des Wirkstoffs in der parenteralen Formulierung, und lässt sich durch Routineversuche ermitteln, welche der Durchschnittsfachmann ohne jegliche erforderliche Überlegungen und lediglich unter Anwendung üblicher allgemeiner Kenntnisse festlegen kann.

[0012] Die Auswahl des isotonischen Mittels wird vorzugsweise bezüglich der jeweils gewünschten Eigenschaften getroffen, beispielsweise einer Stabilität des Wirkstoffs. Dabei wurde gefunden, dass bestimmte isotonische Mittel, beispielsweise Natriumchlorid, die Bildung oxidativer Zersetzungprodukte aus dem Wirkstoff fördern können. Dies kann vor allem dann problematisch sein, wenn die parenterale Formulierung auf Wasser beruht und das Abbauprodukt oder die Abbauprodukte der Verbindung A in Wasser unlöslich sind.

[0013] Zur Herabsetzung der Wahrscheinlichkeit der Bildung oxidativer Abbauprodukte ist es bevorzugt, dass vor allem im Fall von lediglich auf Wasser basierenden Lösungen während der Verpackung gründlich von Luft freigespült wird.

[0014] Es wurde nun überraschenderweise gefunden, dass sogar bei großvolumigen parenteralen Formulierungen der Verbindung A durch wohlüberlegte Auswahl der Art und Menge des isotonischen Mittels die Bildung oxidativer Zersetzungprodukte vermieden werden kann. Dies kann sogar unabhängig davon erreicht werden, ob das System als Vorsichtsmaßnahme von Luft freigespült wird. Das isotonische Mittel ist Glucose. Die Verwendung von Glucose ist besonders dann von Vorteil, wenn die injizierbare Lösung völlig auf Wasser basiert und die Verbindung A durch oxidativen Abbau zu einer in Wasser hoch unlöslichen Verbindung überführt wird, welche sogar gefärbt sein kann.

[0015] Die Menge an verwendeter Glucose ist abhängig von der Konzentration des angewandten

Wirkstoffs. Bei bevorzugten Formulierungen kann die Glucose in Mengen von bis zu 5 Gew.-%, beispielsweise von 0,5 bis 5 Gew.-%, angewandt werden, bezogen auf das Gewicht der parenteralen Formulierung, und bevorzugter in einer Menge von 4,75 Gew.-%.

[0016] In der parenteralen Formulierung ist die Verbindung A in einer Konzentration von 2 bis 4,5, bevorzugter von 2 bis 3,5, beispielsweise von 2,5, mg/ml vorhanden. Die Glucose ist vorzugsweise in einer Menge von bis zu 5 Gew.-%, beispielsweise von 0,5 bis 5 Gew.-%, bezogen auf das Gewicht der parenteralen Formulierung vorhanden, und bevorzugter in einer Menge von 4,75 Gew.-%.

[0017] Die erfindungsgemäßen parenteralen Formulierungen können auch andere Hilfsstoffe enthalten, wie sie in parenteralen Formulierungen für eine intravenöse Verabreichung herkömmlich verwendet werden, um für die erforderliche Stabilität und therapeutische Wirksamkeit zu sorgen. Zu Hilfsstoffen gehören unter anderem Antioxidantien und Ansäuerungsmittel sowie andere Hilfsstoffe, wie sie bei der Herstellung parenteraler Formulierungen für eine intravenöse Verabreichung herkömmlich verwendet werden.

[0018] Antioxidantien können angewandt werden, um den Wirkstoff vor einem oxidativen Abbau, insbesondere unter den beschleunigten Bedingungen einer thermischen Sterilisation, zu schützen. Die hierfür geeigneten Antioxidantien können aus irgendwelchen hierfür bekannten Verbindungen ausgewählt werden. Ähnlich lässt sich auch die Menge an zu verwendendem Antioxidant lediglich unter Anwendung von Routineversuchen bestimmen. Alternativ zum Einsatz von Antioxidantien kann der antioxidative Effekt auch dadurch erreicht werden, dass ein Kontakt von Sauerstoff (Luft) mit der Wirkstofflösung vermieden wird. Dies ergibt sich gewöhnlich durch Spülung einer die Lösung enthaltenden Behältnisses mit beispielsweise Stickstoff.

[0019] Zu einem weiteren Aspekt der Erfindung gehört die Bereitstellung eines Verfahrens zur Herstellung einer parenteralen Formulierung der oben definierten Art.

[0020] Dieses Verfahren kann in einer Weise durchgeführt werden, wie sie zur Herstellung parenteraler Formulierungen, beispielsweise intravenöser Formulierungen, herkömmlich ist.

[0021] Das Verfahren zur Herstellung einer parenteralen Formulierung kann in einem inerten Reaktionsgefäß, beispielsweise einem Stahlreaktor, und optional unter einer inerten Atmosphäre, wie Stickstoff durchgeführt werden. Das Verfahren umfasst die Stufe der Zugabe eines isotonischen Mittels, wie Gluco-

se, optional in Form des Monohydrats, zu einer wässrigen Lösung oder einer Lösung auf Wasserbasis der Verbindung A und optional sonstiger Hilfsstoffe.

[0022] Das Reaktionsgefäß wird vorzugsweise mit Wasser oder mit einem mit Wasser mischbaren organischen Lösemittel beschickt und auf eine Temperatur von etwa 80°C erhitzt. Die Verbindung A kann zu diesem Lösemittel bei erhöhter Temperatur unter Rühren gegeben werden.

[0023] Das isotonische Mittel kann der Wirkstofflösung später zugesetzt werden. Die Glucose wird zweckmäßigerweise in Form ihres Monohydrats zugegeben, um die Solubilität zu unterstützen. Bei Verwendung von Glucose kann diese einer gekühlten Lösung der Verbindung A zugesetzt werden, um so irgendeinen Abbau der Glucose zu vermeiden. So dann kann man die erhaltene Formulierung mit Wasser oder mit dem auf Wasser basierenden Lösemittel verdünnen, damit sich das für eine Injektion benötigte Endvolumen ergibt.

[0024] Die erhaltene parentrale Formulierung wird vorzugsweise unter einer inerten Atmosphäre gehalten und in Behältnisse übertragen, beispielsweise durch ein Kanülsystem, was ebenfalls unter inerter Atmosphäre erfolgt. Das Verfahren zur Abfüllung in entsprechende Behältnisse wird im Folgenden beschrieben.

[0025] Eventuell erforderliche Lösemittel, bei denen es sich nicht um Wasser handelt, und sonstige Reagenzien können aus medizinisch reinen Reagenzien und Lösemitteln ausgewählt werden, wie sie in der Technik bekannt sind.

[0026] Die erfindungsgemäßen parenteralen Formulierungen werden in Behältnisse abgepackt. Hierfür werden Behältnisse ausgewählt, die aus Materialien bestehen, welche mit der parenteralen Formulierung nicht oder praktisch nicht reagieren.

[0027] Es können zwar Behältnisse aus Glas verwendet werden, wobei aber die Anwendung von Kunststoffbehältnissen bevorzugt ist, wie von Infusionsbeuteln aus Kunststoff.

[0028] Die Glasbehältnisse können beispielsweise aus Sodakalksteingläsern und Borsilikatgläsern hergestellt sein. Sodakalksteinglas wird als USP Typ II bezeichnet, während das Borsilikatglas als USP Typ I bezeichnet wird. Bevorzugte Glasbehältnisse sind die, welche von Pharma Hameln, Deutschland, hergestellt werden.

[0029] Kunststoffbehältnisse, insbesondere Infusionsbeutel aus Kunststoffen, sind gegenüber Glasbehältnissen bevorzugt, da sie verhältnismäßig leichtgewichtig und nicht brechbar sind und sich daher

leichter lagern lassen. Dies gilt insbesondere für hochvolumige parenterale Formulierungen.

[0030] Kunststoffbehältnisse können prinzipiell aus thermoplastischen Polymeren zusammengesetzt sein. Plastische Materialien können zusätzlich Additive enthalten, wie Weichmacher, Füllstoffe, Antioxidantien, Antistatika und sonstige Hilfsstoffe, wie sie in der Technik für spezielle Zwecke bekannt sind. Die für die vorliegende Erfindung geeigneten Kunststoffe sind vorzugsweise beständig gegenüber den erhöhten Temperaturen, wie sie für eine thermische Sterilisation erforderlich sind. Bevorzugte Kunststoffbehältnisse sind Infusionsbeutel aus Kunststoff, welche aus Kunststoffmaterialien hergestellt sind, bei denen es sich nicht um PVC handelt, und wie sie in der Technik bekannt sind.

[0031] Eine wesentliche Aufgabe von Behältersystemen ist der Schutz, den sie einer Lösung gegenüber einem Abbau durch UV gewähren. Gewünschtenfalls kann ein bernsteinfarbenes und Eisenoxid enthaltendes Glas oder ein auf dem Behältnis angeordneter opaker Überzug für den geeigneten UV-Schutz sorgen.

[0032] Es lässt sich ein breiter Bereich an Behältnisgrößen anwenden. Die geeigneten Behältnisgrößen lassen sich bequemerweise in niedrigvolumige, nämlich 100 ml oder weniger, und hochvolumige, nämlich über 100 ml und typischerweise 250 ml, einteilen. In Anbetracht der verhältnismäßig niedrigen Solubilität des Wirkstoffs in Wasser – die Verbindung A hat bei 25°C eine Solubilität von 3,2 bis 4,2 mg/ml bei 25°C und einen pH-Wert von 5,8 bis 6,0 – wird vorzugsweise eine hochvolumige parenterale Formulierung verwendet, beispielsweise mit einem Volumen von über 100 ml und insbesondere von 250 ml, um eine effektive Menge an Wirkstoff in einem einzelnen Behältnis zu haben. Es könnten zwar auch niedrvolumige parenterale Formulierungen verwendet werden, doch könnte dies die Anwendung eines organischen Colösemittels oder eines sonstigen Lösungsvermittlers erforderlich machen, was weniger wünschenswert ist als eine insgesamt auf Wasser basierende Formulierung.

[0033] Eine weitere Ausführungsform der Erfindung ist daher eine Einzeldosierungsform einer Verbindung A in einer insgesamt auf Wasser basierenden Lösung in einem Behältnis, in welchem diese Dosierungsform eine effektive Menge dieses Wirkstoffs enthält. Eine bevorzugtere Ausführungsform stellt eine Einzeldosierungsform dar, die 600 mg der Verbindung A in 240 ml Wasser enthält. Enthält die Einzeldosierungsform 600 mg der Verbindung A in 240 ml Wasser, dann ist das isotonische Mittel vorzugsweise Glucose, welche vorzugsweise in einer Menge von 4,75 Gew.-% vorhanden ist.

[0034] Trotz der möglicherweise bevorzugten Verwendung organischer Colösemittel in niedrvolumigen parenteralen Formulierungen bieten solche Formulierungen den Vorteil einer leichteren Lagerbarkeit und Anwendbarkeit. Ferner haben die für niedrvolumige parenterale Formulierungen verwendeten Behältnisse im gefüllten Zustand einen kleineren Kopfraum, der daher weniger Sauerstoff (Luft) als die größeren Behältnisse enthält, die für hochvolumige parenterale Formulierungen notwendig sind. Die bei niedrvolumigen parenteralen Formulierungen verwendeten Behältnisse sind daher durch Spülung mit beispielsweise Stickstoff oder sonstigen Inertgasen leichter von Luft zu befreien.

[0035] Behältnisse, die zur Lagerung der erfindungsgemäßen parenteralen Formulierung dienen können, können zur Verabreichung einer einzelnen Wirkstoffdosis verwendet werden. Zur Übertragung der parenteralen Formulierung aus dem Behältnis in den Körper eines Patienten können irgendwelche Vorrichtungen angewandt werden, wie sie in der Technik gebräuchlich sind, um therapeutische Mittel, wie parenterale Formulierungen, aus Behältnissen, wie hochvolumigen oder niedrvolumigen Behältnissen der oben erwähnten Art, zu verabreichen.

[0036] Die Kontaktzeit zwischen der Vorrichtung und der parenteralen Formulierung ist gewöhnlich zwar kurz, kann aber dennoch innig sein, sodass die Kompatibilität mit der injizierbaren Formulierung sichergestellt wird. Das Material der Vorrichtung kann zwar das gleiche sein, wie das der Behältnisse, kann aber auch andere Materialien einschließen, die in derartigen Vorrichtungen üblicherweise verwendet werden, wenn dabei der Kurzzeitkontakt akzeptabel ist.

[0037] Die Verbindung A kann bei Anwendung in Kombination mit Glucose als isotonisches Mittel zwar nicht für einen oxidativen Abbau suzeptibel sein, wobei das Verfahren des Füllens der Behältnisse vorsorglich aber dennoch unter einer inertnen Atmosphäre, wie Stickstoff, vorgenommen werden kann.

[0038] Das Verfahren zum Füllen der Behältnisse mit der parenteralen Formulierung sollte unter sterilen und aseptischen Bedingungen vorgenommen werden, wie dies aus dem Stand der Technik bekannt ist. Vorzugsweise wird dieses Verfahren in einer Reinzone vom Grad C (Klasse 10.000) durchgeführt. Die gemäß der vorliegenden Beschreibung hergestellte parenterale Formulierung kann unter Stickstoffdruck durch einen sterilen Filter mit einer Porengröße von beispielsweise 0,22 µm filtriert und in die Behältnisse eingebbracht werden. Sodann können die jeweiligen Behältnisse mit Stopfen versehen und versiegelt, mit einem opaken Überzug, wie einer Aluminiumfolie, versehen und in einem Autoclaven auf eine Temperatur von über etwa 121°C während etwa 15

min erhitzt werden.

[0039] Die erfindungsgemäßen parenteralen Formulierungen, die in der oben beschriebenen Weise in Behältnisse abgepackt sind, sind sowohl gegenüber dem Sterilisationsverfahren bei erhöhter Temperatur in einem Autoklav stabil als auch langzeitig lagerstabil.

[0040] Die die Verbindung A und Glucose enthaltenden parenteralen Formulierungen können bei einer Temperatur von 25°C wenigstens 24 Monate lagerstabil sein, und zwar mit oder ohne Spülung mit Stickstoff.

[0041] Niedervolumige injizierbare Formulierungen, die die Verbindung A und Glucose als isotonisches Mittel enthalten, können während einer Sterilisation bei erhöhter Temperatur und einer Lagerung bei einer Temperatur von 25°C während wenigstens 24 Monaten stabil sein.

[0042] Die erfindungsgemäßen parenteralen Formulierungen sind antikonvulsiv wirksam und eignen sich zur Einleitung einer antikonvulsiven Therapie bei von Anfällen betroffenen Patienten, die beispielsweise herrühren von einer neu beginnenden Epilepsie, einem Status epilepticus, von cerebrovaskulären Störungen, von einer Kopfverletzung und von einem Alkoholentzug. Sie eignen sich daher als Ersatztherapie, wenn eine etablierte Behandlung mit oralen Antikonvulsiva nicht möglich ist, beispielsweise bei Patienten, die nicht schlucken können, Brechanfälle haben, ohnmächtig sind oder operiert werden müssen.

[0043] Dosen von bis zu 10 mg/kg können intravenös verabreicht werden. Die genau erforderliche Dosis und die Dauer der Verabreichung sind abhängig von der Ernsthaftigkeit des zu behandelnden Zustands und der Geschwindigkeit der Verabreichung. Die Verbindung A kann in einer Dosierungsform von 600 mg bis zu viermal täglich verabreicht werden. Eine bevorzugte Einzeldosis kann 600 mg Wirkstoff pro 240 ml Formulierung enthalten. Vorzugsweise wird eine Dosis unter einer Geschwindigkeit von 240 ml während einer Zeitdauer von 30 min verabreicht. Die Dosis kann intravenös verabfolgt werden, sodass sich die jeweils erhaltene Dosis und ihre Konzentration im Blut genau auf Basis bekannter in-vitro- und in-vivo-Techniken ermitteln lässt.

[0044] Es folgt nun eine Reihe an Beispielen zur Erläuterung der Erfindung.

Beispiel 1

[0045] Die Verbindung A wird unter einer Stickstoffatmosphäre und unter Röhren bei 60 bis 80°C in Wasser zur Injektion (WFI) in einer Konzentration von

2,5 mg/ml gelöst. Nach Abkühlung auf Raumtemperatur wird wasserfreie Glucose zur Injektion zugesetzt und unter Röhren und Stickstoffspülung gelöst, wodurch sich eine Glucosekonzentration von 4,75% in Wasser ergibt. Nach Filtration durch einen Filter mit einer Porengröße von 0,22 µm wird die Lösung mit Stickstoff gespült und in Glasfläschchen (Glas der Qualität II) abgefüllt, die mit einem Gummistopfen verschlossen, mit einer Aluminiumkappe versehen und zur Sterilisation 15 min bei 121°C in einem Autoklav behandelt werden.

[0046] Die so hergestellten Fläschchen sind während einer Aufbewahrung von wenigstens 2 Jahren bei 2 bis 8°C stabil und frei von gefärbten Teilchen.

Beispiel 2

[0047] Die Verbindung A wird unter Röhren bei 60 bis 80°C in WFI in einer Konzentration von 2,5 mg/ml gelöst. Nach Abkühlung auf Raumtemperatur wird Glucose zur Injektion (wasserfrei) zugegeben und unter Röhren gelöst, wodurch sich eine Glucosekonzentration von 4,75% in Wasser ergibt. Nach Filtration durch einen Filter mit einer Porengröße von 0,22 µm wird die erhaltene Lösung in Glasfläschchen abgefüllt, die mit einem Gummistopfen verschlossen, mit einer Aluminiumkappe versehen und zur Sterilisation 15 min bei 121°C in einem Autoklav behandelt werden.

[0048] Die so hergestellten Fläschchen sind während einer Aufbewahrung von wenigstens 3 Monaten bei 2 bis 8°C stabil und frei von gefärbten Teilchen.

Beispiel 3

[0049] Die Verbindung A wird unter einer Stickstoffatmosphäre und unter Röhren bei 60 bis 80°C in WFI in einer Konzentration von 2,5 mg/ml gelöst. Nach Abkühlung auf Raumtemperatur wird derart Natriumchlorid zugegeben und unter Röhren und Stickstoffspülung gelöst, dass sich eine Konzentration von 0,9% an Natriumchlorid in Wasser ergibt. Nach Filtration durch einen Filter mit einer Porengröße von 0,22 µm wird die erhaltene Lösung mit Stickstoff gespült und in Glasfläschchen abgefüllt, die mit einem Gummistopfen verschlossen, mit einer Aluminiumkappe versehen und zur Sterilisation 15 min bei 121°C in einem Autoklav behandelt werden.

[0050] Die erhaltenen Fläschchen werden nach einer Lagerung von 3 Monaten bei 2 bis 8°C inspiziert, wobei die Anwesenheit rot gefärbter Teilchen erkennbar ist.

Beispiel 4

[0051] Die Verbindung A wird unter Röhren bei 60 bis 80°C in WFI in einer Konzentration von 2,5 mg/ml

gelöst. Nach Abkühlung auf Raumtemperatur wird derart Natriumchlorid zugegeben und unter Rühren gelöst, dass sich eine Konzentration von 0,9% an Natriumchlorid in Wasser ergibt. Nach Filtration durch einen Filter mit einer Porengröße von 0,22 µm wird die Lösung in Glasfläschchen abgefüllt, die mit einem Gummistopfen verschlossen, mit einer Aluminiumkappe versehen und zur Sterilisation 15 min bei 121°C in einem Autoklav behandelt werden.

[0052] Die Lösungen in den Fläschchen zeigen innerhalb einer Lagerung von 6 Wochen bei 2 bis 8°C die Anwesenheit rot gefärbter Teilchen.

Patentansprüche

1. Parenterale Formulierung, im wesentlichen bestehend aus 10-Hydroxy-10,11-tetrahydrocarbamazepin, Wasser und Glucose.

2. Parenterale Formulierung nach Anspruch 1, worin die Glucose in einer Menge von 4,75 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der parenteralen Formulierung, vorhanden ist.

3. Verwendung einer parenteralen Formulierung gemäß Definition nach einem der vorhergehenden Ansprüche zur Herstellung eines Arzneimittels für die Behandlung von Epilepsie.

4. Einheitsdosierungsform, enthaltend die parenterale Formulierung nach Anspruch 1.

5. Behältnis mit einem Füllvolumen von 100 bis 250 ml, das die parenterale Formulierung nach Anspruch 1 enthält.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen