(19) DANMARK

(12) **FREMLÆGGELSESSKRIFT** (11) **153440 B**

PATENTDIREKTORATET
KØBENHAVN

(21) Patentansøgning nr.: **4994/77**

(51) Int.Cl.[4] **A 61 K 31/48**
A 61 K 9/72

(22) Indleveringsdag: **10 nov 1977**

(41) Alm. tilgængelig: **20 maj 1978**

(44) Fremlagt: **18 jul 1988**

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: **19 nov 1976 CH 14575/76** **07 jun 1977 CH 6989/77**

(71) Ansøger: ***SANDOZ A.G.; CH-4002 Basel, CH**

(72) Opfinder: **Moise *Azria; FR, Thomas *Cavanak; CH**

(74) Fuldmægtig: **Plougmann & Vingtoft Patentbureau**

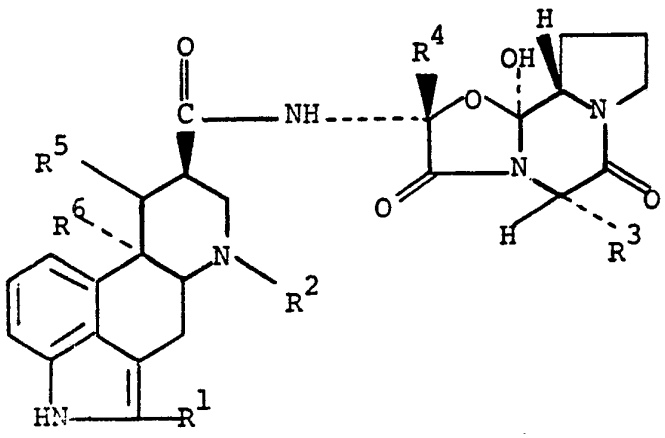
(54) **Fremgangsmåde til fremstilling af et nasalt farmaceutisk ergotpeptidalkaloid-præparat**

(56) Fremdragne publikationer

DK pat. nr. 108984

DK 153440 B

Den foreliggende opfindelse angår en fremgangsmåde til fremstilling af et nasalt farmaceutisk præparat indeholdende ergotpeptidalkaloider. Fremgangsmåden er ejendommelig ved, at mindst én forbindelse med den almene formel I



I

hvor R^1 betegner hydrogen eller halogen,
R^2 betegner hydrogen eller alkyl med 1 - 4 carbonatomer,
og enten (i) R^3 betegner isopropyl, sek.butyl eller isobutyl,
R^4 betegner methyl, ethyl eller isopropyl, og
R^5 betegner hydrogen og R^6 hydrogen eller methoxy,
eller R^5 og R^6 tilsammen betegner en enkeltbinding,
eller (ii) R^3 betegner benzyl, R^4 betegner methyl, R^5 betegner hydrogen,
og R^6 betegner hydrogen eller methoxy,

1) til fremstilling af et flydende nasalt præparat opløses i en eventuelt ethanolholdig vandig opløsning, eventuelt under tilsætning af ét eller flere additiver valgt blandt pufferstoffer, isotoniserende additiver, konserveringsmidler, opløsningshjælpemidler og viskositetsforøgende midler eller emulgeres i én eller flere mono- eller polyvalente alkoholer eller en blanding af vand og én eller flere mono- eller polyvalente alkoholer, eventuelt under tilsætning af olie og/eller tensider, og opløsningen eller emulsionen, om ønsket, sættes til en komprimeret drivgas; eller mikroniseres og suspenderes

i en komprimeret drivgas, eventuelt under tilsætning af et tensid, eller

2) til fremstilling af en nasal pulverspray mikroniseres og blandes med en fast bærer, der fortrinsvis er eventuelt mikroniseret lactose i en mængde på fortrinsvis 87,5-97,5 vægtprocent af den samlede vægt.

Det har vist sig, at det ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen fremstillede nasale præparat ved lokal administration til slimhinderne i næsen hos phencyclidin-anæstetiserede rhesusaber fører til en betydelig topkoncentration i blodet af ergotpeptidalkaloiderne og/eller en kort indtrædelsestid for topblodkoncentrationen af ergotpeptidalkaloiderne ved administration af f.eks. 1-10 mg deraf. Koncentrationen af ergotpeptidalkaloid i blodet kan måles ved konventionel radioimmunoanalyse, f.eks. efter de principper, som er angivet af J. Rosenthaler og H. Munzer, Experientia 32, 234 (1976).

Den ovenfor anførte test viser, at en hensigtsmæssig dosering til administration er fra ca. 0,1 til 10 mg af forbindelsen med den almene formel I, som kan administreres 1-5 gange pr. dag efter behov.

Det var fuldstændig uventet, at de ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen fremstillede nasale ergotalkaloid-holdige præparater giver en særlig høj resorption sammenlignet med andre administrationsveje, således som det er blevet vist ved forsøg, der angår bestemmelsen af biotilgængeligheden efter oral og nasal administration af ergotpeptidalkaloider ved dyreforsøg og kliniske undersøgelser.

Den nasale administrationsform, der aldrig er beskrevet eller antydet i forbindelse med ergotpeptidalkaloider, er, i sammenligning med andre applikationsformer, relativt sjælden på det farmaceutiske område. Næsten hele verdensomsætningen af nasale præparater sker på forkølelsespræparaternes område, dvs. på området lokalt virkende præparater. Den tilgængelige litteratur vedrørende nasalt administrerede og ikke lokalt, men systemisk virksomme præparater giver ikke anledning til at tro, at de på denne måde administrerede forbindelsers biotilgængelighed skulle være særlig god. Tværtimod kan man i 1978 af Strem et al., Ann. Allergy 41, 3 (1978), 145-149 se, at nasalt administrerede steroiders systemiske virkning kan være meget

svag. Ydermere var det kendt, at ergotpeptidalkaloiders biotilgængelighed er ret dårlig, hvilket understreger det overraskende ved den erkendelse, der ligger til grund for den foreliggende opfindelse.

Dansk patentskrift nr. 108.984 beskriver en aerosol indeholdende ergotamintartrat. Denne forbindelse er ikke omfattet af ovenstående almene formel I, og patentskriftet hverken beskriver eller antyder den nasale administration af den pågældende ergotamin, men vedrører derimod den såkaldte Medihaler-Ergotamin-Spray (se fx Austria-Codex 1975/1976, Oesterreihischer Apotheker-Verlag Wien 1975, side 416, bilag 1), der bl.a. beskrives anvendt i sammenhæng med ergotamin. Ergotamin administreres altid pulmonalt (jfr. fx The New England Journal of Medicine, 263 (16), side 802-804 (1960), især fodnoten på side 802 samt side 803, 13 linier fra neden "inhaled through the mouth". Det er særlig vigtigt at bemærke, at den pågældende inhalation sker gennem munden og udgør den normale pulmonale administrationsart.

Når der ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen fremstilles et flydende nasalt præparat i form af en vandig opløsning, kan den aktive substans ved en hensigtsmæssig udførelsesform for fremgangsmåden opløses i en blanding af ethanol og vand i en mængde på 0,1-5 mg/l, idet ethanol/vandblandingen indeholder vand og ethanol i et rumfangsforhold på 98:2-80:20, hvorefter opløsningen, om ønsket, sættes til en komprimeret drivgas.

Et flydende nasalt præparat kan ved en anden hensigtsmæssig udførelsesform for fremgangsmåden fremstilles ved, at den aktive substans mikroniseres og suspenderes i en komprimeret drivgas, idet mængden af den aktive substans er 1-10 vægtprocent, beregnet på den samlede suspension, inklusive drivmidlet, fortrinsvis under tilsætning af et tensid i en mængde på 0,1-1 vægtprocent, beregnet på den samlede suspension, inklusive drivmidlet.

Ifølge en yderligere udførelsesform for fremgangsmåden til fremstilling af det flydende nasalt præparat opløses den aktive substans i vand, idet der samtidig tilsættes et additiv valgt blandt pufferstoffer, såsom acetatpuffer, isotoniserende additiver, såsom natriumchlorid, konserveringsmidler, såsom Nipakombin, opløsningshjælpemidler, såsom polyethylenglycol 400, og viskositetsforøgende

midler, såsom methylcellulose, hvorhos mængden af den aktive substans i opløsningen er 1-10 vægtprocent, og mængden af additiver er 0,1-1 vægtprocent, hvorefter opløsningen, om ønsket, sættes til en komprimeret drivgas.

Ifølge endnu en udførelsesform for fremgangsmåden til fremstilling af det flydende præparat emulgeres den aktive substans i en blanding af ethanol og en polyvalent alkohol valgt blandt triethylenglycol, polyethylenglycol 300-400 og propylenglycol eller i en blanding af vand og ethanol eller polyethylenglycol 300-400, idet mængden af den aktive substans er 0,5-5 vægtprocent, beregnet på den samlede mængde, eventuelt under inkorporering af en olie, og eventuelt under tilsætning af et tensid i en mængde på op til 1 vægtprocent, hvorefter emulsionen, om ønsket, tilsættes en komprimeret drivgas.

Når der ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen skal fremstilles en nasal pulverspray, kan dette hensigtsmæssigt ske ved, at den aktive bestanddel mikroniseres til en partikeldiameter på mindre end 10 mikron, såsom 2-10 mikron, og blandes med eventuelt mikroniseret lactose, idet vægtforholdet mellem den aktive substans og lactose er i området mellem 0,25:12,5% og 99,75:87,5%.

De flydende nasale præparater kan hensigtsmæssigt emballeres i en "atomizer" eller en beholder, der er beregnet til at levere dråber. Et nasalt pulverspray kan fx emballeres i en hård kapsel, fx til administration via en insufflator. Ofte er det hensigtsmæssigt, at man ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen sætter opløsningen eller emulsionen af ergotpeptidalkaloidet til en farmaceutisk acceptabel komprimeret drivgas, fx et halogeneret carbonhydrid, således at det ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen fremstillede færdige præparat foreligger i en lukket beholde under tryk. Beholderen kan være beregnet til at levere en enkelt dosis, fx fra 0,5 til 5 mg af forbindelsen, og den kan være en aerosolemballage. Den applikations-anordning, i hvilken det ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen fremstillede præparat administreres, kan således være en hvilken som helst væskesprayanordning eller dråbeanordning, eller den kan være en pulversprayanordning. Applikationsanordningen er normalt tilpasset til at give en enhedsdosis af det aktive ergotpeptidalkaloid.

En hvilken som helst aerosolanordning, som giver en spray, kan anvendes, f.eks. en nebulisator. Der foretrækkes f.eks. sprayning ved hjælp af ultralydsaerosolanordninger eller ved hjælp af drivgastrykflasker. I dette tilfælde anvendes hensigtsmæssigt en udførelsesform for fremgangsmåden, der resulterer i en opløsning eller suspension.

Hvis der skal anvendes en ultralydsaerosolanordning, følges hensigtsmæssig en udførelsesform for fremgangsmåden, der resulterer i en opløsning. Som ovenfor nævnt kan man hensigtsmæssig opløse den aktive substans i en blanding af ethanol og vand, idet der hensigtsmæssigt til den resulterende opløsning sættes isotoniserende tilsætninger såsom natriumchlorid og puffersubstanser såsom acetatpuffer. Mængden af aktiv substans ligger hensigtsmæssigt fra 0,1 mg til 5 mg/ml. Den som opløsningsmiddel anvendte vand/ethanol-blanding indeholder hensigtsmæssigt vand og ethanol i et rumfangsforhold på 98:2 - 80:20, fortrinsvis 90:10. Andre additiver, der anvendes til opnåelse af isotoni og til pufring, bør være til stede i en mængde, som i alt udgør 1 vægtprocent eller mindre, beregnet på det samlede præparat. Endvidere er det muligt at tilsætte stabilisatorer, f.eks. natriumpyrosulfit, ascorbinsyre osv., samt smagsgivende stoffer, f.eks. menthol, også i mængder på højst 1 vægtprocent, beregnet på den samlede opløsning.

Hvis den aktive substans skal udsprøjtes ved hjælp af drivgastrykflasker, er det muligt at anvende de på den ovenfor beskrevne måde fremstillede opløsninger i ultralydsaerosolanordninger. Disse opløsninger kan sættes til komprimerede drivgasser, f.eks. fluorerede og/eller chlorerede carbonhydrider, f.eks. trichlorfluormethan (Frigen 11), dichlordifluormethan (Frigen 12), trichlortrifluorethan (Frigen 113) eller dichlortetrafluorethan (Frigen 114).

I stedet for opløsningerne til anvendelse i drivgastrykflaskerne kan der som ovenfor nævnt fremstilles suspensioner af den mikroniserede aktive substans i den komprimerede drivgas. I dette tilfælde er det hensigtsmæssigt at tilsætte et tensid, f.eks. Tween 80, eller polyethylenglycolestere af fedtsyrer, især sorbitanmonooleat. Mængden af aktiv substans kan være 1-10 vægtprocent, og mængden af tensid kan være 0,1-1 vægtprocent, begge i forhold til den samlede suspension, inklusive drivmidlet.

Til fremstilling af en nasal spray eller nasaldråber kan den aktive substans som ovenfor nævnt opløses i vand, under fakultativ tilsætning af ét eller flere additiver valgt blandt pufferstoffer, f.eks. acetatpuffer, isotoniserende additiver, f.eks. natriumchlorid, konserveringsmidler, f.eks. Nipakombin, opløsningshjælpemidler, f.eks. polyethylenglycol 400, viskositetsforøgende midler, f.eks. methylcellulose, etc. Opløsningerne kan fyldes i en atomiseringsanordning, en sprayanordning eller en nasal pipette. Vægtmængden af den aktive substans i disse opløsninger bør være 1-10 vægtprocent, og vægtmængden af de andre additiver bør være ca. 0,1-1 vægtprocent, beregnet på opløsningens samlede vægtmængde. I stedet for en opløsning kan der som ovenfor nævnt fremstilles emulsioner af de aktive substanser, herunder mono-og/eller polyvalente alkoholer, f.eks. triethylenglycol/ethanol, polyethylenglycol 300-400/ethanol, propylenglycol/ethanol, men også i blandinger af vand og mono- og/eller polyvalente alkoholer, f.eks. vand/ethanol, vand/polyethylenglycol 300-400. De foretrukne mængder af de individuelle komponenter i opløsningsblandingen er beskrevet i eksempel 3. I opløsningsblandingen bør den aktive substans være til stede i en mængde på 0,5-5 vægtprocent, beregnet på den samlede mængde. Endvidere kan der under emulsionernes fremstilling være olier såsom sesamolie, paraffinolie, etc., til opnåelse af den organiske fase samt tensider (emulgeringsmidler), f.eks. sorbitanmonooleat, i en mængde på op til 1 vægtprocent, til stede.

Emulsionen administreres hensigtsmæssigt ved hjælp af atomiseringsanordninger, formstofflasker, som hver er udstyret med en dyse eller, efter tilsætning af drivgas, i trykemballager, hvor den aktive substans i opløsning udgør en emulsion med den fordråbede drivgas efter tilsætning af den fordråbede gas.

Til en nasal pulverspray kan den aktive substans mikroniseres, f.eks. til en partikeldiameter på mindre end 10 mikron, f.eks. 2-10 mikron, og f.eks. blandes med mikroniseret og ikke-mikroniseret lactose. Vægtforholdet mellem den aktive substans og lactose kan være 0,25:12,5% - 99,75:87,5%. Blandingen kan fyldes i hårde gelatinekapsler (påfyldningsvægt 20-40 mg pr. kapsel) og sprayes på konventionel måde, f.eks. ved hjælp af en egnet insufflator.

Når R^2 i den almene formel I er en alkylgruppe, kan denne især være methyl eller isopropyl. Når R^1 er halogen, er dette fluor, chlor, brom eller iod, især brom.

Foretrukne repræsentative eksempler på forbindelserne med den almene formel I er dihydroergocristin, α- eller β-dihydroergocryptin og dihydroergocornin, som fortrinsvis anvendes i form af en blanding, der er kendt som dihydroergotoxin, bromocriptin, dihydroergotamin og dihydroergonin. Forbindelserne med den almene formel I kan anvendes i form af den frie base eller i form af syreadditionssalt, f.eks. som methansulfonatet, maleatet eller tartratet.

I de følgende eksempler er alle procentangivelser efter vægt, når intet andet angives. "Nipakombin" betegner en 67:33 blanding af p-hydroxybenzoylmethylester og p-hydroxybenzoylpropylester. "Tween" ®80 er polyethylen(20)sorbitanmonooleat (I.C.I., England). Frigen 113 er trichlortrifluorethan. Frigen 11/12/114 er en 25:50:25 (pr. rumfang) blanding af trichlorfluormethan, dichlordifluormethan og dichlortetrafluorethan.

EKSEMPEL 1.

Dihydroergotamin-opløsning-aerosol.

GRUNDSAMMENSÆTNING

Dihydroergotamin-methansulfonat	25 mg
Ethanol (94%'s)	520 mg
Vand (destilleret)	120 mg
Frigen 11/12/114	1000 mg

Fremstilling

Dihydroergotaminet, ethanolet og vandet blandes til en opløsning. Opløsningen fyldes i en aerosolflaske. Et ventiludløb tilpasses og påkrympes til lukning af flasken. Den nødvendige mængde drivmiddel tilsættes gennem ventilen.

EKSEMPEL 2.

Dihydroergotamin-suspensions-aerosol.

GRUNDSAMMENSÆTNING

Dihydroergotamin-methansulfonat, mikroniseret partikeldiameter <10μ	200 mg
Tensid:	
Sorbitanmonooleat eller sojabønnelecithin	20 mg
Frigen 113 / Frigen 11/12/114 } op til	1 ml

Fremstilling

Dihydroergotaminet tritureres med tensidet i nærværelse af en ringe mængde Frigen 113 i en afkølet morter. Yderligere Frigen 113 tilsættes til opnåelse af en homogen blanding, om nødvendigt under anvendelse af en polytron. Blandingen fyldes i aerosolflasker under kontinuerlig omrøring og afkøling. Et ventiludløb tilpasses og påkrympes til lukning af flasken. Den nødvendige mængde drivmiddel tilsættes derefter gennem ventilen.

EKSEMPEL 3.

Dihydroergotamin-2-fase-aerosol-emulsion.

GRUNDSAMMENSÆTNING

Dihydroergotamin-methansulfonat	50 mg
Sorbitanmonooleat	5 mg
Ethanol (absolut)	100 mg
Glycol såsom triethylenglycol, propylenglycol, polyethylenglycol (molekylvægt 300-400)	1 ml
Frigen 11/12/114	q.s.

Om ønsket kan glycolen erstattes med ca. 200-300 mg vand.

Fremstilling

Analogt med eksempel 1.

EKSEMPEL 4.

Dihydroergotamin-nasal-væskespray-applikator.

GRUNDSAMMENSÆTNING	4A	4B	4C	4D
Dihydroergotamin--methansulfonat	1,85%	1,85%	1,85%	1,85%
Nipakombin	0,8%	0,8%	0,8%	-
Natriumacetat-trihydrat	1,168%	1,168%	1,168%	1,168%
Iseddike	0,42%	0,42%	0,42%	0,42%
Methylcellulose	-	0,5%	0,5%	1,0%
Polyethylenglycol 400	-	-	10%	10%
Tween ®80	-	-	-	0,1%
Chlorhexidindiacetat	-	-	-	0,01%
Ethanol (94%'s)	15%	15%	15%	15%
Vand op til	100%	100%	100%	100%

Fremstilling

Ingredienserne uden dihydroergotaminet og med lidt af vandet sammenblandes. Dihydroergotaminet tilsættes derefter, og blandingen gøres færdig ved tilsætning af vand. Den resulterende opløsning kan om ønsket gøres isotonisk, f.eks. ved tilsætning af natriumchlorid, mannitol eller sorbitol, og fyldes i en nasal spray-applikator, f.eks. en atomizer.

EKSEMPEL 5.

Dihydroergotamin-pulver-spray-applikator.

En blanding af mikroniseret dihydroergotamin-methansulfonat og lactose fyldes i en gelatinekapsel.

Til den nasale applikation administreres indholdet ved spraying i næseboret ved hjælp af en gummibold eller anden atomizer.

EKSEMPEL 6.

Bromocriptin-suspension-aerosol.

GRUNDSAMMENSÆTNING	VÆGT PR. DOSIS
Bromocriptin-methansulfonat	1,324 mg
Sojabønnelecithin	0,2 mg
Absolut ethanol	3 mg
Frigen 113	13,5 mg
Frigen 11/12/114	47,50 mg

Fremstilling

Et præparat indeholdende 90 sådanne doser fremstilles analogt med det i eksempel 2 beskrevne.

EKSEMPEL 7.

Bromocriptin-nasal-væskespray.

GRUNDSAMMENSÆTNING	7A	7B	7C
Bromocriptin-methansulfonat	8,63 mg	8,63 mg	2,87 mg
Ascorbinsyre	0,5 mg	0,5 mg	-
Iseddike til	pH 2,9	pH 2,9	1,55 mg
Natriumacetat	-	-	1,02 mg
Mannitol	50 mg	50 mg	45 mg
Methylcellulose	-	10 mg	-
Ethanol (94%'s)	120 mg	120 mg	-
Vand op til	1,00 ml	1,00 ml	1,00 ml

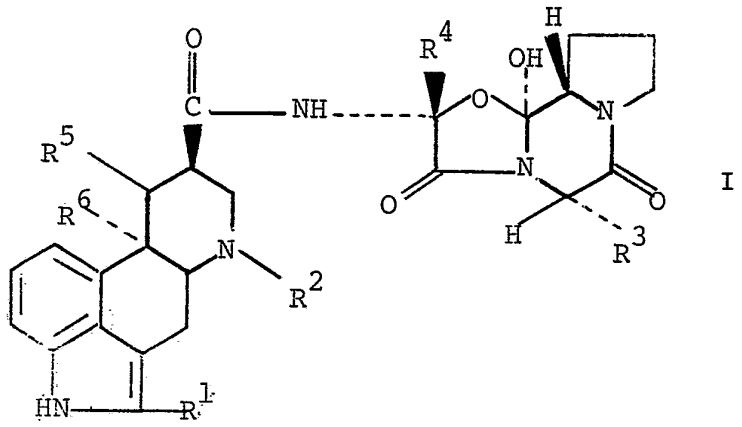
Fremstilling

En 14 ml's flaske, som er forsynet med en stempelsprayanordning, fyldes med den ovenfor angivne komposition i en CO_2-atmosfære.

Der kan fremstilles kompositioner under anvendelse af dihydroergonin eller dihydroergotoxin i hensigtsmæssige mængder i stedet for dihydroergotamin i eksempel 1 - 5 eller bromocriptin i eksempel 6 og 7.

PATENTKRAV

1. Fremgangsmåde til fremstilling af et nasalt farmaceutisk præparat, k e n d e t e g n e t ved, at mindst én forbindelse med den almene formel I



I

hvor R^1 betegner hydrogen eller halogen,

R^2 betegner hydrogen eller alkyl med 1 - 4 carbonatomer,

og enten (i) R^3 betegner isopropyl, sek.butyl eller isobutyl,

R^4 betegner methyl, ethyl eller isopropyl, og

R^5 betegner hydrogen og R^6 hydrogen eller methoxy,

eller R^5 og R^6 tilsammen betegner en enkeltbinding,

eller (ii) R^3 betegner benzyl, R^4 betegner methyl, R^5 betegner hydrogen,

og R^6 betegner hydrogen eller methoxy,

1) til fremstilling af et flydende nasalt præparat opløses i en eventuelt ethanolholdig vandig opløsning, eventuelt under tilsætning af ét eller flere additiver valgt blandt pufferstoffer, isotoniserende additiver, konserveringsmidler, opløsningshjælpemidler og viskositetsforøgende midler eller emulgeres i én eller flere mono- eller polyvalente alkoholer eller en blanding af vand og én eller flere mono- eller polyvalente alkoholer, eventuelt under tilsætning af olie og/eller tensider, og opløsningen eller emulsionen, om ønsket, sættes til en komprimeret drivgas; eller mikroniseres og suspenderes i en komprimeret drivgas, eventuelt under tilsætning af et tensid, eller

2) til fremstilling af en nasal pulverspray mikroniseres og blandes med en fast bærer, der fortrinsvis er eventuelt mikroniseret lactose i en mængde på fortrinsvis 87,5-97,5 vægtprocent af den samlede vægt.

2. Fremgangsmåde ifølge krav 1 1),
k e n d e t e g n e t ved, at den aktive substans opløses i en blanding af ethanol og vand i en mængde på 0,1-5 mg/l, idet ethanol/vandblandingen indeholder vand og ethanol i et rumfangsforhold på 98:2-80:20, hvorefter opløsningen, om ønsket, sættes til en komprimeret drivgas.

3. Fremgangsmåde ifølge krav 1 1),
k e n d e t e g n e t ved, at den aktive substans mikroniseres og suspenderes i en komprimeret drivgas, idet mængden af den aktive substans er 1-10 vægtprocent, beregnet på den samlede suspension, inklusive drivmidlet, fortrinsvis under tilsætning af et tensid i en mængde på 0,1-1 vægtprocent, beregnet på den samlede suspension, inklusive drivmidlet.

4. Fremgangsmåde ifølge krav 1 1),
k e n d e t e g n e t ved, at den aktive substans opløses i vand, idet der samtidig tilsættes et additiv valgt blandt pufferstoffer, såsom acetatpuffer, isotoniserende additiver, såsom natriumchlorid, konserveringsmidler, såsom Nipakombin, opløsningshjælpemidler, såsom polyethylenglycol 400, og viskositetsforøgende midler, såsom methylcellulose, hvorhos mængden af den aktive substans i opløsningen er 1-10 vægtprocent, og mængden af additiver er 0,1-1 vægtprocent, hvorefter opløsningen, om ønsket, sættes til en komprimeret drivgas.

5. Fremgangsmåde ifølge krav 1 1),
k e n d e t e g n e t ved, at den aktive substans emulgeres i en blanding af ethanol og en polyvalent alkohol valgt blandt triethylenglycol, polyethylenglycol 300-400 og propylenglycol eller i en blanding af vand og ethanol eller polyethylenglycol 300-400, idet mængden af den aktive substans er 0,5-5 vægtprocent, beregnet på den samlede mængde, eventuelt under inkorporering af en olie, og eventuelt under tilsætning af et tensid i en mængde på op til 1 vægtprocent, hvorefter emulsionen, om ønsket, tilsættes en komprimeret drivgas.

6. Fremgangsmåde ifølge krav 1 2),
k e n d e t e g n e t ved, at den aktive bestanddel mikroniseres til en partikeldiameter på mindre end 10 mikron, såsom 2-10 mikron, og

blandes med eventuelt mikroniseret lactose, idet vægtforholdet mellem den aktive substans og lactose er i området mellem 0,25:12,5% og 99,75:87,5%.