



(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 303 956**

(51) Int. Cl.:
A61K 9/48 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Número de solicitud europea: **04790978 .3**

(86) Fecha de presentación : **28.10.2004**

(87) Número de publicación de la solicitud: **1680096**

(87) Fecha de publicación de la solicitud: **19.07.2006**

(54) Título: **Nueva formulación de cápsulas de gelatina blanda que contienen un retinoide.**

(30) Prioridad: **03.11.2003 EP 03405788**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.09.2008

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.09.2008

(73) Titular/es: **Basilea Pharmaceutica AG.**
Grenzacherstrasse 487
4005 Basel, CH

(72) Inventor/es: **Ditzinger, Günter;**
Gabriel, Bernhard;
Schmitt-Hoffmann, Anne-Hortense y
Wevelsiep, Lutz

(74) Agente: **Isern Jara, Jorge**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Nueva formulación de cápsulas de gelatina blanda que contienen un retinoide.

5 La presente invención se refiere en general a una nueva formulación farmacéutica de retinoides en forma de cápsula de gelatina blanda.

Los retinoides son un grupo de compuestos estructuralmente relacionados con la vitamina A, que abarcan a com-
puestos naturales y sintéticos; se ha descubierto que con útiles a nivel clínico para tratar enfermedades dermatológicas,
10 oncológicas e inmunológicas.

Se piensa que la actividad de los retinoides está mediada por los receptores nucleares de retinoides, por ejemplo los
conocidos como receptores de retinoides $RAR\alpha, \beta$ y γ o $RXR\alpha, \beta$ y γ . La actividad de los retinoides puede ser de tipo
agonista o antagonista. Los retinoides de actividad agonista de receptor se fijan y activan a los receptores, mientras
15 que los retinoides con de actividad antagonista de receptor se fijan sobre los receptores, pero no los activan.

Los ejemplos específicos de retinoides, de los que se ha descubierto que son útiles a nivel clínico, son entre otros el
ácido retinoico todo-trans, del que se sabe que es eficaz para el tratamiento de la acné, el ácido 13-cis-retinoico, que se
ha empleado en el caso de acné severa (ver el diccionario Römpps Chemie Lexikon, 1987) o el ácido 9-cis-retinoico,
20 el 9-cis-retinal y el 9-cis-retinol así como los derivados de los mismos, de los que se ha dicho que son eficaces para el
tratamiento de las enfermedades inmunes mediadas por las células helper T de tipo 1 (WO 99/09969).

Los retinoides y sus derivados farmacéuticamente aceptables pueden administrarse en general por vía tópica o
sistémica.

25 Las preparaciones farmacéuticas orales de retinoides se conocen por ejemplo por los documentos EP-A-0 552 624
A1, WO 00/25772 y WO 99/24024, en los que se describen tabletas, bolsitas, aerosoles para inhalación y cápsulas de
gelatina dura y blanda.

30 Una forma preferida de dosificación oral es una cápsula de gelatina blanda, ya que este material se disuelve fácil-
mente en el tracto digestivo. Se encontrará un repaso de las cápsulas de gelatina blanda por ejemplo en: Soft Gelatin
Capsules Development, de Tabibi, S.E. y Gupta, S.L.; coordinador: Liu, Rong, en: Water-Insoluble Drug Formation
(2000), pp. 609-633, Interpharm Press, Buffalo Grove, Ill., EE.UU. Además, en general, estas preparaciones están
favorecidas por el hecho de que disimulan el sabor desagradable y el olor repugnante, que pueden asociarse con el
35 ingrediente farmacéutico activo propiamente dicho. Además pueden proteger el ingrediente activo de la degradación
inducida por el oxígeno o la luz.

En el documento EP-0 552 624 A1, por ejemplo, se describe una cápsula de gelatina blanda con una formulación
de masa de relleno que consta de de 5-50 mg de ácido 9-cis-retinoico, 1-3 partes de aceite y 1-5 partes de una mezcla
40 de ceras.

Además, en el documento WO 99/24024 se describe una preparación específica de cápsula de gelatina blanda
de retinoides, que contiene 20 mg de compuesto activo retinoide, 0,028 mg de DL- α -tocoferol, 4,2 mg de aceite de
ricino hidrogenado, 56,00 mg de triglicéridos caprílico/cáprico/ esteárico y 199,772 mg de triglicéridos de cadena de
45 longitud media.

Sin embargo, un inconveniente crucial de esta formulación estriba en que presenta velocidades de disolución muy
lentas, debido a la formación de películas después de un almacenaje de corta duración a temperaturas superiores a 5°C.
Este fenómeno se acentúa cuando las temperaturas de almacenaje de la preparación farmacéutica son más elevadas.
50 Además, en medios acuosos se observa una masa de relleno no dispersable y, en algunos casos, la formación de agujas.

Basándose en este estado de la técnica, es un objeto de la presente invención el proporcionar una formulación
farmacéutica mejorada en cápsula de gelatina blanda que contenga retinoides, que tenga propiedades de disolución
significativamente mejores y/o que no presente tendencia a la formación de películas ni a la formación de masa de
relleno no dispersable ni de agujas.
55

Según la presente invención, se proporciona una nueva formulación farmacéutica según la reivindicación 1, que
consta de una cápsula de gelatina blanda, que se ha rellenado con una masa que consta de un retinoide como ingrediente
activo, un aceite vegetal natural, un aceite vegetal natural parcialmente hidrogenado y triglicéridos con cadena de
60 longitud media y en la que la masa envasada contiene además una cera natural.

Esta nueva formulación posee un excelente perfil de disolución, sin que tenga lugar la formación de películas ni de
masa no dispersable ni de agujas, que sí se observan el caso de la formulación descrita en la página 19, renglón 14 y
sig. del documento WO 99/24024 ya mencionado.
65

En una forma preferida de ejecución de la presente invención, esta masa de relleno contiene además una cera
natural, con preferencia especial una cera amarilla, para mejorar la viscosidad de la misma y con el fin de impedir la
sedimentación del fármaco, que se halla en suspensión, dentro de la cápsula.

ES 2 303 956 T3

De modo también preferido, la masa envasada puede contener también un antioxidante para evitar la oxidación por un lado del compuesto activo y por otro lado de los aceites naturales y, de este modo, aumentar la estabilidad de la formulación.

5 El aceite vegetal natural que puede utilizarse en la nueva formulación se elige con preferencia entre el aceite de soja, el aceite de maíz, el aceite de girasol, el aceite de colza, el aceite de linaza, el aceite de sésamo, el aceite de oliva, el aceite de coco, el aceite de cacahuete, el aceite de cártamo, el aceite de ricino, el aceite de algodón y mezclas de dos o más de tales aceites. Es especialmente preferido el aceite de soja, aparte de que es bien tolerado y ampliamente aceptado.

10 Los aceites vegetales naturales parcialmente hidrogenados pueden elegirse también entre los aceites recién mencionados.

15 Los triglicéridos con cadena de longitud media se eligen normalmente entre triglicéridos de ácidos grasos saturados que contienen de 8 a 10 átomos de carbono, en particular entre los triglicéridos de los ácidos caprílico y/o ácido cáprico.

El antioxidante se elige con preferencia entre el DL- α -tocoferol, el butilhidroxi-tolueno (BHT) y el butilhidroxianisol (BHA).

20 La cápsula de gelatina blanda está formada normalmente por gelatina, uno o más plastificantes y agua.

Los plastificantes se eligen con preferencia entre el grupo formado por la glicerina, la sorbita, el propilenglicol y las mezclas de estos componentes. Con mayor preferencia, los plastificantes están formados por una mezcla de glicerina y sorbita. Los plastificantes son importantes para proporcionar elasticidad a las cápsulas de gelatina blanda.

25 La gelatina empleada en la cápsula blanda es con preferencia gelatina porcina, en especial gelatina derivada de la piel del cerdo.

30 Según la presente invención se ha encontrado que existe un efecto sinérgico inesperado en lo que respecta a las características de disolución de la formulación farmacéutica cuando la gelatina porcina de la cápsula se emplea en combinación con la nueva formulación de masa de relleno. Este efecto no se observa cuando se emplea una combinación de gelatina bovina con la nueva masa de relleno ni gelatina porcina en combinación con la masa envasada descrita en el documento WO 99/24024. Sin embargo, la nueva masa de relleno combinada con la gelatina bovina es también superior, si se compara con la combinación de gelatina bovina y la antigua masa de relleno.

35 Además, el uso de gelatina porcina en esta formulación tiene la ventaja de que evita los temas sanitarios asociados con el uso de gelatina bovina, a saber, la eventualidad de las encefalopatías espongiformes bovinas transmisibles.

40 El retinoide empleado como ingrediente activo en la formulación farmacéutica puede elegirse entre el grupo formado por el retinol, el retinal, el ácido retinoico y sus derivados. Los ejemplos específicos son el ácido retinoico *trans*, el ácido 13-*cis*-retinoico y el ácido 9-*cis*-retinoico. Los retinoides pueden estar también presentes en forma de derivados farmacéuticamente aceptables, como son las sales, los ésteres y los profármacos.

45 La masa que se envasa dentro de la cápsula de gelatina blanda contiene con preferencia del 50 al 80 por ciento en peso, en particular del 60 al 70 por ciento en peso, con preferencia especial del 62 al 64 por ciento en peso, del aceite vegetal natural; del 15 al 35 por ciento en peso, en particular del 20 al 30 por ciento en peso, con preferencia especial del 24 al 25 por ciento en peso, del aceite vegetal natural hidrogenado y del 3 al 20 por ciento en peso, en particular del 6 al 12 por ciento en peso, con preferencia especial del 8 al 9 por ciento en peso, de triglicéridos con cadena de longitud media.

50 En los casos, en los que la masa envasada contiene también una cera natural, esta masa de relleno contendrá con preferencia del 1 al 10 por ciento en peso, en particular del 3 al 6 por ciento en peso, con preferencia especial un 4 por ciento en peso de la cera natural, con preferencia especial la cera amarilla.

55 Debido al efecto sinérgico antes mencionado entre la masa envasada y la cápsula propiamente dicha en lo que respecta a las características de disolución "*in vitro*", una formulación farmacéutica especialmente preferida según la presente invención es una formulación formada por una cápsula de gelatina blanda formada por gelatina porcina, glicerina, sorbita y agua y que contiene en su interior una masa de relleno formada por un retinoide, en particular el ácido 9-*cis*-retinoico, como ingrediente activo, aceite de soja, aceite de soja hidrogenado, triglicéridos con cadena de longitud media, cera amarilla y DL- α -tocoferol.

Pueden añadirse además, si se desea, otros aditivos farmacéuticamente aceptables como son los colorantes, aromas, estabilizantes, emulsionantes, etcétera.

65 La invención se describe a continuación con mayor detalle, recurriendo a los siguientes ejemplos no limitantes.

ES 2 303 956 T3

Ejemplos

Las cápsulas de gelatina blanda según la técnica anterior y según la presente invención se fabrican en línea con un proceso de producción estándar, descrito esquemáticamente a continuación, cumpliendo los requisitos de una cGMP (chemical Good Manufacturing Practice). Cada paso de la fabricación (si procede) se realizará en una cámara con luz amarilla y atmósfera de gas inerte (nitrógeno).

Para fabricar la masa a envasar se pesan el triglicérido y los componentes aceite de dicha masa de relleno dentro de un recipiente apropiado de acero inoxidable, se calientan a un máximo de 70°C y se enfrían a temperatura ambiente y agitación de velocidad constante. Si procede, se añade un antioxidante, p. ej. el DL- α -tocoferol, a la mezcla resultante, que después se agita a temperatura ambiente durante unos 30 minutos.

A continuación se añade un retinoide, p. ej. el ácido 9-cis-retinoico, a la mezcla anterior y se agita hasta conseguir una suspensión homogénea. Se almacena la suspensión en un recipiente de acero inoxidable en atmósfera de gas inerte de presión reducida, sellado herméticamente y se protege de la luz hasta el momento del encapsulado.

Después se realiza el encapsulado de la suspensión homogénea en la cápsula de gelatina en una máquina rotatoria de émbolo, procedimiento que ya es conocido en la técnica anterior (véase por ejemplo Bauer, K.H. y col., Lehrbuch der Pharmazeutischen Technologie, 6ª ed., pp. 343-348, Stuttgart, 1999).

Ejemplo comparativo 1

(Lote A)

Se prepara una formulación de cápsula de gelatina blanda según la técnica anterior, del modo descrito en el documento WO 99/24024 del modo recién descrito, empleando los siguientes componentes para la masa a envasar y para la cápsula:

Masa a envasar antigua

Compuesto	mg/cápsula
alitretinoína (ácido 9-cis-retinoico)	20,00
DL- α -tocoferol	0,028
aceite de ricino hidrogenado	4,200
triglicéridos de cadena de longitud media (Miglyol® 812, MCT)	199,772
triglicérido caprílico/cáprico/esteárico (Softisan® 378, triglicéridos sintéticos)	56,00

El Miglyol® 812 y el Softisan® 378 se adquieren a Sasol, Witten, Alemania. El DL- α -tocoferol es de Roche Vitamins, Sisseln, Suiza. El aceite de ricino hidrogenado y la alitretinoína son de Hoffmann-La Roche, Basilea, Suiza.

Cápsula

5	compuesto	mg/cápsula
	gelatina bovina	80,85
	glicerina (del 98-101%)	24,53
10	sorbita, líquida, no cristalizante	15,09*
	agua purificada	13,33**
15	rojo de óxido de hierro (E 172)	0,595
	amarillo de óxido de hierro (E 172)	0,595
20	(* calculado como materia seca; ** cantidad calculada dentro de la cápsula después del secado)	

En los ejemplos y ejemplos comparativos, todas las gelatinas se adquieren a DGF Stoess, Eberbach, Alemania; la glicerina a Uniquema, Emmerich, Alemania; la sorbita, líquida, no cristalizante, a Merck, Darmstadt, Alemania; el rojo y el amarillo de óxido de hierro a BASF, Ludwigshafen, Alemania; la cera amarilla a Kahl, Trittau, Alemania; el aceite de soja así como el aceite de soja parcialmente hidrogenado a Florin, Muttentz, CH.

Los ensayos de disolución se efectúan con la formulación de la técnica anterior del ejemplo comparativo 1. Se encuentra que la mezcla Miglyol® 812/Softisan® 378/aceite de ricino hidrogenado presenta problemas en el ensayo de disolución, debidos a la formación de películas durante el almacenaje a temperaturas elevadas. Al cabo de solo una semana a 40°C, la masa envasada está cubierta por una película visible en el ensayo de disolución. Se observan además grumos de masa envasada no dispersable.

En la figura 1 se representa una curva de disolución de una cápsula de gelatina blanda del ejemplo comparativo 1 (lote A). Incluso en condiciones optimizadas del ensayo de disolución, el perfil se achata a temperaturas elevadas, con gran probabilidad debido a los efectos mencionados anteriormente. La velocidad de disolución de las muestras almacenadas a 40°C durante solamente 1 mes raramente superan el 20% (datos no representados).

Ejemplo 2

(Lote D)

Se prepara una formulación de cápsula de gelatina blanda según la presente invención por el procedimiento antes descrito, empleando los componentes siguientes:

Nueva masa a envasar según la presente invención

50	componente	mg/cápsula
	alitretinoína (ácido 9-cis-retinoico)	20
55	aceite de soja	162,00
	aceite de soja parcialmente hidrogenado	65,00
60	triglicéridos de cadena de longitud media (Miglyol® 812)	23,00
	cera amarilla	10,00
65	DL- α -tocoferol	0,028

ES 2 303 956 T3

Cápsula

5	componente	mg/cápsula
	gelatina porcina	82,0
10	sorbita líquida no cristalizante	22,3*
	glicerina (del 98-101%)	16,5
	agua purificada	13,6**
15	rojo de óxido de hierro (E 172)	0,60
	amarillo de óxido de hierro (E 172)	0,60
20	(* calculado como materia seca; ** cantidad calculada dentro de la cápsula después del secado)	

Ejemplo 3

(Lote C)

Se prepara otra formulación de cápsula de gelatina blanda según la presente invención de modo similar al descrito en el ejemplo 2. La masa envasada es idéntica a la masa envasada en el ejemplo 2, pero la cápsula propiamente dicha está formada por gelatina bovina y no por gelatina porcina, siendo su composición la siguiente:

Cápsula

40	componente	mg/cápsula
	gelatina bovina	82,0
	sorbita líquida no cristalizante	15,3*
45	glicerina (del 98-101%)	26,4
	agua purificada	14,6**
	rojo de óxido de hierro (E 172)	0,60
50	amarillo de óxido de hierro (E 172)	0,60
55	(* calculado como materia seca; ** cantidad calculada dentro de la cápsula después del secado)	

ES 2 303 956 T3

Ejemplo 4

(Lote E)

- 5 Se prepara otra formulación de cápsula de gelatina blanda según la presente invención empleando la misma masa envasada que en el ejemplo 2, pero en su lugar solo se incluyen 5 mg de alitretinoína y se añaden 15 mg adicionales de aceite de soja; la cápsula propiamente dicha tiene la composición siguiente.

Cápsula

10

componente	mg/cápsula
gelatina porcina	82,0
sorbita líquida no cristalizante	16,5*
glicerina (del 98-101%)	22,3
agua purificada	13,6**
(* calculado como materia seca; ** cantidad calculada dentro de la cápsula después del secado)	

25

Se encuentra que las formulaciones de los ejemplos de 2 a 4 son lo suficientemente estables por lo menos durante 12 meses a temperaturas de hasta 30°C.

30 Ejemplo comparativo 5

(Lote B)

- 35 Se prepara otra formulación de cápsula de gelatina blanda basada en la formulación antigua de masa a envasar del ejemplo comparativo 1, empleando la composición de cápsula del ejemplo 2.

Los ensayos de disolución de las formulaciones de los ejemplos de 2 a 4 (lotes D, C y E) y del ejemplo comparativo 5 (lote B) se llevan a cabo con muestras almacenadas a 40°C/75% de humedad relativa (r.h.) para acelerar la detección de las posibles diferencias en cuanto a los perfiles de disolución de las variantes. Las curvas de disolución de las formulaciones de los ejemplos de 2 a 4 se representan en la figura 2 y la curva de disolución del ejemplo comparativo 5 se representa en la figura 3.

La curva de disolución del ejemplo comparativo 5 empleando una masa envasada antigua presenta el mismo pobre comportamiento de disolución que presentaba el ejemplo comparativo 1, mientras que las curvas de disolución de los ejemplos de 2 a 4 presentan perfiles de disolución significativamente mejorados. Las nuevas formulaciones de la presente invención liberan el fármaco de forma prácticamente completa en poco tiempo en la misma configuración de ensayo de disolución. Estos resultados pueden reproducirse incluso después de un almacenaje de 12 meses en las mismas condiciones de almacenaje acelerado.

50 Finalmente, la estabilidad química del ingrediente activo suspendido en la formulación de la masa envasada del ejemplo comparativo 1 así como la del ejemplo 2 se ensayan durante un período de almacenaje de 6 meses y se determina la cantidad de productos de degradación (incluidos los productos de degradación del tipo ácido 13-cis-retinoico, ácido retinoico todo-trans y los productos de degradación no especificados). Los resultados comparativos del ensayo de estabilidad se recogen en la tabla siguiente.

55

Condiciones de almacenaje: 6 meses, 40°C/75% r.h.

60

	masa envasada del ejemplo comparativo 1	masa envasada del ejemplo comparativo 2
cantidad total de productos de degradación	1,49 %	0,98 %

65

ES 2 303 956 T3

Como puede observarse en esta tabla se consigue reducir la cantidad total de productos de degradación del 1,49% de la formulación de la técnica anterior al 0,98% para la formulación según la presente invención.

Se lleva a cabo además el mismo ensayo de estabilidad, antes descrito, con las formulaciones de masa envasada del ejemplo comparativo 1 y ejemplo 2, que contienen solamente 5 mg de ingrediente activo en lugar de 20 mg, junto con 15 mg adicionales de aceite de soja (ejemplo comparativo 1) o 15 mg adicionales de Miglyol® 812 (ejemplo 2). En este caso, la cantidad total de productos de degradación pudo reducirse incluso más, del 2,93% al 1,64% (equivalente a una reducción de casi el 50%).

Esta mejor estabilidad química es otro beneficio de la nueva formulación de la presente invención.

REIVINDICACIONES

1. Formulaci3n farmac3utica de retinoides que consta de una c3psula de gelatina blanda con una masa envasada que contiene un retinoide como ingrediente activo, un aceite vegetal natural, un aceite vegetal natural parcialmente hidrogenado y triglic3ridos de cadena de longitud media y en la que la masa envasada contiene adem3s una cera natural.

2. Formulaci3n farmac3utica seg3n la reivindicaci3n 1, en la que la masa envasada contiene adem3s un antioxidante.

3. Formulaci3n farmac3utica seg3n la reivindicaci3n 1 3 2, en la que el aceite vegetal natural se elige entre aceite de soja, aceite de ma3z, aceite de girasol, aceite de colza, aceite de linaza, aceite de s3samo, aceite de oliva, aceite de coco, aceite de cacahuete, aceite de c3rtamo, aceite de ricino y aceite de algod3n o mezclas de dos o m3s de dichos aceites.

4. Formulaci3n farmac3utica seg3n una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 3, en la que el aceite vegetal natural es el aceite de soja.

5. Formulaci3n farmac3utica seg3n una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 4, en la que los triglic3ridos con cadena de longitud media se eligen entre triglic3ridos de 3cidos grasos saturados que contienen de 8 a 10 3tomos de carbono, en particular entre los triglic3ridos de los 3cidos capr3lico y/o c3prico.

6. Formulaci3n farmac3utica seg3n una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 5, en la que la cera natural es la cera amarilla.

7. Formulaci3n farmac3utica seg3n una cualquiera de las reivindicaciones de 2 a 6, en la que el antioxidante se elige entre DL- α -tocoferol, butilhidroxi-tolueno (BHT) y butilhidroxi-anisol (BHA).

8. Formulaci3n farmac3utica seg3n una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 7, en la que la c3psula propiamente dicha se fabrica con gelatina, uno o m3s plastificantes y agua.

9. Formulaci3n farmac3utica seg3n la reivindicaci3n 8, en la que el o los plastificantes se eligen entre el grupo formado por la glicerina, la sorbita, el propilenglicol y mezclas de estos componentes.

10. Formulaci3n farmac3utica seg3n la reivindicaci3n 8 3 9, en la que el plastificante contiene una mezcla de glicerina y sorbita.

11. Formulaci3n farmac3utica seg3n una cualquiera de las reivindicaciones de 8 a 10, en la que la gelatina es una gelatina porcina, en particular una gelatina derivada de la piel del cerdo.

12. Formulaci3n farmac3utica seg3n una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 11, en la que el retinoide se elige entre el grupo formado por el retinol, el retinal, el 3cido retinoico y derivados de los mismos.

13. Formulaci3n farmac3utica seg3n una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 12, en la que el retinoide es el 3cido 9-cis-retinoico.

14. Formulaci3n farmac3utica seg3n una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 13, en la que la masa envasada contiene del 50 al 80 por ciento en peso, en particular del 60 al 70 por ciento en peso del aceite vegetal natural; del 15 al 35 por ciento en peso, en particular del 20 al 30 por ciento en peso del aceite vegetal natural hidrogenado y del 3 a 20 por ciento en peso, en particular del 6 al 12 por ciento en peso de los triglic3ridos con cadena de longitud media.

15. Formulaci3n farmac3utica seg3n una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 14, en la que la masa envasada contiene del 1 al 10 por ciento en peso, en particular del 3 al 6 por ciento en peso de la cera natural.

16. Formulaci3n farmac3utica seg3n la reivindicaci3n 14 3 15, en la que el aceite vegetal natural es el aceite de soja.

17. Formulaci3n farmac3utica seg3n la reivindicaci3n 15 3 16, en la que la cera natural es la cera amarilla.

Dosificación 20 mg, Lote A, 12M, 30°C / 60% r.h.

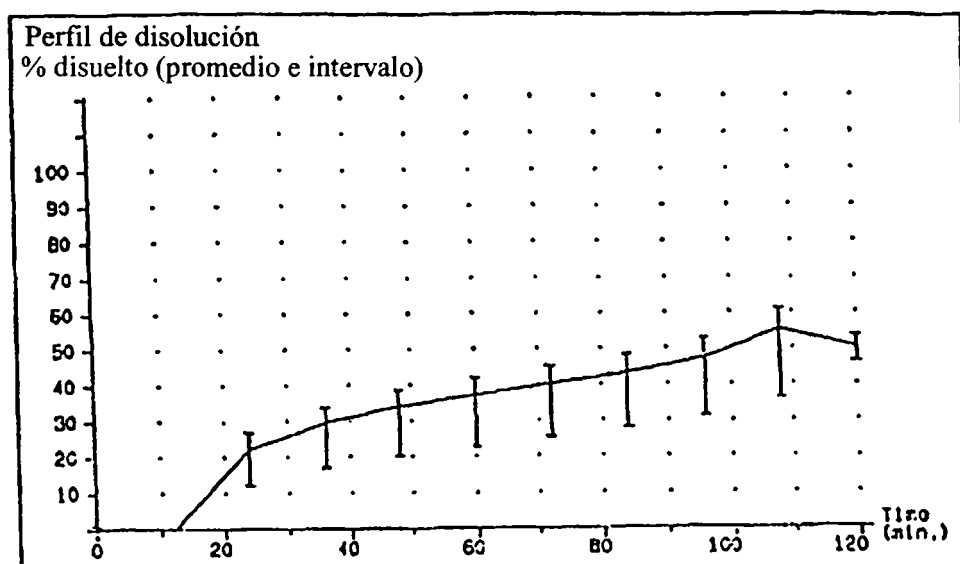


Fig. 1

Dosificación 20 mg, Lote D, 9M, 40°C / 75% r.h.

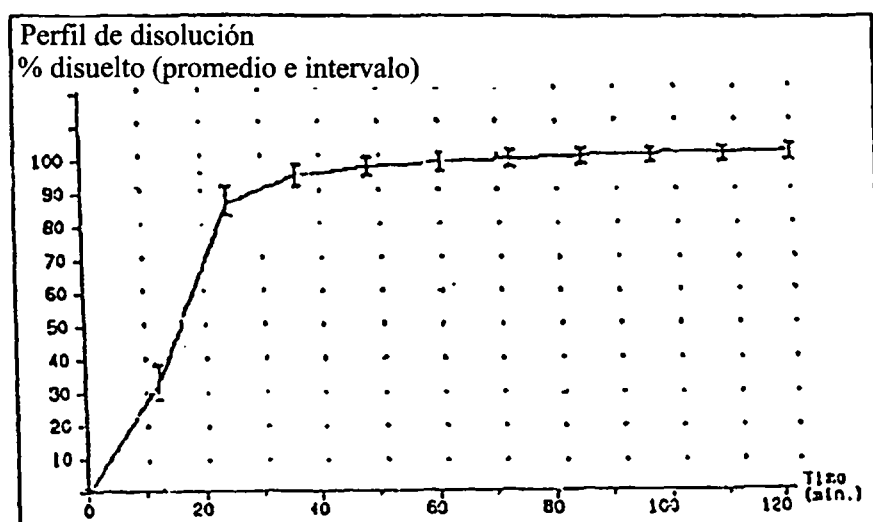


Fig. 2

Dosificación 20 mg, Lote C, 9M, 40°C / 75% r.h.

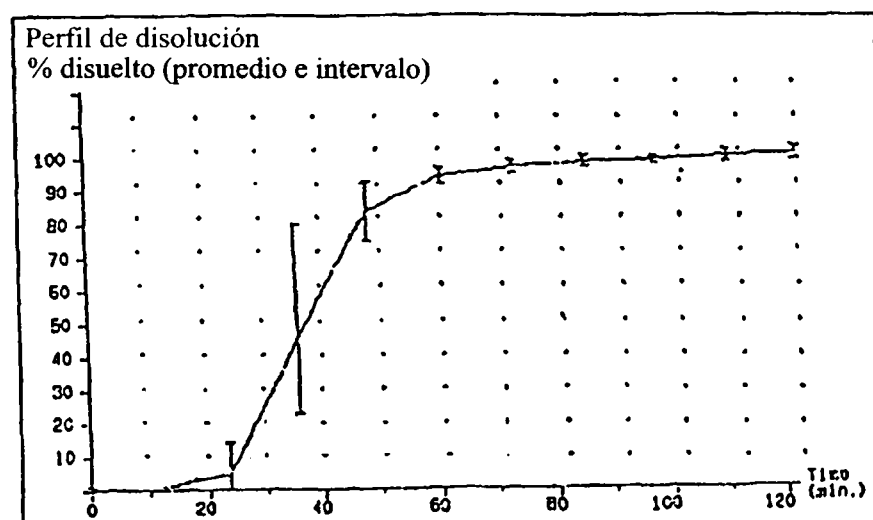


Fig. 2.1

Dosificación 5 mg, Lote E, 9M, 40°C / 75% r.h.

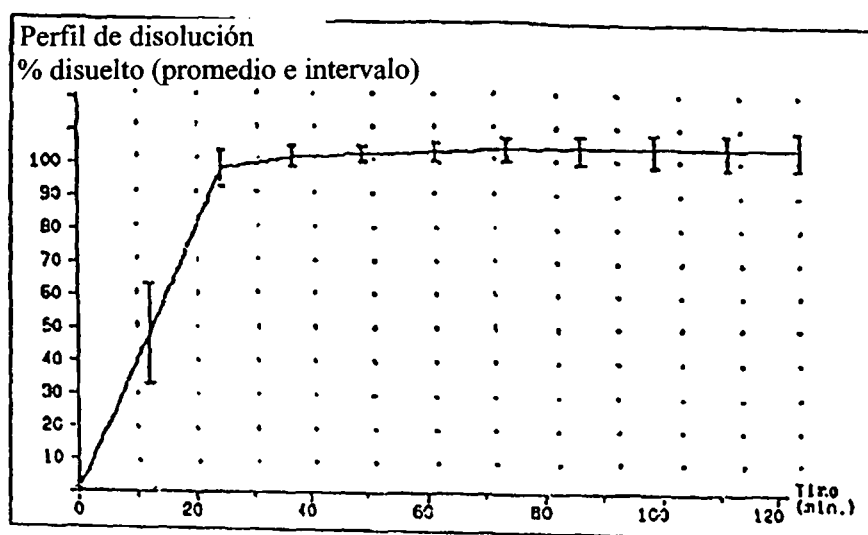


Fig. 2.2

Dosificación 20 mg, Lote B, 1M, 40°C / 75% r.h.

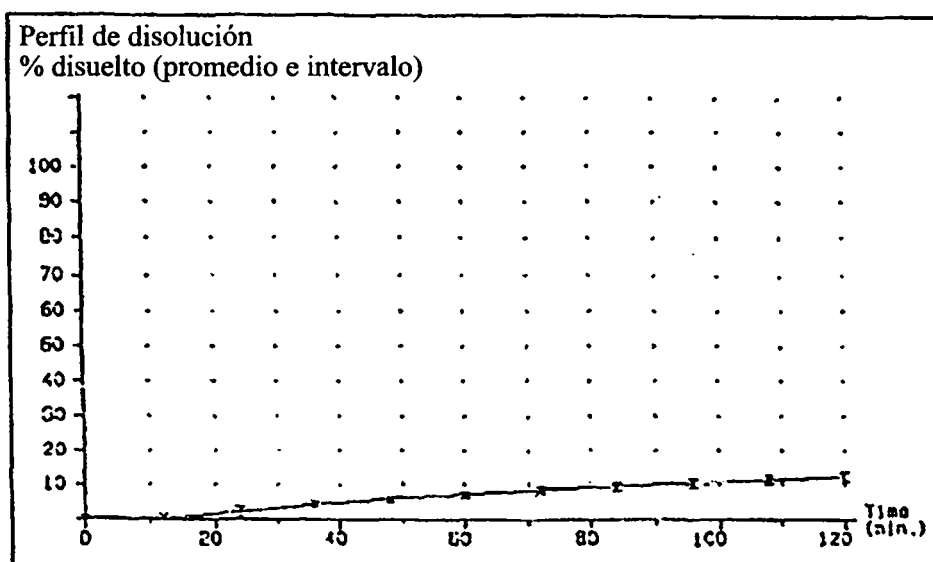


Fig. 3