



NORGE

(12) **UTLEGNINGSSKRIFT**

(19) **NO**

(11) **178252**

(13) **B**

(51) **Int Cl⁶ A 61 K 31/675**

Styret for det industrielle rettsvern

(21) Søknadsnr	913019	(86) Int. inng. dag og	
(22) Inng. dag	02.08.91	søknadsnummer	
(24) Løpedag	02.08.91	(85) Videreføringsdag	
(41) Alm. tilgj.	04.02.92	(30) Prioritet	03.08.90, DE, 4024683
(44) Utlegningsdato	13.11.95		

(71) Patentsøker	Asta Medica AG, Weismüllerstrasse 45, D-60314 Frankfurt am Main, DE
(72) Oppfinner	Dieter Sauerbier, Werther, DE Jürgen Engel, Alzenau, DE Eckhard Milsmann, Bielefeld, DE Klaus Molge, Bielefeld, DE Otto Isaac, Hanau, DE
(74) Fullmektig	Kari O. Hanssen, Bryns Patentkontor AS, Oslo

(54) **Benevnelse** **Fremgangsmåte for fremstilling av nye, faste, oralt administrerbare ifosfamidpreparater**

(56) **Anførte publikasjoner** Ingen

(57) **Sammendrag** Det er angitt en ny fremgangsmåte for fremstilling av faste ifosfamidpreparater for oral tilførsel. Preparatet kan fremstilles som kapsler, hvor kapselmassen i det vesentlige består av det virksomme stoffet ifosfamid og mikrokrySTALLinsk cellulose, eller i form av tabletter, som på basis av én vektdel ifosfamid inneholder

0,1 - 1,0 vektdeler trikalsiumfosfat og
0,04 - 0,4 vektdeler polyetylenglykol
samt i tillegg, på basis av tablettvekten,
5 - 60 vekt-% av et fyll- og flytreguleringsmiddel
1 - 10 vekt-% av et sprengmiddel
0,1 - 10 vekt-% av et motklebemiddel og
0,1 - 80 vekt-% av et bindemiddel.

Foreliggende oppfinnelse vedrører en fremgangsmåte for fremstilling av nye, faste, oralt administrerbare ifosfamid-preparater.

5 Ifosfamid er INN-betegnelsen for 3-(2-kloretyl)-2-(kloretyl-amino)-tetrahydro-2H-1,3,2-oksafosforin-2-oksid. Ifosfamid er et betydningsfullt cytostatisk virksomt legemiddel av typen oksazafosforiner. Ifosfamid er et hvitt, krystallinsk pulver med et smeltepunkt på 48°C til 51°C og med sterkt hygrosko-
10 piske egenskaper. Allerede under smeltepunktet begynner ifosfamid å sintre; det må derfor lagres ved lavest mulige temperaturer. Dessuten må kontakt med luftfuktighet forhindres så langt som mulig. Ifosfamid løser seg i et omfang på ca. 10 vekt-% i vann, men er imidlertid bare begrenset
15 holdbar i vandig oppløsning. Hittil er ifosfamid bare tillatt i preparater for parenteral anvendelse. Ifosfamid tilbys i form av et sterilt krystallisat som i doseringer på 200 mg til 2000 mg er fylt i injeksjonsflasker. Før tilførselen må sterilkrystallisatet for injeksjonsformål oppløses i vann,
20 slik at en 4 % konsentrasjon ikke overskrides. Denne oppløsningen er egnet for intravenøs injeksjon. For intravenøs kortinfusjon oppløses ifosfamidoppløsningen i 500 ml Ringer-oppløsning eller liknende infusjonsvasker. Infusjonsvarigheten utgjør ca. 30 minutter, eventuelt 1 til 2 timer.
25 Ved 24 timers-infusjonen oppløses ifosfamidoppløsningen eksempelvis i totalt 3 liter 5% dekstrose-koksaltoppløsning. Ifosfamid forårsaker mangfoldige problemer ved fremstillingen og bearbeidelsen. Ved fremstillingen av det sterilt krystalliserte ifosfamidet resulterer et produkt av vekslende
30 fysikalsk beskaffenhet. På grunn av den forskjellige risledyktigheten påvirkes spesielt doseringsnøyaktigheten i høy grad ved påfyllingen. Bearbeidbarheten for ifosfamid vanskeliggjøres videre på grunn av dets hygroskopisitet og det lave smeltepunktet. Ved lengere tids lagring sintrer
35 sterilkrystallisatet og oppløsningshastigheten reduseres. Med begynnende sintring av ifosfamidet avtar klaroppløseligheten

og pH-verdien for oppløsningen ved samtidig gulfarging; en terapeutisk anvendelse er da generelt ikke lenger mulig.

5 Ved siden av vanskelighetene ved fremstillingen av steril-
krystalliset foreligger fremfor alt også graverende ulemper
ved anvendelsen. Den parenterale anvendelsen kan bare
gjennomføres av medisinsk fagpersonale. Pasienten må
stasjonært inntas i et sykehus eller minst daglig innfinne
seg for behandling. Dette betyr et høyt tidsforbruk for
10 personale og pasienter. Fremstillingen av den sterile
injeksjonsoppløsningen fra tørrstoff nødvendiggjør, på grunn
av farepotensialet for stoffet, omstendelige beskyttelsesfor-
holdsregler for personalet. For en pasient er den parenterale
terapien ubehagelig, idet det ved tilførselen må foretas en
15 smertefull innstikning og fordi man er tilkoblet til et
infusjonsutstyr for varigheten av infusjonen.

På grunn av alle disse ulempene har det allerede lenge
bestått et behov for en oral administreringsform som ikke
20 lenger oppviser de angitte ulempene. Med en oral tilførsel
ville det kunne gjennomføres en ambulant behandling. Et oralt
inntak av ifosfamid ville være mer behagelig for pasientene
og ville ikke utgjøre noen fare for det medisinske per-
sonalet.

25 Alle forsøk på å utvikle en fast oral form har imidlertid
hittil mislyktes på grunn av de omtalte fysikalsk-kjemiske
egenskapene for ifosfamider. Mykgelatinkapsler er ikke
realiserbare som legemiddelform. Åpenbart reagerer her det
30 virksomme stoffet med kapselomhyllingen, den blir garvet,
kapselen løser seg ikke lenger i magesaft. Videre har mange
forsøk på utvikling av en tablett hittil slått feil. Stoffet
klebet til stemplene av tablettmaskinen, tablettene var for
myke, tildels sprutet det virksomme stoffet ved komprimering
35 flytendegjort fra matrisen.

Overraskende er det nå funnet at ifosfamid i blanding med mikrokrySTALLinsk cellulose kan fylles i hårdgelatinkapsler. Overraskende finner det her ikke sted noen uheldige interaksjoner mellom ifosfamid og kapselomhyllingen. Selv om kapselomhyllingen inneholder 12 % til 15 % vann (vekt/vekt) og ifosfamid er såvel hygroskopisk som også fuktighetsømfintlig, viser de fylte hårdgelatinkapslene seg lagringsdyktige over flere år. Kapselomhyllingen oppløste seg, fremdeles etter flere års lagringstid, i løpet av få minutter i magesaften.

Ved foreliggende oppfinnelse tilveiebringes en fremgangsmåte for fremstilling av nye, faste, oralt administrerbare ifosfamidpreparater, kjennetegnet ved at man enten

a) homogent blander 1 vektdel ifosfamid med 0,1 - 4 vektdeler mikrokrySTALLinsk cellulose samt eventuelt mindre mengder av et vanlig flytregulerings- og antiklebe middel ved temperaturer mellom 15°C og 30°C og fyller dette i kapsler, eller

b) at man homogent blander 1 vektdel ifosfamid med

0,1	- 1,0 vektdeler trikalsiumfosfat,
0,04	- 0,4 vektdeler polyetylglykol, samt
0,15	- 2 vektdeler av et fyll- og flytreguleringsmiddel,
0,03	- 0,5 vektdeler av et sprengmiddel,
0,003	- 0,5 vektdeler av et antiklebe middel, og
0,003	- 3 vektdeler av et bindemiddel,

og deretter presser til tabletter og

c) eventuelt utstyrer de oppnådde kapslene eller tablettene med et vanlig overtrekk.

Eksempelvis inneholder ifosfamid-kapslene fremstilt ifølge oppfinnelsen mellom 100 mg og 800 mg, fortrinnsvis mellom 200 mg og 500 mg ifosfamid.

Kapselmassen består i det vesentlige av ifosfamid og mikrokrySTALLinsk cellulose; i tillegg inneholder kapselmassen eventuelt også mindre mengder av vanlige flytregulerings- og antiklebe midler. Disse flytregulerings- og

antiklebemidlene kan anvendes enkeltvis eller i blanding. Den samlede mengden av slike ytterligere flytreguleringsmidler og antiklebemidler med hensyn på én vektdel ifosfamid utgjør f.eks. 0,001 til 0,1 vektdeler, fortrinnsvis 0,01 til 0,04 vektdeler. Som slike flytregulerings- og antiklebemidler kommer eksempelvis slike på tale som f.eks. er angitt i følgende lærebøker:

W.A. Ritschel, "DIE TABLETTE", Editio Cantor Verlag, side 125, 1. opplag 1966

Sucker, Fuchs, Speiser, "PHARMAZEUTISCHE TECHNOLOGIE", G. Thieme Verlag, Stuttgart, side 334 til 3365, 1. opplag 1978

Münzel, Büchi, Schultz, "GALENISCHES PRAKTIKUM", Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, side 731, 1. opplag 1959

R. Voigt, "LEHRBUCH DER PHARMAZEUTISCHEN TECHNOLOGIE", 4. opplag, Verlag Chemie, Weinheim, side 195, 1. opplag 1982

P.H. List, "ARZNEIMITTELLEHRE", Wissenschaftliche Verlagsanstalt, Stuttgart, side 86, 1. opplag 1976

Spesielt kommer magnesiumstearat på tale, på samme måte som andre stearater, høydisperst silisiumdioksyd, stearinsyre, talkum og polyglykoler (f.eks. med molvekter på 4000 til 6000).

Fortrinnsvis anvendes det som flytreguleringsmiddel 0,002 til 0,02 vektdeler, spesielt 0,005 til 0,008 vektdeler pr. én vektdel ifosfamid og som antiklebemiddel 0,004 til 0,08 vektdeler, spesielt 0,016 til 0,032 vektdeler pr. én vektdel ifosfamid.

Videre kan kapslene eventuelt også inneholde fyllmidler, som stivelse, cellulose, melkesukker, fruktose, sakkarose, mannitt, sorbitt, kalsiumfosfat, bindemidler som gelatiner, cellulose, pektiner, alginater, polyvinylpyrrolidon,

sprenghemidler som alginater, karboksymetylcelluloser, polyvinylpyrrolidon, ultraamylopektin.

Som flytreguleringsmiddel kommer spesielt høydisperst silisiumdioksyd (f.eks. "Aerosil" som "Aerosil V 200") samt magnesiumstearat på tale.

Mengden av mikrokrySTALLinsk cellulose i kapselen fremstilt ifølge oppfinnelsen utgjør generelt 0,2 til 4 vektdeler, fortrinnsvis 0,25 til 1 vektdel, spesielt 0,3 til 0,35 vektdeler relativt til 1 vektdel ifosfamid. Den anvendte mikrokrySTALLinske cellulosen bør med hensyn på krySTALLiniteten oppvise en krySTALLinitetsindeks* mellom 0,5 og 0,9, eksempelvis på 0,7. Polymerisasjonsgraden for den mikrokrySTALLinske cellulosen ligger fortrinnsvis i området fra 200 til 300. Videre skal den ved fremstillingen ifølge oppfinnelsen anvendte mikrokrySTALLinske cellulosen eksempelvis oppvise en midlere kornstørrelse på ca. 50 µm, henholdsvis under 50 µm. Eksempelvis

*Under krySTALLinitetsindeks forstår man kvotienten mellom den krySTALLinske andelen og summen av den krySTALLinske og amorfe andelen. For krySTALLinsk cellulose med en kornstørrelse på ca. 50 µm utgjør indeksverdien f.eks. 0,71.

ligger denne under 40 µm, spesielt på 20 µm. Fortrinnsvis anvendes det som mikrokrySTALLinsk cellulose "Avicel", f.eks. "Avicel" med et kornstørrelsesspektrum på mindre enn 38 µm ("Avicel PH 105") (det vil si minst 90 % av den mikrokrySTALLinske cellulosen har en midlere partikkelstørrelse på mindre enn 38 µm, spesielt 20 µm).

Videre lyktes det nå overraskende også å fremstille tabletter med det virksomme stoffet ifosfamid, hvorved kombinasjonen av trikalsiumfosfat og polyetylenglykol er av spesiell betydning. Ved disse forholdsreglene er nå for første gang pressing på en vanlig tablettpresse blitt mulig.

Stoffet ifosfamid kan på grunn av sine fysikalske egenskaper ikke presses direkte på vanlig måte på tablettmaskiner til tabletter. Alle forsøk på å presse det virksomme stoffet under anvendelse av de kjente hjelpestoffene som f.eks. mikrokrystallinsk cellulose, laktose, stivelse, talkum, høydisperst silisiumdioksyd, kalsiumhydrogenfosfat har vært misslykkede. Heller ikke forsøk ved hjelp av granulering på konvensjonell måte eller i virvelsjikt førte til tablettmasser som problemløst kunne bearbeides. I alle tilfeller ble det fastslått en sterk klebing av massen ved presseprosessen til stempelverktøyet, henholdsvis til matrisen.

Tabletten fremstilt ifølge oppfinnelsen inneholder, på basis av én vektdel ifosfamid,

0,1 - 1,0 vektdeler trikalsiumfosfat og
0,04 - 0,4 vektdeler polyetylenglykol (f.eks. molvekt 4000 til 600)

samt i tillegg, på basis av tablettmassen,

5 - 60 vekt-% av et fyll- og flytreguleringsmiddel

1 - 10 vekt-% av et sprengmiddel

0,1 - 10 vekt-% av et antiklebemiddel og

0,1 - 80 vekt-% av et bindemiddel.

Pr. én vektdel ifosfamid anvendes det, ifølge opprinnelsen, f.eks.:

0,1 - 1,0 vektdeler, fortrinnsvis 0,2 - 0,5, spesielt

0,25 - 0,30 vektdeler trikalsiumfosfat. På basis av tablettblandingen er mengden av trikalsiumfosfat f.eks. 3,5 til 35 vekt-%, fortrinnsvis 7 til 17,8 vekt-%, spesielt 9 til

11 vekt-%.

Mengden av polyetylenglykol er eksempelvis

0,04 - 0,4 vektdeler, fortrinnsvis 0,1 - 0,2, spesielt

0,13 - 0,15 vektdeler pr. én vektdel ifosfamid. Spesielt kommer det på tale polyetylenglykol med molvekter på 4000 til 6000, fortrinnsvis polyetylenglykol 6000. Med hensyn på tablettblandingen er mengden av polyetylenglykol f.eks. 1 til

14,0 vekt-%, fortrinnsvis 3,5 til 7,5 vekt-%, spesielt 4,5 til 7 eller også 4,5 til 6 vekt-%. Vektforholdet mellom trikalsiumfosfat og polyetylenglykol er eksempelvis 1:0,5.

5 I tillegg inneholdes i tablettene fremstilt ifølge oppfinnelsen også:

Fyll- og flytreguleringsmiddel i en mengde på 5 til 60 vekt-%, på basis av tablettvekten. Som fyllmiddel kommer eksempelvis på tale: Stivelser, celluloser, laktose, sakkarose, fruktose, sorbitt, mannitt, kalsiumfosfat, kalsiumkarbonat, kalsiumsulfat, magnesiumkarbonat eller -oksyd. Det anvendes 5 - 60 vekt-%, på basis av tablettvekten. Som flytreguleringsmiddel kommer f.eks. på tale mikrokrySTALLinsk cellulose, laktose, polyglykoler, stivelser, celluloser, talkum, talkum siliconisatum, kalsiumrachinat eller -stearat, cetylalkohol, stearylalkohol, myristylalkohol, stearinsyre, laurinsyre. Dersom flytreguleringsmiddelet ikke samtidig også tjener som fyllmiddel anvendes herav 0,5 - 10 vekt-%, på basis av tablettvekten.

Sprengmiddel: For eksempel alginater, stivelser (maistivelse), pektiner, karboksymetylcelluloser, polyvinylpyrrolidon, ultraamylopektin, bentonitt. Det anvendes 1 - 10 vekt-%, på basis av tablettvekten.

Antiklebemidler: For eksempel glykoler, talkum, talkum siliconisatum, talkum stearinicum, kalsiumstearat, aluminiumstearat, stearinsyre. Det anvendes 0,1 - 10 vekt-%, på basis av tablettvekten.

Bindemiddel: For eksempel gelatin, celluloseeter, amylose, pektin, cellulose, dekstrose, polyglykoler, tragant. Det anvendes 0,1 - 80 vekt-%, på basis av tablettvekten.

Spesielt inneholder tablettene fremstilt ifølge oppfinnelsen

i tillegg til ifosfamid, trikalsiumfosfat og polyetylenglykol de følgende stoffene:

Mikrokrystallinsk cellulose 0,2 - 1,2 vektdeler, fortrinnsvis 0,4 - 1,0, spesielt 0,70 - 0,90 vektdeler, på basis av én vektdel ifosfamid eller på basis av tablettvekten 7 til 43, fortrinnsvis 15 til 35 vekt-%;

laktose 0,15 - 1,0 vektdeler, fortrinnsvis 0,24 - 0,68, spesielt 0,30 - 0,40 vektdeler, på basis av én vektdel ifosfamid, eller på basis av tablettvekten 5,0 til 36, fortrinnsvis 8,5 til 25 vekt-%;

maisstivelse 0,02 - 0,24 vektdeler, fortrinnsvis 0,05 - 0,20, spesielt 0,1 - 0,15 vektdeler, på basis av én vektdel ifosfamid, eller på basis av tablettvekten 0,7 til 8,5, fortrinnsvis 2,0 til 6,5 vekt-%;

talkum 0,02 - 0,30 vektdeler, fortrinnsvis 0,06 - 0,20, spesielt 0,07 - 0,09 vektdeler, på basis av én vektdel ifosfamid, eller på basis av tablettvekten 0,70 til 10, fortrinnsvis 2 til 6,5 vekt-%;

magnesiumstearat 0,004 - 0,2 vektdeler, fortrinnsvis 0,02 - 0,12, spesielt 0,035 - 0,05 vektdeler, på basis av én vektdel ifosamid, eller på basis av tablettvekten 0,1 til 7,2, fortrinnsvis 0,7 til 4,5 vekt-%.

Såvel tabletter som også kapsler kan på kjent måte være utstyrt med overtrekk. Det kan her dreie seg om vannoppløselige, sveltbare, vannuoppløselige eller magesaftresistente overtrekk, som påføres fra vandige dispersjoner eller oppløsninger eller også fra oppløsning eller dispersjon i organiske oppløsningsmidler som f.eks. etanol, isopropanol, aceton, eter, diklormetan, metanol på tablettene eller kapslene.

Fremstillingen av kapslene og tablettene foregår eksempelvis mellom 15°C og 25°C, fortrinnsvis mellom 18°C og 22°C. Den relative fuktigheten i produksjonsrommene bør ikke overskride 40 %.

Eksempel 1:

Ifosfamid-kapselmasse

Fremstillingen av kapselmassen foregår ifølge oppfinnelsen
f.eks. ved følgende fremgangsmåte:

For fremstilling av 12.000 kapsler á 250 mg føres f.eks. 3,0 kg ifosfamid, 1,002 kg mikrokrySTALLinsk cellulose og 0,018 kg høydisperst silisiumdioksyd gjennom en 0,8 mm sikt og blandes deretter i en egnet blander i 4 minutter. Deretter tilsettes denne blandingen 0,06 kg magnesiumstearat (siktet gjennom en 0,8 mm sikt) og blandes igjen i 1 minutt. Den ferdige kapselmassen fylles på en med formatdeler av størrelse 1 utrustet kapselmaskin i hårdgelatinkapsler av størrelse 1, slik at hver kapsel inneholder ca. 340 mg av kapselmassen.

For 20.000 kapsler á 500 mg føres f.eks. 10,0 kg ifosfamid, 3,34 kg mikrokrySTALLinsk cellulose og 0,06 kg høydisperst silisiumdioksyd gjennom en 0,8 mm sikt og blandes deretter i en egnet blander i 4 minutter. Deretter tilsettes denne blandingen 0,2 kg magnesiumstearat (siktet gjennom en 0,8 mm sikt) og blandes igjen i 1 minutt. Den ferdige kapselmassen fylles på en med formatdeler av størrelse 00 utrustet kapselmaskin i hårdgelatinkapsler av størrelse 00, slik at hver kapsel inneholder ca. 680 mg av kapselmassen. Den mikrokrySTALLinske cellulosen anvendes f.eks. i form av "Avicel PH 105". "Avicel PH 105" har et spesielt kornstørrelsesspektrum og utgjør et fyllstoff med god binde- og flyteevne.

For fremstilling av magesaftresistente kapsler påføres eksempelvis på 2500 kapsler av størrelse 1 med et virksomt stoffinnhold på 250 mg ifosfamid en mengde av 3000 g av en overtrekksuspensjon i organisk oppløsningsmiddel (isopropanol). Suspensjonen på 3000 g inneholder:

1440 g anionisk polymerisat av metakrylsyre og metakrylsyre-
estere med en midlere molekylvekt på eksempelvis 150.000, som
er tilsatt en vanlig mykner, 18 g 1,2-propandiol, 36 g
magnesiumstearat samt 1506 g isopropanol. Som kopolymerisat
5 av metakrylsyre og metylmetakrylat kommer eksempelvis
"Eudragit L" på tale, spesielt i form av en 12,5 % oppløsning
i isopropanol ("Eudragit L 12,5 %"). Slike kopolymerisater er
ved saltdannelse med alkalier oppløselige i nøytralt til
svakt alkalisk miljø.

Eksempel 2:

Ifosfamid-tabletter

Sammensetningen for en tablett med et virkestoffinnhold på
15 250 mg kan f.eks. være som følger:

En tablett på 700 g inneholder:

	Ifosfamid	250 mg
20	trikalsiumfosfat, fint	70 mg
	mikrokrystallinsk cellulose	200 mg
	laktose	85 mg
	polyglykol 6000	35 mg
	maisstivelse	30 mg
25	talkum	20 mg
	magnesiumstearat	10 mg

For fremstilling av tablettmassen for 1500 tabletter føres
375 g ifosfamid, 105 g trikalsiumfosfat, fint, 300 g mikro-
30 krystallinsk cellulose, 127,5 g laktose, 52,5 g polyglykol
6000, 45 g maisstivelse, 30 g talkum gjennom en sikt med
maskevidde 0,8 mm og blandes i en egnet blander i 15
minutter. Deretter tilsettes eventuelt siktet 15 g magnesium-
stearat og det blandes igjen i 2 minutter. Tablettmassen
35 presses deretter på en egnet tablettpresse til tabletter.

For fremstilling av magesaftresistent overtrukne tabletter påføres på 1050 g tabletter eksempelvis 500 g av den i den følgende tabellen omtalte vandige dispersjonen:

5 100 g av den vandige dispersjonen inneholder:

Polyglykol 6000	1,600 g
titandioksyd	1,100 g
jernoksyd, gult	0,156 g
10 talkum	4,000 g
dimetylpolysiloksan	0,100 g
"Eudragit L 30 D"	55,000 g
vann	<u>38,044 g</u>
	100,000 g

15

Påsprøyting av filmoppløsningen foregikk f.eks. i for formålet vanlige apparaturer, hvori oppløsnings- henholdsvis dispersjonsmiddelet kontinuerlig fjernes ved tørking.

20

*"Eudragit L 30 D" er den vandige dispersjonen av et kopolymerisat med anionisk karakter på basis av metakrylsyre og etylakrylat. Forholdet mellom de frie karboksylgruppene til estergruppene utgjør ca. 1:1. Den midlere molekylvekten ligger på 250.000.

25

30

35

P a t e n t k r a v

Fremgangsmåte for fremstilling av nye, faste, oralt administrerbare ifosfamidpreparater, k a r a k t e r i s e r t

5 v e d at man enten

a) homogent blander 1 vektdel ifosfamid med 0,1 - 4 vektdeler mikrokrySTALLinsk cellulose samt eventuelt mindre mengder av et vanlig flytregulerings- og antiklebemiddel ved temperaturer mellom 15°C og 30°C og fyller dette i kapsler, eller

10 b) at man homogent blander 1 vektdel ifosfamid med

0,1 - 1,0 vektdeler trikalsiumfosfat,

0,04 - 0,4 vektdeler polyetylenglykol, samt

0,15 - 2 vektdeler av et fyll- og flytreguleringsmiddel,

0,03 - 0,5 vektdeler av et sprengmiddel,

15 0,003 - 0,5 vektdeler av et antiklebemiddel, og

0,003 - 3 vektdeler av et bindemiddel,

og deretter presser til tabletter og

c) eventuelt utstyrer de oppnådde kapslene eller tablettene med et vanlig overtrekk.

20

25

30

35