



(12) PATENT

(19) NO

(11) 339743

(13) B1

NORGE

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

Patentstyret

(21)	Søknadsnr	20061890	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	2004.10.28 PCT/EP2004/12208
(22)	Inng.dag	2006.04.28	(85)	Videreføringsdag	2006.04.28
(24)	Løpedag	2004.10.28	(30)	Prioritet	2003.11.03, EP, 03405788
(41)	Alm.tilgj	2006.05.26			
(45)	Meddelt	2017.01.30			
(73)	Innehaver	Glaxo Group Ltd, 980 Great West Road, GB-TW9GS BRENTFORD, MIDDLESEX, Storbritannia Bernhard Gabriel, Wilerstrasse 3, CH-9242 OBERUZWIL, Sveits Anne-Hortense Schmitt-Hoffmann, Rutimeyerstrasse 3, CH-4054 BASEL, Sveits Lutz Wevelsiep, Auf der Hoh 5, DE-79541 LORRACH, Tyskland Günter Ditzinger, In der Kirchenmatten 2, DE-79110 FREIBURG, Tyskland			
(72)	Oppfinner				
(74)	Fullmektig	Zacco Norway AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, Norge			
(54)	Benevnelse	Ny formulering for retinoid-inneholdende bløte gelatinkapsler			
(56)	Anførte publikasjoner	WO 99/24024 A			
(57)	Sammendrag				

Ny farmasøytisk blanding for retinoidholdige myke gelatinkapsler. Den nye blanding omfatter en myk gelatinkapsel fylt med en fyllmasse som omfatter et retinoid som aktiv ingrediens, en naturlig vegetabilisk olje, en delvis hydrogenert naturlig vegetabilisk olje og triglyserider med middels kjede. Eventuelt omfatter den nye blanding også en naturlig voks. I en spesielt foretrukket utførelsesform omfatter den myke gelatinkapsel svinegelatin i kapselskallet i kombinasjon med ovennevnte fyllmasse.

Foreliggende oppfinnelse vedrører generelt en ny farmasøytisk blanding for retinoider i form av en myk gelatinkapsel.

Retionoider er en klasse forbindelser som er strukturelt beslektet med vitamin A, omfattende naturlige og syntetiske forbindelser, som har vist seg å
5 være klinisk nyttige ved dermatologiske, onkologiske og immunologiske sykdommer.

Aktiviteten til retionider menes å være formidlet av de nukleære retionidreseptorer som f.eks. de kjente retinoidreseptorer $RAR\alpha$, β , og γ eller $RXR\alpha$, β , og γ . Aktiviteten til retionidene kan være en agonistisk eller antagonistisk
10 aktivitet. Retionider med reseptoragonistisk aktivitet binder og aktiverer reseptorer, mens retionider med reseptorantagonistisk aktivitet binder reseptorer, men aktiverer dem ikke.

Spesifikke eksempler på retinoider som har vist seg å være klinisk nyttige, er f.eks. hel-trans-retinsyre som er kjent for å være effektiv ved behandling av
15 akne, 13-cis-retinsyre som kan anvendes i alvorlige tilfeller av akne (se Römpps Chemie Lexikon, 1987) eller 9-cis-retinsyre, 9-cis-retinal og 9-cis-retinol såvel som derivater derav, som sies å være klinisk effektive ved behandling av t-hjelpercelle type 1-formidlede immunsykdommer (WO 99/09969).

Retinoidene eller farmasøytisk akseptable derivater derav kan generelt bli
20 administrert enten topisk eller systemisk.

Orale farmasøytiske preparater av retinoider er kjent f.eks. fra EP-A-0 552 624 A1, WO 00/25772 og WO 99/24024, hvor det beskrives tabletter, småposser, aerosoler for inhalering, myke og harde gelatinkapsler.

En foretrukket oral doseringsform er en myk gelatinkapsel, da dette
25 materialet lett oppløses i fordøyelseskanalen. En oversikt over myke gelatinkapsler er f.eks. gitt i Soft Gelatin Capsules Development, Tabibi, S.E. og Gupta, S.L., redaktør: Liu, Rong, Water-Insoluble Drug Formation (2000), sider 609-633, Interpharm Press, Buffalo Grove, Ill., USA. Videre favoriseres generelt disse preparater da de maskerer den ubehagelige smak og de motbydelige lukter
30 som kan assosieres med selve den aktive farmasøytiske ingrediens. De kan også beskytte den aktive ingrediens mot oksygen- og lysindusert nedbrytning.

EP-A-0 552 624 A1 beskriver f.eks. en myk gelatinkapsel med en fyllmasseblanding som består av 5-50 mg 9-cis-retinsyre, 1-3 deler olje, og 1-5 deler av en voksblending.

Videre beskriver WO 99/24024 en spesifikk retinoidholdig myk
5 gelatinkapselblanding som inneholder 20 mg av aktiv retinoidforbindelse med 0,028 mg DL- α -tokoferol, 4,2 mg hydrogenert ricinusolje, 56,00 mg kapryl/kaprin/stearin-triglyserider og 199,772 mg triglyserider med middels kjede.

Imidlertid er det en avgjørende ulempe ved denne blanding at den oppviser svært langsomme oppløsningshastigheter på grunn av dannelsen av hinner etter
10 langvarig lagring ved temperaturer over 5°C. Dette fenomen øker med høyere lagringstemperaturer for det farmasøytiske preparat. Videre er det i vandige medier observert en ikke-dispergerbar fyllmasse og i noen tilfeller dannelse av nåler.

Basert på denne teknikkens stand er det formålet med foreliggende
15 oppfinnelse å tilveiebringe en forbedret retinoidholdig farmasøytisk myk gelatinkapselblanding med signifikant forbedrede oppløsningsegenskaper og/eller som ikke viser tendens til hinnedannelse og/eller dannelse av en ikke-dispergerbar fyllmasse eller nåler.

I henhold til oppfinnelsen tilveiebringes en ny farmasøytisk blanding for
20 retinoider i henhold til krav 1, som omfatter en myk gelatinkapsel fylt med en fyllmasse som omfatter et retinoid som aktiv ingrediens, en naturlig vegetabilsk olje, en delvis hydrogenert naturlig vegetabilsk olje og triglyserider med middels kjede og hvor fyllmassen i tillegg omfatter en naturlig voks.

Denne nye blanding viser en umerket oppløsningsprofil og verken
25 hinnedannelse eller en ikke-dispergerbar fyllmasse eller nåler som observert i den tidligere anvendte blanding beskrevet på side 19, linjene 14 ff. i WO 99/24024 som er omtalt ovenfor.

I en foretrukket utførelsesform av foreliggende oppfinnelse omfatter
30 fyllmassen spesielt foretrukket gul voks, for å forsterke viskositeten og for å forhindre den oppslemmede droge fra sedimentering i kapselen.

Ytterligere foretrukket kan fyllmassen også inneholde en antioksidant for å unngå oksidasjon av den aktive forbindelse på den ene side, så vel som av de naturlige oljer på den annen side, og således å øke stabiliteten til blandingen.

Den naturlige vegetabiliske olje som kan anvendes for den nye blanding, blir fortrinnsvis valgt fra soyabønneolje, maisolje, solsikkeolje, rapsfrøolje, linfrøolje, sesamolje, olivenolje, kokosnøttolje, jordnøttolje, safflorolje, ricinusolje og bomullsfrøolje eller blandinger av to eller flere av disse oljer. Soyabønneolje er
5 spesielt foretrukket, da den tåles godt og er bredt akseptert.

De delvis hydrogenerte naturlige vegetabiliske oljer kan også bli valgt fra de oljer som er nevnt ovenfor.

Triglyseridene med middels kjede blir normalt valgt fra triglyserider av mettede fettsyrer som inneholder 8-10 karbonatomer, spesielt fra triglyserider av
10 kaprylsyre og/eller kaprinsyre.

Antioksidanten blir fortrinnsvis valgt fra DL- α - tokoferol, butylhydroksytoluen (BHT) og butylhydroksyanisol (BHA).

Skallet til den myke gelatinkapsel omfatter normalt gelatin, én eller flere myknere og vann.

15 Myknerne blir fortrinnsvis valgt fra gruppen som består av glyserol, sorbitol, propylenglykol, samt blandinger av disse komponenter. Mer foretrukket omfatter myknerne en blanding av glyserol og sorbitol. Myknerne er viktige for å tilveiebringe elastisitet til de myke gelatinkapsler.

Gelatin som anvendes i det myke kapselskall er fortrinnsvis svinegelatin,
20 som spesielt stammer fra svinehud.

I henhold til oppfinnelsen ble det funnet at det er en uventet synergistisk effekt med hensyn til oppløsningskarakteristikkene for den farmasøytiske blanding når svinegelatin i kapselskallet blir anvendt i kombinasjon med den nye fyllmasseblanding. Denne effekt ble ikke observert ved kombinerings av bovin-
25 gelatin med den nye fyllmasse eller svinegelatin med den tidligere brukte fyllmasse i henhold til WO 99/24024. Imidlertid var også den nye fyllmasse kombinert med bovin-gelatin overlegen sammenlignet med kombinasjonen av bovin-gelatin og den gamle fyllmasse.

Videre har anvendelse av svinegelatin i denne blanding også den fordel at
30 den unngår lovbestemmelser knyttet til bruken av bovin-gelatin, nemlig opptreden av Bovine Transmissible Spongiform Encephalopathies (kugalskap).

Det retinoid som inneholdes som aktiv ingrediens i den farmasøytiske blanding, kan velges fra gruppen som består av retinol, retinal, retinsyre og

derivater derav. Spesifikke eksempler er hel-trans-retinol, hel-trans-retinsyre, 13-cis-retinsyre og 9-cis-retinsyre. Retinoidene kan også være tilstede i form av farmasøytisk akseptable derivater så som salter, ester eller prodroger.

5 Fyllmassen som inneholdes i den myke gelatinkapsel omfatter fortrinnsvis ca. 50-80 vekt%, spesielt ca. 60-70 vekt%, spesielt foretrukket ca. 62-64 vekt%, av den naturlige vegetabiliske olje, ca. 15-35 vekt%, spesielt ca. 20-30 vekt%, spesielt foretrukket ca. 24-25 vekt%, av den hydrogenerte naturlige vegetabiliske olje, og ca. 3-20 vekt%, spesielt ca. 6-12 vekt%, spesielt foretrukket ca. 8-9 vekt% av triglyseridene med middels kjede.

10 I tilfeller hvor fyllmassen også omfatter en naturlig voks, omfatter fyllmassen fortrinnsvis ca. 1-10 vekt%, spesielt ca. 3-6 vekt%, spesielt foretrukket ca. 4 vekt%, av den naturlige voks, mest foretrukket gul voks.

På grunn av den ovennevnte synergistiske effekt mellom fyllmasse og kapselskall med hensyn til in vitro oppløsningskarakteristikkene er en spesielt foretrukket farmasøytisk blanding i henhold til foreliggende oppfinnelse en blanding som omfatter et mykt gelatinkapselskall som inneholder svinegelatin, glyserol, sorbitol og vann, samt en fyllmasse som inneholder et retinoid, spesielt 9-cis-retinsyre, som den aktive ingrediens, soyabønneolje, hydrogenert soyabønneolje, triglyserider med middels kjede, gul voks og DL- α -tokoferol.

20 Andre farmasøytisk akseptable additiver så som fargemidler, aromastoffer, stabilisatorer, emulgeringsmidler osv. kan også tilsettes om så ønskes.

Oppfinnelsen skal nå beskrives i større detalj ved henvisning til de følgende ikke-begrensede eksempler.

25 Eksempler

Myke gelatinkapsler i henhold til teknikkens stand og i henhold til foreliggende oppfinnelse ble produsert i tråd med en standard produksjonsprosess som er skjematisk beskrevet nedenunder i henhold til cGMP-krav. Hvert produksjonstrinn (hvis det er aktuelt) ble utført under gult lys og inert atmosfære (nitrogen).

30 For produksjon av fyllmassen veies triglyseridet og oljekomponentene i fyllmassen i et egnet kar av rustfritt stål, oppvarmes til høyst 70°C og avkjøles til romtemperatur under konstant røring. Hvis det er aktuelt tilsettes en antioksidant,

f.eks. DL- α - tokoferol, til den resulterende blanding som så blir omrørt ved romtemperatur i ca. 30 min.

Etterpå tilsettes et retinoid, f.eks. 9-cis-retinsyre, til ovennevnte blanding og omrøres til oppnåelse av en homogen suspensjon. Suspensjonen blir lagret i et kar av rustfritt stål under inertgass ved nedsatt trykk, blir tett forseglet og beskyttet mot lys inntil innkapslingen foregår.

Innkapslingen av den homogene suspensjon i gelatinskallet blir så utført på en roterende fargestoffmaskin slik det er velkjent fra teknikkens stand (se f.eks. Bauer, K.H. et al., Lehrbuch der Pharmazeutischen Technologie, 6. utg., sider 343-348, Stuttgart, 1999).

Sammenligningseksempel 1 (sats A)

En myk gelatinkapselblanding i henhold til teknikkens stand som beskrevet i WO 99/24024 ble fremstilt som beskrevet ovenfor, ved anvendelse av de følgende komponenter for fyllmassen og kapselskallet:

Gammel fyllmasse:

Forbindelse	mg/kapsel
Alitretonin (9-cis-retinsyre)	20,00
DL- α - tokoferol	0,028
Hydrogenert ricinusolje	4,200
Triglyserider med middels kjede (Miglyol [®] 812, MCT)	199,772
Kapryl/kaprin/stearin-triglyserid (Softisan [®] 378, syntetiske triglyserider)	56,00

Miglyol[®] 812 og Softisan[®] 378 ble oppnådd fra Sasol, Witten, Tyskland. (DL- α - tokoferol ble oppnådd fra Roche Vitamins, Siseln, Sveits. Hydrogenert ricinusolje og alitretinoin ble levert av Hoffmann La-Roche, Basel, Sveits.

Kapselskall:

Forbindelse	mg/kapsel
Bovin-gelatin	80,85
Glyserol (98-101 %)	24,53
Sorbitol, flytende, ikke-krystalliserende	15,09*
Vann, rensset	13,33**
Jernoksid, rødt (E 172)	0,595
Jernoksid, gult (E 172)	0,595

(* beregnet som tørrstoff, ** beregnet mengde i skall etter tørking).

I eksemplene og de sammenlignende eksempler ble alle gelatiner levert av DGF Stoess, Eberbach, Tyskland, glyserol kom fra Uniquema, Emmerich, Tyskland, sorbitol, flytende, ikke-krystalliserende, kom fra Merck, Darmstadt, Tyskland, jernoksidrødt og –gult kom fra BASF, Ludwigshafen, Tyskland, gul voks fra Kahl, Trittau, Tyskland, soyabønneolje så vel som delvis hydrogenert soyabønneolje fra Florin, Muttentz, Sveits.

Oppløsningstester ble utført med blandingen i henhold til teknikkens stand fra sammenligningseksempel 1. Det viste seg at blandingen Miglyol® 812/Softisan® 378/hydrogenert ricinusolje oppviste problemer i oppløsningstesting på grunn av dannelse av hinner etter lagring ved forhøyede temperaturer. Allerede etter 1 uke ved 40°C var fyllmassen dekket i oppløsningstesten av en synlig film. I tillegg ble det observert klumper av en ikke-dispergerbar fyllmasse.

En oppløsningskurve av en myk gelatinkapsel i henhold til sammenligningseksempel 1 (sats A) er vist i fig. 1. Selv ved optimaliserte oppløsningstestbetingelser flater profilen ut ved høyere temperaturer, høyst sannsynlig på grunn av de ovennevnte effekter. Oppløsningshastighetene for prøver som var lagret ved 40°C oversteg allerede etter 1 måned bare sjelden 20 % (data ikke vist).

Eksempel 2 (sats D)

En myk gelatinkapselblanding i henhold til foreliggende oppfinnelse ble fremstilt ved den ovenfor beskrevne prosess, ved anvendelse av de følgende komponenter:

Ny fyllmasse i henhold til foreliggende oppfinnelse:

Forbindelse	mg/kapsel
Alitretinoin (9-cys retinsyre)	20
Soyabønneolje	162,00
Delvis hydrogenert soyabønneolje	65,00
Triglyserider med medium kjede (Migyol® 812)	23,00
Gul voks	10,00
DL- α - tokoferol	0,028

5 Kapselskall:

Forbindelse	mg/kapsel
Svinegelatin	82,0
Sorbitol, flytende, ikke-krystalliserende	22,3*
Glyserol (98-101 %)	16,5
Vann, renset	13,6**
Jernoksidrødt (E 172)	0,60
Jernoksidgult (E 172)	0,60

(* beregnet som tørrstoff, ** beregnet mengde i skall etter tørking)

Eksempel 3 (sats C)

10 En ytterligere del myk gelatinkapselblanding i henhold til oppfinnelsen ble fremstilt som i eksempel 2. Mens imidlertid fyllmassen var identisk med fyllmassen i henhold til eksempel 2, inneholdt kapselskallet bovin-gelatin istedenfor svinegelatin, og dens sammensetning var som følger:

Kapselskall:

Forbindelse	mg/kapsel
Bovin-gelatin	82,0
Sorbitol, flytende, ikke-krystalliserende	15,3*
Glyserol (98-101 %)	26,4
Vann, rensset	14,6**
Jernoksidrødt (E 172)	0,60
Jernoksidgult (E 172)	0,60

(* beregnet som tørrstoff, ** beregnet mengde i skall etter tørking)

Eksempel 4 (sats E)

- 5 En ytterligere myk gelatinkapselblanding i henhold til oppfinnelsen ble fremstilt ved anvendelse av fyllmassen i henhold til eksempel 2, med unntagelse av at bare 5 mg alitretinoin var til stede og at 15 mg ytterligere soyabønneolje ble tilsatt i stedet, og sammensetningen for kapselskallet var som følger:

10 Kapselskall:

Forbindelse	mg/kapsel
Svinegelatin	82,0
Sorbitol, flytende, ikke-krystalliserende	16,5*
Glyserol (98-101 %)	22,3
Vann, rensset	13,6**

(* beregnet som tørrstoff, ** beregnet mengde i skall etter tørking)

Blandingene i henhold til eksemplene 2-4 viste seg å være tilstrekkelig stabile i minst 12 måneder ved temperaturer opp til 30°C.

15

Sammenligningseksempel 5 (sats B)

En ytterligere myk gelatinkapselblanding basert på den gamle fyllmasseblending i henhold til sammenligningseksempel 1 ble fremstilt ved anvendelse av kapselskallmaterialet fra eksempel 2.

- 20 Oppløsningstester med blandingene i henhold til eksemplene 2-4 (satser D, C og E) og sammenligningseksempel 5 (sats B) ble utført for prøver lagret ved

40°C/75 % relativ fuktighet (r.t.) for å påskynde påvisningen av mulige forskjeller i oppløsningsprofilene til variantene. Oppløsningskurvene til blandingene i henhold til eksemplene 2-4 er vist i fig. 2, og oppløsningskurven for sammenligningseksempel 5 er vist i fig. 3.

5 Mens oppløsningskurven for sammenligningseksempel 5 ved anvendelse av den gamle fyllmasse oppviste samme dårlige oppløsningsoppgjør som sammenligningseksempel 1, viste oppløsningskurvene for eksemplene 2-4 signifikant forbedrede oppløsningsprofiler. De nye blandinger i henhold til foreliggende oppfinnelse frigjorde drogen nesten fullstendig i løpet av kort tid i den samme oppløsningstest som var oppsatt. Disse resultater kunne reproduseres endog etter 12 måneders lagring under de samme akselererte lagringsbetingelser.

10 Til slutt ble den kjemiske stabilitet for den aktive ingrediens som var oppslemmet i fyllmasseblandingen i henhold til sammenligningseksempel 1, så vel som den fra eksempel 2 testet i et lagringstidsrom på 6 måneder, og mengden av nedbrytningsprodukter (inklusive nedbrytningsprodukter lik 13-cis-retinsyre og hel-trans-retinsyre så vel som uspesifiserte nedbrytningsprodukter) ble bestemt. De sammenlignende resultater av stabilitetstesten er vist i følgende tabell.

Lagringsbetingelser 6 måneder, 40°C/75 % r.t.

	Fyllmasse fra sammenligningseksempel 1	Fyllmasse fra eksempel 2
Total mengde av nedbrytningsprodukter	1,49 %	0,98 %

20

Som det kan ses av denne tabell, kunne den totale mengde av nedbrytningsprodukter bli redusert fra 1,49 % for blandingen i henhold til teknikken stand til 0,98 % for blandingen i henhold til oppfinnelsen.

25 I tillegg ble den samme stabilitetstest som beskrevet ovenfor også utført med fyllmasseblandinger i henhold til sammenligningseksempel 1 og eksempel 2 som inneholdt bare 5 mg av den aktive ingrediens istedenfor 20 mg, sammen med 15 mg ytterligere soyabønneolje (sammenligningseksempel 1) eller 15 mg ytterligere Miglyol® 812 (eksempel 2). I dette tilfelle kunne den totale mengde

nedbrytningsprodukter endog bli redusert fra 2,93 % til 1,64 % (tilsvarende en reduksjon på ca. 50 %).

Denne forbedrede kjemiske stabilitet er et ytterligere gode ved den nye blanding i henhold til foreliggende oppfinnelse.

PATENTKRAV

1. Farmasøytisk blanding for retinoider som omfatter en myk gelatinkapsel fylt med en fyllmasse som omfatter et retinoid som aktiv ingrediens, en naturlig vegetabilsk olje, en delvis hydrogenert naturlig vegetabilsk olje og triglyserider med middels kjede, og hvor fyllmassen i tillegg omfatter en naturlig voks.
5
2. Farmasøytisk blanding som angitt i krav 1, hvor fyllmassen i tillegg omfatter en antioksidant.
10
3. Farmasøytisk blanding som angitt i krav 1 eller 2, hvor den naturlige vegetabilske olje er valgt fra soyabønneolje, maisolje, solsikkeolje, rapsfrøolje, linfrøolje, sesamolje, olivenolje, kokosnøttolje, jordnøttolje, safflorolje, ricinusolje og bomullsfrøolje eller blandinger av to eller flere av disse oljer.
15
4. Farmasøytisk blanding som angitt i hvilket som helst av kravene 1-3, hvor den naturlige vegetabilske olje er soyabønneolje.
5. Farmasøytisk blanding som angitt i hvilke som helst av kravene 1-4, hvor triglyseridene med middels kjede er valgt fra triglyserider av mettede fettsyrer som inneholder 8-10 karbonatomer, spesielt fra triglyserider av kaprilsyre og/eller kaprinsyre.
20
6. Farmasøytisk blanding som angitt i hvilke som helst av kravene 1-5, hvor den naturlige voks er gul voks.
25
7. Farmasøytisk blanding som angitt i hvilke som helst av kravene 2-6, hvor antioksidanten er valgt fra DL- α -tokoferol, butylhydroksytoluen (BHT) og butylhydroksey-anisol (BHA).
30
8. Farmasøytisk blanding som angitt i hvilket som helst av kravene 1-7, hvor kapselskallet omfatter gelatin, én eller flere myknere og vann.

9. Farmasøytisk blanding som angitt i krav 8, hvor mykneren eller myknerne er valgt fra gruppen som består av glyserol, sorbitol, propylenglykol og blandinger av disse komponenter.
- 5 10. Farmasøytisk blanding som angitt i krav 8 eller 9, hvor myknerne omfatter en blanding av glyserol og sorbitol.
11. Farmasøytisk blanding som angitt i hvilke som helst av kravene 8-10, hvor gelatinen er svinegelatin, spesielt fra svinehud.
- 10 12. Farmasøytisk blanding som angitt i hvilke som helst av kravene 1-11, hvor retinoidet er valgt fra gruppen som består av retinol, retinal, retinsyre og derivater derav.
- 15 13. Farmasøytisk blanding som angitt i hvilke som helst av kravene 1-12, hvor retinoidet er 9-cis-retinsyre.
14. Farmasøytisk blanding som angitt i hvilket som helst av kravene 1-13, hvor fyllmassen omfatter ca. 50-80 vekt%, spesielt ca. 60-70 vekt%, av den naturlige vegetabiliske olje, ca. 15-35 vekt%, spesielt ca. 20-30 vekt%, av den hydrogenerte
- 20 naturlige vegetabiliske olje, og ca. 3-20 vekt%, spesielt ca. 6-12 vekt%, av triglyseridene med middels kjede.
15. Farmasøytisk blanding som angitt i hvilket som helst av kravene 1-14, hvor fyllmassen omfatter ca. 1-10 vekt%, spesielt ca. 3-6 vekt%, av den naturlige voks.
- 25 16. Farmasøytisk blanding som angitt i krav 14 eller 15, hvor den naturlige vegetabiliske olje er soyabønneolje.
- 30 17. Farmasøytisk blanding som angitt i krav 15 eller 16, hvor den naturlige voks er gul voks.

1/4

Dosering 20 mg, sats A, 12M, 30°C/60 % r.t.

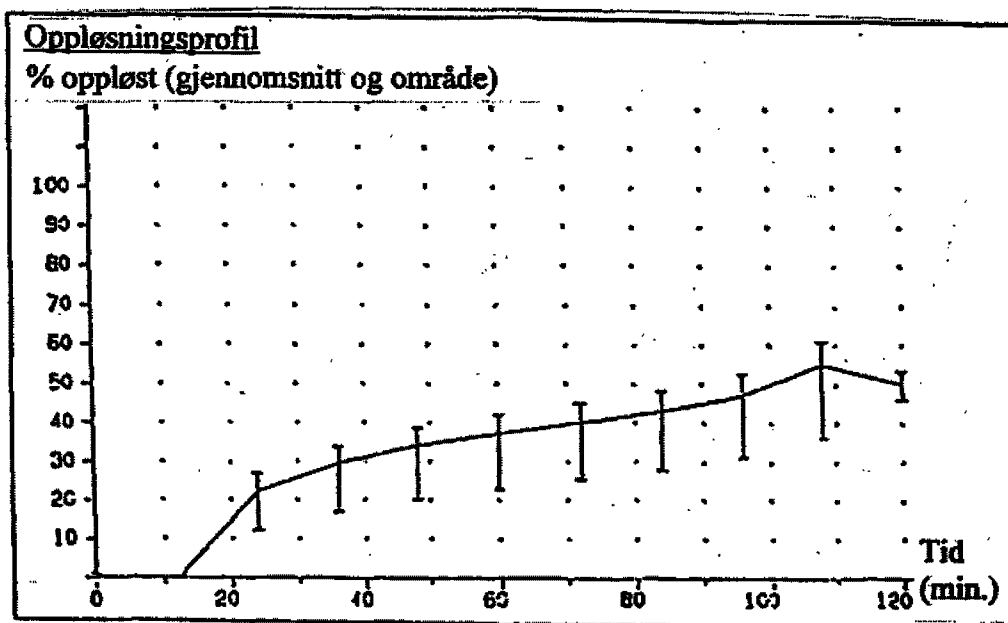


Fig. 1

2/4

Dosering 20 mg, sats D, 9M, 40°C/75 % r.t.

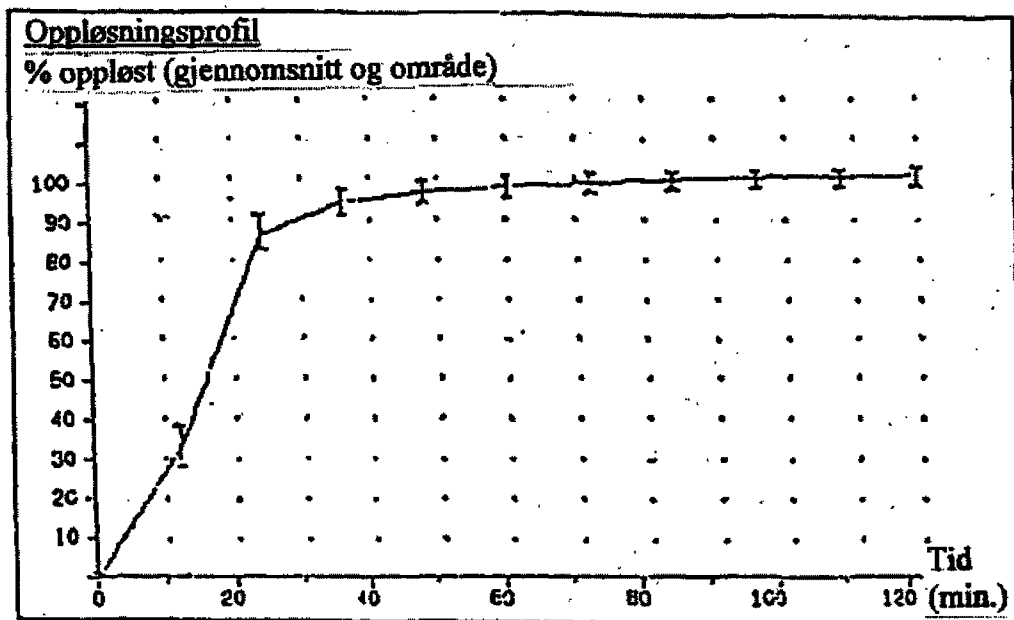


Fig. 2

Dosering 20 mg, sats C, 9M, 40°C/75 % r.t.

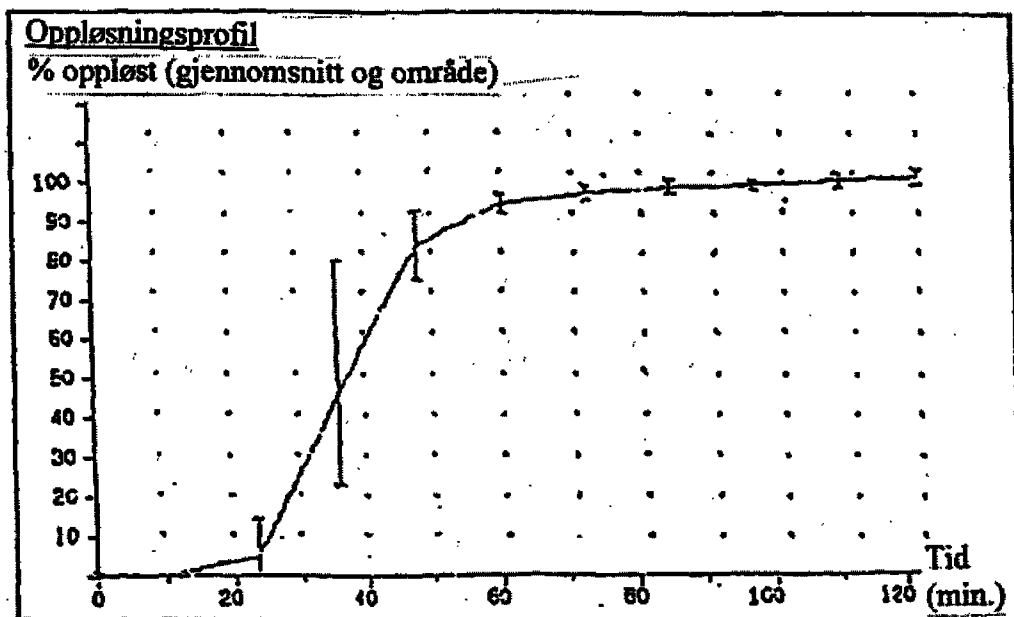


Fig. 2.1

3/4

Dosering 5 mg, sats E, 9M, 40°C/75 % r.t.

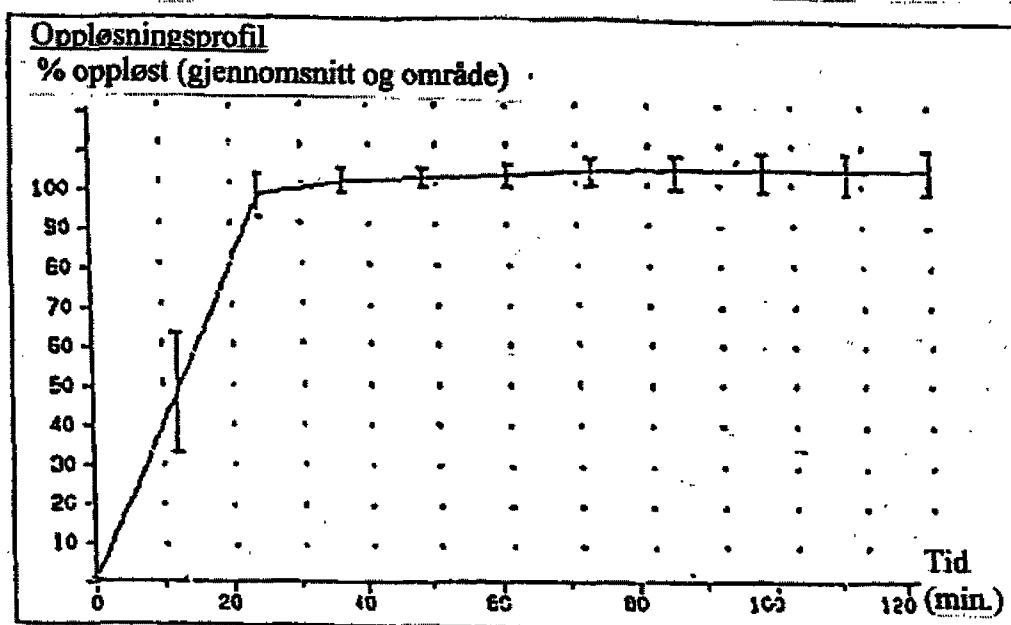


Fig. 2.2

4/4

Dosering 20 mg, sats B, 1M, 40°C/75 % r.t.

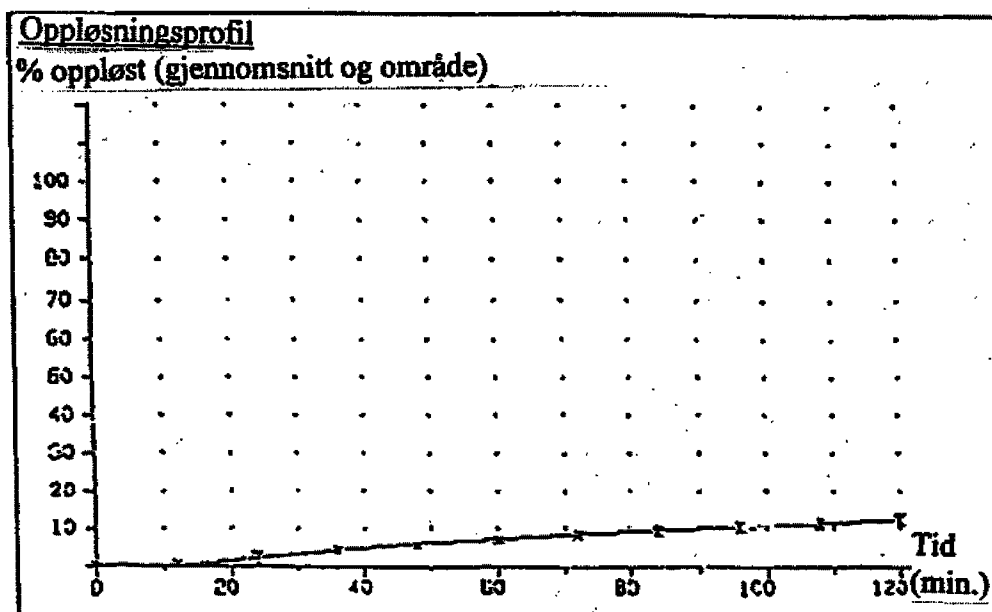


Fig. 3