

(19) Országkód:

**HU**



**MAGYAR  
KÖZTÁRSASÁG**

**ORSZÁGOS  
TALÁLMÁNYI  
HIVATAL**

# SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

**209 436 B**

(21) A bejelentés száma: 681/91  
(22) A bejelentés napja: 1991. 02. 28.  
(30) Elsőbbségi adatok:  
251 110/901990. 03. 01. JP

(51) Int. Cl.<sup>5</sup>

**A 61 K 31/445**

(40) A közzététel napja: 1991. 11. 28.  
(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi  
Közlönyben: 1994. 06. 28. SZKV 94/06

(72) Feltalálók:

Nakanishi, Shigeo, Neyagawa-shi (JP)  
Yamanaka, Iwao, Osaka-shi (JP)

(73) Szabadalmaz:

Fujisawa Pharmaceutical Co. Ltd., Osaka (JP)

(74) Képvisező:

S.B.G. és K. Ügyvédi és Szabadalmi Iroda,  
Budapest

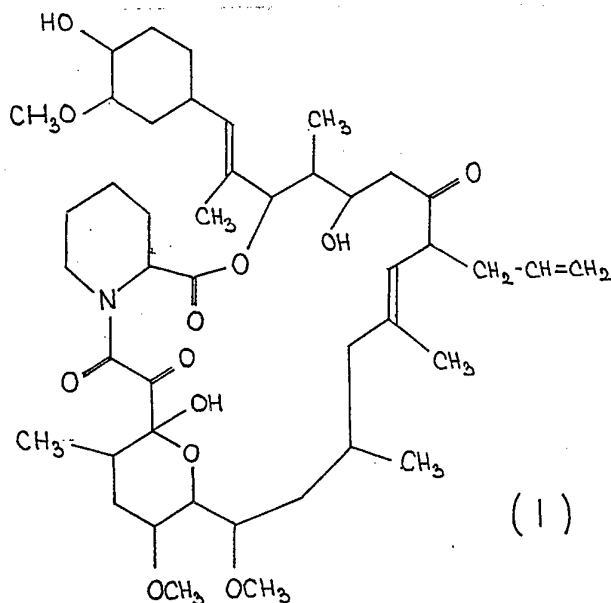
## (54) Eljárás makrolidot tartalmazó gyógyszerészeti oldatok előállítására

(57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás az (I) képletű FK 506 makrolidot tartalmazó új gyógyszerészeti oldatok előállítására.

A találmány szerinti eljárást az jellemzi, hogy a fenti vegyületet és egy gyógyszerészetileg elfogadható

felületaktív szert, előnyösen poli(oxi-etilén)-hidrogénezett ricinusolajat gyógyszerészetileg elfogadható nem vizes 1-3 szénatomos mono- vagy polihidroxi-alkoholban vagy azok polimerjében oldanak.



A leírás terjedelme: 6 oldal (ezen belül 1 lap ábra)

**HU 209 436 B**

A találmány tárgya eljárás új gyógyszerészeti oldatok előállítására, amely az (I) képletű FK506 vegyületet tartalmazza.

Részletesebben, a találmány tárgya eljárás oldat előállítására, amely hosszú ideig tárolva stabil, nem-vizes oldat formában, és hígítható, például fiziológias só-oldattal, glükóz-oldattal, injekciós céljára vízzel, gyümölcslével és hasonlókkal, anélkül, hogy az (I) képletű vegyület csapadékként történő kiválása következne be.

Ennek megfelelően, a találmány tárgya gyógyszerészeti oldat előállítása, amely különféle gyógyszerészeti formában alkalmazható, mint például intravénás injekció, orálisan adagolható folyékony gyógyszer, vagy hasonló formákban használható.

Az (I) képletű vegyület kiemelkedő immunosuppresszív, mikrobaellenes és más gyógyszerészeti hatással rendelkezik, és ismert aktív hatóanyag, amelyet szövetátültetés vagy szervátültetés során kifejlődő rezisztencia kezelésében és megelőzésében, transzplantátum-befogadó szervezet-betegség, különféle autoimmun és fertőzőes betegségek (61-148181/1986 számú japán szabadalom és 0323042 számú európai szabadalmi leírás) kezelésében alkalmaznak. Az (I) képletű vegyületet a fent idézett szabadalmi leírásokban leírt eljárásoknak megfelelően állíthatjuk elő.

Kívánatos, hogy az (I) képletű vegyületet tartalmazó gyógyszerészeti formált alakot állítsanak elő, amely lehet például por, szuszpenzió, gyógyszerészeti oldat. Azonban nehézségekbe ütközik, hogy az (I) általános képletű vegyület stabil gyógyszerészeti oldatát előállítsák, ami nehézzé teszi az (I) képletű vegyület klinikai felhasználásban történő alkalmazását olyan esetekben, amikor gyógyszerészeti oldat alkalmazása szükséges, mint például injekció, orális adagolású folyadék, helyi permet oldat, szemcsepp oldat és hasonló előállítását kívánatos.

A találmány tárgya eljárás az (I) képletű vegyületet tartalmazó gyógyszerészeti oldat előállítására.

Részletesebben, a találmány tárgya eljárás gyógyszerészeti oldat előállítására, amely tiszta vizes oldattal egyenértékű állapotú, és különösen alkalmas intravénás injekció forma előállításában való alkalmazásra.

A találmány szerinti eljárással előállított gyógyszerészeti oldat az (I) képletű hatóanyagot, valamely gyógyszerészeti elfogadható felületaktív anyagot és nem vizes 1-3 szénatomos mono- vagy polihidroxialkoholt vagy azok polimerjét tartalmazza. A leírásban a továbbiakban alkalmazandó „nem vizes oldószer” kifejezés a fenti oldószerekre vonatkozik.

Az (I) képletű találmány szerinti vegyületre vonatkozóan megjegyzendő, hogy az különféle konformerek és sztereoizomerek formájában lehet jelen, mint példá-

ul optikai vagy geometriai izomerpárok formáját képezheti amiatt, hogy a molekulában egynél több aszimmetrikus szénatom és kettőskötés van jelen, ezeket a formákat az (I) képletű vegyületre vonatkozóan a találmány tárgykörébe beleértjük.

A továbbiakban részletesen ismertetjük a találmány szerinti eljárást, különösen arra vonatkozóan, hogy milyen módon történt meg a felületaktív anyag és a nem vizes oldószer kiválasztása a találmány szerinti eljárásban.

Az (I) képletű vegyületből stabil folyadék formájú, folyadék-gyógyszerészeti formált alakot kell létrehozni abból a célból, hogy emberi testbe adagoljuk, és így bejuttassuk az aktív hatóanyag hatásos mennyiségét ember testébe. Ezen túlmenően, speciális felhasználás, mint például intravénás injekció forma előállítása céljából, amely a találmány szerinti eljárás egyik fő célja, olyan tiszta, folyékony gyógyszerészeti formált alakot kell létrehozni, amely hosszú ideig történő tárolás során sem mutat csapadékkiválást.

A fenti szempontok figyelembevételével először az (I) képletű vegyület vízben való oldhatóságát vizsgáltuk.

Az FK 506 vegyület vízben való oldhatósága szobahőmérsékleten legfeljebb 3 µg/ml. Ennek megfelelően felületaktív anyag adagolását határoztuk el, abból a célból, hogy az FK 506 vegyület vízben való oldhatóságát megnöveljük olyan szintre, amely biztosítja az FK 506 vegyület klinikailag hatásos mennyiségének feloldását. Az I. táblázatban bemutatjuk az FK 506 vegyület oldhatóságát különféle körülmények között. Például bemutatjuk az alkalmazott felületaktív anyag fajtáját és koncentrációját, valamint az alkalmazott hőmérséklet-értékeket. Felületaktív anyagként ricinusolaj felületaktív anyagokat, például HCO-10, HCO-40, HCO-60 felületaktív anyagokat alkalmaztunk (márkanév a Nikko Chemicals termékei).

Az I. táblázatban bemutatott eredmények alapján megállapítható, hogy a felületaktív anyag koncentrációját 1,43 tömeg/térfogat% értéken kell tartani (körülbelül 150 mg felületaktív anyag 1 mg FK 506 anyagra számítva) abból a célból, hogy 0,1 mg FK 506 anyagot oldunk 1 ml vízben. Ezt a számítást azon az eredményen alapulva végeztük, hogy 20 °C hőmérsékleten 1 ml 0,5 tömeg/térfogat% HCO-60 vizes oldatban 0,035 mg FK 506 anyag oldódik. Ennek megfelelően, amennyiben 5 mg/ml koncentrációjú vizes FK 506 anyagoldatot kívánunk előállítani, a felületaktív anyag koncentrációja 87 tömeg/térfogat% értékre növekszik, a 20 tömeg/térfogat% HCO-60 oldattal végzett kísérlet eredményei alapján becslülve.

Klinikai alkalmazásban ilyen nagy felületaktív anyag koncentrációt vizes oldatban nem alkalmazhatunk.

I. táblázat

Felületaktív anyag koncentráció (tömeg/térfogat%)	Az alkalmazott felületaktív anyag fajtája és az FK 506 oldhatósága (mg/ml)				
	HCO-40		HCO-60		HCO-60 és HCO-10 4:1 arányú keverék
	20 °C	20 °C	30 °C	20 °C	30 °C
0,1	–	0,005	–	–	–
0,3	–	0,019	–	–	–

Felületaktív anyag koncentráció (tömeg/térfogat%)	Az alkalmazott felületaktív anyag fajtája és az FK 506 oldhatósága (mg/ml)				
	HCO-40	HCO-60		HCO-60 és HCO-10 4:1 arányú keverék	
	20 °C	20 °C	30 °C	20 °C	30 °C
0,5	-	0,035	-	-	-
5	0,40	0,28	0,29	0,26	0,27
10	0,78	0,61	0,57	0,56	0,56
20	1,52	1,15	1,14	1,13	1,14

HCO-60:poli(oxi-etilén)-hidrogénezett ricinusolaj 60  
HCO-40:poli(oxi-etilén)-hidrogénezett ricinusolaj 40  
HCO-10:poli(oxi-etilén)-hidrogénezett ricinusolaj 10.

A II. táblázatban bemutatjuk, hogy az FK 506 anyag hány %-a marad vizes oldatban, amennyiben az FK 506 anyagot nagy mennyiségű felületaktív anyag jelenlétében oldjuk vízben. Az adatokból kitűnik, hogy ilyen elegy esetében a hosszú tárolási időn keresztüli stabilitás nem várható.

II. táblázat

Tárolási körülmények	FK 506 anyag maradó %-a (elegyítési arány)
	FK 506 0,5 mg HCO-60 100 mg foszforsav-puffer (pH=6) 1,0 ml
kezdeti	100,0
3 nap elteltével (40 °C-on)	52,7
3 nap elteltével (80 °C-on)	42,2

A fenti kísérletek eredményéből kitűnik, hogy a felületaktív anyag alkalmazása nem szolgálja eredményesen az FK 506 vegyület vízben való oldásának biztosítását.

A III. táblázatban bemutatjuk az FK 506 anyag különböző nem-vizes oldószerekben, mint polietilén-glikol 400, etanol és propilén-glikol oldószerekben való oldhatóságát. Az adatokból kitűnik, hogy az FK 506 anyag a vizsgált oldószerekben 40 mg/ml-nél nagyobb koncentrációban oldható.

III. táblázat

Oldószer	Oldhatóság (szobahőmérsékleten)
etanol	>300
polietilén-glikol 400	>40
propilén-glikol	>40

IV. táblázat

FK 506 koncentráció (mg/ml)	Fiziológiás sóoldattal végzett hígítás foka (x-szoros)	Idő, amíg az oldat opálissá válik az FK 506 kristályosodás miatt (nap)						
		Alkalmazott felületaktív anyag típusa/az etanol aránya a felületaktív anyagra vonatkoztatva						
		HCO-60			Cremophor <sup>®</sup> EL		HCO-40	
		35/65	60/40	80/20	35/65	80/20	40/60	80/20
5	2	≥7	≥7	≥7	≥7	≥7	≥7	≥7
	100	≥7	≥7	≥7	≥7	≥7	≥7	≥7

- 15 (mg/ml)
- Amennyiben nem-vizes oldószert adagolunk az ember érendszerébe, ezt az adagolás során rendszerint vizes oldószerekkel, mint például fiziológiás sóoldattal hígítjuk, mivel a nem-vizes oldószerek haemolysist okozna. Ennélfogva az alábbi 1-es és 2-es összetételű nem-vizes oldatokat (1 ml) 100 ml fiziológiás sóoldattal hígítottuk és azt találtuk, hogy a nem-vizes oldat a hígítás során azonnal opálissá változik és a kevert elegyből finom, kristályos FK 506 anyag válik ki.
- 20 (1. keverék)  
FK 506 10 mg  
etanol 1 ml térfogatig kiegészítő mennyiség.
- 25 (2. keverék)  
FK 506 10 mg  
propilén-glikol 1 ml térfogatig kiegészítő mennyiség.
- 30 A fenti eredmények alapján megvizsgáltuk, hogy milyen hatást eredményez a nem-vizes oldószerek és a felületaktív anyag együttes alkalmazása.
- 35 3. keverék kísérleti oldatát (1 ml) állítottuk elő, amely FK 506 anyagot, felületaktív anyagot és nem-vizes oldószert tartalmazott. Ezt az elegyet 100 ml fiziológiás sóoldattal hígítottuk és azt tapasztaltuk, hogy a keverék továbbra is tiszta oldat marad.
- 40 (3. keverék)  
FK 506 10 mg  
HCO-60 100 mg  
etanol 1 ml térfogatra kiegészítő mennyiség.
- 45 Ezt követően etanol oldószerek alkalmazásával számos tiszta oldatot képező keveréket állítottunk elő az FK 506 anyag koncentrációját, a felületaktív anyag fajtáját és koncentrációját, valamint a fiziológiás só-oldat mennyiségét változtatva és megvizsgáltuk, hogy milyen mértékben változik az oldat tisztasága és kristály-kiválás tapasztalható-e különféle mértékű hígítás mellett. Az eredményeket a IV. táblázatban adjuk meg.
- 50

FK 506 koncentráció (mg/ml)	Fiziológiás sóoldattal végzett hígítás foka (x-szoros)	Idő, amíg az oldat opálissá válik az FK 506 kristályosodás miatt (nap)						
		Alkalmazott felületaktív anyag típusa/az etanol aránya a felületaktív anyagra vonatkoztatva						
		HCO-60			Cremophor <sup>®</sup> EL		HCO-40	
		35/65	60/40	80/20	35/65	80/20	40/60	80/20
10	2	≥7	≥7	≥7	≥7	≥7	≥7	≥7
	100	≥7	≥7	≥7	≥7	≥7	≥7	≥7
25	2	≥7	≥7	≥7	≥7	≥7	≥7	≥7
	100	≥7	≥1	≥7	≥7	≥1	≥7	≥1
50	2	≥7	≥7	≥7	≥7	≥1	≥7	≥1

Cremophor<sup>®</sup> E1: márkanév, BASF terméke [poli(oxi-etilén)-ricinusolaj 35]

A IV. táblázatban bemutatott eredményekből kitűnik, hogy az FK 506 vegyület tiszta gyógyszerészeti oldatát állíthatjuk elő, amelyben fiziológiás sóoldat segítségével végzett hígítás során nem történik FK 506 vegyület kiválás úgy, hogy szabályozzuk az FK 506 vegyület, a felületaktív anyag és a nem-vizes oldószer alkalmazott arányát az alkalmazott felületaktív anyag minőségétől függően, azzal a feltétellel, hogy az FK 506 vegyület koncentrációja kevesebb, mint 50 mg/ml.

Végül megvizsgáltuk, hogy az FK 506 anyag milyen mennyisége marad a nem-vizes oldószerben tárolás során abban az esetben, ha az az oldószer FK 506 és felületaktív anyagot tartalmaz. A vizsgált oldatban az FK 506 anyagot tartalmazó nem-vizes oldatot is készítettünk. A kísérletek eredményeit az V. táblázatban mutatjuk be.

V. táblázat

Tárolási körülmények	Maradó FK 506 (%) (keverék) FK 506 5 mg HCO-60 400 mg etanol 1 ml térfogatra kiegészítő mennyiség	
Kezdeti	100	
80 °C	1 nap	95,2
	3 nap	90,4
	5 nap	86,4
	10 nap	78,6
60 °C	17 nap	68,0
	5 nap	96,4
	10 nap	95,1
40 °C	17 nap	92,4
	1 hónap	88,0
40 °C	1 hónap	96,7
	3 hónap	96,6
	18 hónap	84,6

Az V. táblázat eredményeiből kitűnik, hogy a tárolás stabilitási jellemzői alapján a HCO-60 felületaktív anyag előnyös.

A kísérletek eredményeiből kitűnik, hogy az FK

15 506 vegyület oldhatósága vízben viszonylag alacsony és ez nem javítható felületaktív anyag alkalmazásával, valamint a tárolás stabilitása különösen szobahőmérsékleten viszonylag rossz, és várhatóan csak fagyasztott állapotban tárolható stabilan az oldat hosszabb időtartamon keresztül.

20 Ugyanakkor azt találtuk, hogy az FK 506 vegyület jól oldódik nem-vizes oldószerben. Azonban, amennyiben ezt az oldatot fiziológiás sóoldattal hígítjuk abból a célból, hogy a nem-vizes oldószer haemolysis kiváltó hatását csökkentjük, az FK 506 vegyület kicsapódik az oldatból. A csapadékképződés alkalmatlanná teszi a készítmény klinikailag történő felhasználását.

25 Amennyiben egyidőben nem-vizes oldószert és felületaktív anyagot alkalmazunk megállapítható, hogy az FK 506 jól oldható, és hosszú időn történő tárolás során nem lép fel kicsapódási probléma, valamint nem képződik csapadék, amennyiben ezt az oldatot fiziológiás sóoldattal hígítjuk.

30 Amennyiben egyidőben nem-vizes oldószert és felületaktív anyagot alkalmazunk megállapítható, hogy az FK 506 jól oldható, és hosszú időn történő tárolás során nem lép fel kicsapódási probléma, valamint nem képződik csapadék, amennyiben ezt az oldatot fiziológiás sóoldattal hígítjuk.

35 A találmány szerinti eljárásban bármely nem-vizes 1–3 szénatomos mono- vagy polihidroxi-alkohol vagy azok polimerje alkalmazható, amely hatásos mennyiségű (I) képletű vegyületet képes feloldani, és klinikai alkalmazásban elfogadható. A nem-vizes oldószert önmagában vagy keverék formájában alkalmazhatjuk.

40 Alkalmazható nem-vizes oldószer például az etanol, a propilén-glikol, a glicerin, a polietilén-glikol (például PEG 400, PEG 300, PEG 200) vagy az oldhatóság és viszkozitás figyelembevételével ezek keveréke, és legelőnyösebben alkalmazható oldószer az etanol. Az alkalmazható felületaktív anyagok például a hosszú időn át történő stabil tárolást figyelembevéve, a ricinusolaj felületaktív anyagok és előnyösen alkalmazható ilyen felületaktív anyag a HCO (polioxi-etilén-keményített olaj), valamint legelőnyösebben alkalmazható ilyen felületaktív anyagok a HCO-60, HCO-50 és hasonlók.

45 A fenti felületaktív anyagokon kívül más felületaktív anyagok, mint például polioxi-etilén-szorbitán zsírsavészter-származék (például Polysorbate 80 stb.), glicerin zsírsavészter-származékok (például glicerin monokaprilát stb.), polietilén-glikol zsírsavészter-származékok (például polioxi-etilén 40 monosztearát stb.) és hasonlók is alkalmazhatók.

50 Az (I) képletű vegyület koncentrációját a nem-vizes oldószer és felületaktív anyag fajtájának és koncentrációjának, ezek alkalmazott arányának, a fiziológiás só-

oldattal való hígítás utáni stabilitásnak és a tárolási stabilitásnak figyelembevételével állapíthatjuk meg. Alkalmos meghatározott koncentráció általában a 0,1–50 mg/ml, előnyösebben az 1–20 mg/ml koncentráció.

Az alkalmazott felületaktív anyag mennyiségére vonatkoztatva megjegyzendő, hogy ez kevesebb, mint a számított érték. Az I. táblázatban bemutatott kísérleti eredmények alapján számítva kb. 150 mg felületaktív anyagra volna szükség ahhoz, hogy hígítás után telített, vizes oldatot nyerjünk, amely 1 mg FK 506 vegyületet tartalmaz. Azonban, ha a találmány szerinti eljárás alapján az FK 506 vegyületet nem-vizes oldószeres-felületaktív anyag oldatát vízzel hígítjuk, és így stabil túltelített állapotot hozunk létre, a felületaktív anyag szükséges mennyisége kisebb, mint a számított érték. A specifikus hatás, azaz a túltelített oldatból való lassú kristálykiválási sebesség az FK 506 vegyület jellemzőiből következik. Az alkalmazott felületaktív anyagmennyiség az FK 506 vegyületmennyiségre vonatkoztatva 1–100 mg/l mg, előnyösen 30–60 mg/l mg, amely alkalmas arra, hogy megakadályozza a klinikai alkalmazás során végzett hígítás alatt a csapadék-kiválást.

A találmány szerinti eljárással előállított gyógyszerészeti alak továbbá kívánt esetben más adalékanyagokat, mint például stabilizálószereket, fájdalomcsillapító szereket és hasonlókat is tartalmazhat.

A találmány szerinti eljárással előállított gyógyszerészeti oldat hosszú tárolás során stabil, és hígítás során nem történik kristálykiválás. Ennélfogva alkalmas különféle gyógyszerészeti formált alakban, mint például intravénás injekció, szemcseppentő oldat, orrcseppentő oldat, bél-injekció, percután-kenet, helyi permetező oldat, orális adagolású forma (például szirup) és hasonló formában történő alkalmazásra.

A találmány szerinti eljárást az alábbi példakon részletesen bemutatjuk.

#### Példa

##### 1. keverék

FK 506 10 mg

HCO-60 400 mg

etanol 1 ml térfogatra kiegészítő mennyiség

A fenti alkotóelemeket tartalmazó oldatot a FK 506 és HCO-60 anyagot etanolban szokásos eljárással történő oldásával állítjuk elő.

Az 1. keverékhez hasonlóan az alábbi oldatokat állítjuk elő:

##### 2. keverék

FK 506 5 mg

HCO-40 200 mg

PEG 400 1 ml térfogatra kiegészítő mennyiség

##### 3. keverék

FK 506 2 mg

poliszorbát 80 50 mg

propilén-glikol 1 ml térfogatra kiegészítő mennyiség.

##### 4. keverék

FK 506 2 mg

poliszorbát 80 10 mg

glicerín 0,5 ml

etanol 1 ml térfogatra kiegészítő mennyiség

##### 5. keverék

FK 506 2 mg

HCO-60 20 mg

propilén-glikol 1 ml térfogatra kiegészítő mennyiség

##### 6. keverék

FK 506 1 mg

polioxi-etilén

(40) monosztearát 20 mg

propilén-glikol 1 ml térfogatra kiegészítő mennyiség

##### 7. keverék

FK 506 10 mg

HCO-60 400 mg

etanol 1 ml térfogatra kiegészítő mennyiség

##### 8. keverék

15 FK 506 5 mg

HCO-60 400 mg

etanol 1 ml térfogatra kiegészítő mennyiség

##### 9. keverék

FK 506 25 mg

20 HCO-60 400 mg

etanol 1 ml térfogatra kiegészítő mennyiség

##### 10. keverék

FK 506 2 mg

HCO-60 10 mg

25 glicerín 0,5 ml

etanol 1 ml térfogatra kiegészítő mennyiség

A találmány szerinti eljárással előállított FK 506 vegyületet tartalmazó nem-vizes gyógyszerészeti oldat hosszú időn keresztül történő tárolás során stabil, és nem történik csapadék-kiválás, amennyiben ezt fiziológiás sóoldattal injekcióra alkalmas glükóz oldattal, vízzel, gyümölcslével, tejjel vagy hasonló anyagokkal hígítjuk klinikai alkalmazás céljára. Ennek megfelelően a találmány szerinti eljárással előállított gyógyszerészeti oldat különféle gyógyszerészeti formákban alkalmazható, mint például intravénás injekció, orális adagolású formált alak és hasonló előállítására alkalmas, és így lehetővé teszi az FK 506 vegyület klinikai alkalmazását olyan esetekben, amikor ennek immunoszuppresszív hatását kívánatos kifejteni. A találmány szerinti nem-vizes gyógyszerészeti oldat legelőnyösebb gyógyszerészeti alkalmazása az intravénás injekció előállítása, amelyet fiziológiás sóoldattal történő hígítással végzünk.

#### SZABADALMI IGÉNYPONTOK

50 1. Eljárás az (I) képletű FK 506 makrolidot tartalmazó gyógyszerészeti oldatok előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a fenti vegyületet és egy gyógyászatilag elfogadható felületaktív szert, előnyösen poli(oxi-etilén)-hidrogénezett ricinusolajat, gyógyászatilag elfogadható nem-vizes 1–3 szénatomos mono- vagy poli-hidroxi-alkoholban vagy azok polimerjében oldunk.

55 2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy az (I) képletű vegyületet és a gyógyszerészetileg elfogadható felületaktív anyagot 1:1–1:100 tömegarányban alkalmazzuk.

3. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy gyógyszerészetileg elfogadható alkoholként etanolt alkalmazunk.

4. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy gyógyszerészetileg elfogadható alkoholként propilén-glikolt alkalmazunk.

5. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy gyógyszerészetileg elfogadható alkoholként glicerint alkalmazunk.

6. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy gyógyszerészetileg elfogadható nem-vizes oldószerként polietilén-glikolt alkalmazunk.

