

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **045160**

(13) **B1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2023.10.31

(51) Int. Cl. *A61K 9/20* (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)

(21) Номер заявки
202193065

(22) Дата подачи заявки
2020.05.08

(54) **ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ, СОДЕРЖАЩАЯ АКСИТИНИБ**

(31) **19173671.9**

(56) CZ-A3-2018150
US-A1-2014248347

(32) **2019.05.09**

(33) **EP**

(43) **2022.03.02**

(86) **PCT/EP2020/062840**

(87) **WO 2020/225413 2020.11.12**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
СИНТОН Б.В. (NL)

(72) Изобретатель:
**Гаго Гильян Мануэль, Кумар Рохит,
Альварес Фернандес Лисардо (ES)**

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(57) Изобретение относится к таблеточной композиции с немедленным высвобождением, содержащей форму IV акситиниба, характеризующуюся порошковой рентгенограммой, содержащей пики при около 8,9, 12,0, 14,6, 15,2, 15,7, 17,8, 19,1, 20,6, 21,6, 23,2, 24,2, 24,9, 26,1 и 27,5±0,1° 2θ, при измерении с использованием Cu Kα1-излучения, и один или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ, причем композиция демонстрирует скорость растворения от 40 до 70% в течение 30 мин при испытании в 900 мл 0,01 н соляной кислоты при pH 2,0 и температуре 37°C, 75 об/мин в аппарате II согласно USP.

045160

B1

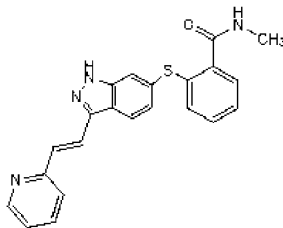
045160
B1

Область изобретения

Настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции в виде таблетки с немедленным высвобождением активного вещества, содержащей акситиниб формы IV.

Уровень техники

Акситиниб или N-метил-2-({3-[(E)-2-пиридин-2-илэтенил]-1H-индазол-6-ил}сульфанил)бензамид формулы



является ингибитором нескольких тирозинкиназ, участвующих в ангиогенезе, в частности тирозинкиназ VEGFR.

Акситиниб продемонстрировал клиническую активность как отдельно, так и в сочетании с другими химиотерапевтическими средствами при некоторых типах опухолей, включая немелкоклеточный рак легкого (NSCLC), метастатическую почечно-клеточную карциному (mRCC), метастатический рак молочной железы, рак поджелудочной железы и рак щитовидной железы, однако клинические исследования продолжаются.

Акситиниб продается компанией Pfizer под торговой маркой Inlyta® и описан в WO 2001002369. Также описаны фармацевтические композиции, содержащие акситиниб (например, WO 2013046133). Inlyta® предоставляется в виде таблеток с немедленным высвобождением активного вещества, покрытых пленочной оболочкой, с различной концентрацией (1, 3, 5 и 7 мг). Также были описаны несколько кристаллических форм акситиниба, характеризующихся различной стабильностью и растворимостью (например, WO 2006048751, WO 2008122858).

В процессе разработки композиции формы IV акситиниба было обнаружено, что биоэквивалентность продаваемому продукту Inlyta® представляет нехарактерные трудности. Хотя прототип, содержащий форму IV акситиниба, показал профиль растворения, аналогичный Inlyta®, при использовании метода растворения, рекомендуемого Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA), этот прототип показал более высокую биодоступность, чем Inlyta® in vivo и, соответственно, не имел биоэквивалентности в отношении Inlyta®.

Следовательно, было бы желательно иметь композицию в виде таблетки, содержащую форму IV акситиниба, которая является стабильной, подходящей для производства в промышленных масштабах, демонстрирует достаточное растворение и является биоэквивалентной в отношении Inlyta®.

Краткое описание настоящего изобретения

Настоящее изобретение основано на обнаружении того факта, что композиция в виде таблетки с немедленным высвобождением, содержащая форму IV акситиниба, является биоэквивалентной в отношении Inlyta®, когда она демонстрирует скорость растворения от 40 до 70% в течение 30 мин при испытании в 900 мл 0,01н соляной кислоты при pH 2,0 и температуре 37°C, 75 об/мин в аппарате II, одобренном фармакопеей США (USP).

Соответственно, настоящее изобретение обеспечивает композицию в виде таблетки с немедленным высвобождением, содержащую форму IV акситиниба, характеризующуюся порошковой рентгенограммой, включающей пики примерно при 8,9, 12,0, 14,6, 15,2, 15,7, 17,8, 19,1, 20,6, 21,6, 23,2, 24,2, 24,9, 26,1 и 27,5±0,1° 2θ при измерении с использованием Cu Kα1-излучения и одного или более фармацевтически приемлемых наполнителей, при этом композиция демонстрирует скорость растворения от 40 до 70% в течение 30 мин при испытании в 900 мл 0,01 н соляной кислоты при pH 2,0 и 37°C, 75 об/мин в аппарате II, одобренном USP.

Краткое описание чертежей

На фиг. 1 представлена полная порошковая рентгенограмма формы IV акситиниба. Условия измерения см. в параграфе примеры.

На фиг. 2 показана блок-схема проведения процесса влажной грануляции, применяемого для получения таблеток примера 1.

Подробное описание настоящего изобретения

Настоящее изобретение относится к композиции в виде таблетки с немедленным высвобождением, содержащей форму IV акситиниба, характеризующуюся порошковой рентгенограммой, содержащей пики примерно при 8,9, 12,0, 14,6, 15,2, 15,7, 17,8, 19,1, 20,6, 21,6, 23,2, 24,2, 24,9, 26,1 и 27,5±0,1° 2θ при измерении с использованием Cu Kα1-излучения и одного или более фармацевтически приемлемых наполнителей, при этом композиция демонстрирует скорость растворения от 40 до 70% в течение 30 мин при испытании в 900 мл 0,01 н соляной кислоты при pH 2,0 и 37°C, 75 об/мин в аппарате II, одобренном

USP.

Акситиниб является соединением класса II в соответствии с биофармацевтической системой классификации (BCS), поэтому он обладает низкой растворимостью; он хорошо растворяется только в желудке при pH, составляющем 1,7. Inlyta® содержит кристаллическую форму XLI акситиниба (см. экспертный отчет Комитета по лекарственным средствам для медицинского применения (СНМР) Европейского агентства по лекарственным средствам). Форма XLI является наиболее термодинамически стабильной полиморфной формой.

Другие формы акситиниба были описаны в предшествующем уровне техники. Таблетка с немедленным высвобождением по настоящему изобретению содержит форму IV акситиниба, которая является менее фотостабильной по сравнению с кристаллической формой XLI акситиниба, но демонстрирует в 2-3 раза более высокую растворимость в воде.

Порошковая рентгенограмма акситиниба формы IV показана на фиг. 1. Порошковая рентгенограмма включает пики при около 8,9, 12,0, 14,6, 15,2, 15,7, 17,8, 19,1, 20,6, 21,6, 23,2, 24,2, 24,9, 26,1 и $27,5 \pm 0,1^\circ 2\theta$ при измерении с использованием Cu K α 1-излучения. Порошковая рентгенограмма формы IV акситиниба может дополнительно содержать характерные пики при следующих 2 тета ($\pm 0,1$) углах: 9,5, 14,9, 16,5, 17,3, 19,3, 20,3, 24,6 и 26,4, измеренных с использованием Cu K α 1-излучения.

Известно, что различные полиморфные формы оказывают влияние на стабильность, растворение и биоэквивалентность лекарственного препарата, но при использовании формы IV акситиниба для получения композиции в виде таблетки с немедленным высвобождением возникают проблемы, вероятно, вследствие более высокой растворимости формы IV акситиниба по сравнению с формой XLI. В частности, прототип, содержащий форму IV акситиниба, показал профиль растворения, аналогичный Inlyta®, с использованием метода растворения, описанного в базе данных FDA (аппарат II, одобренный USP (лопасти), 75 об/мин, 900 мл 0,01N HCl), но вместе с тем показал значительно более высокую биодоступность и отсутствие биоэквивалентности Inlyta®.

Авторы настоящего изобретения неожиданно обнаружили, что композиция в виде таблетки с немедленным высвобождением, содержащая форму IV акситиниба и один или более фармацевтически приемлемых наполнителей, демонстрируя скорость растворения от 40 до 70%, предпочтительно скорость растворения составляет от 45 до 65% в течение 30 мин при испытании в 900 мл 0,01 N соляной кислоты при pH 2,0 и 37°C, 75 об/мин в аппарате II, одобренном USP, является биоэквивалентной Inlyta®.

Композиция в виде таблетки по настоящему изобретению является высоко стабильной и, даже после хранения при повышенной температуре или повышенной относительной влажности, не показывает превращения формы IV акситиниба в форму XLI акситиниба или в любую другую кристаллическую форму акситиниба или увеличения примесей.

Композиция в виде таблетки по настоящему изобретению представляет собой композицию в виде таблетки с немедленным высвобождением. Используемый в настоящем документе термин "таблетка с немедленным высвобождением" относится к таблетке, которая быстро распадается (в течение 30 мин, предпочтительно в течение 5 мин) и растворяется с высвобождением лекарственного средства.

В настоящем изобретении скорость растворения выше 70% вызывает *in vivo* более высокую C_{max} и более высокие значения AUC_t таблетки, содержащей форму IV акситиниба, по сравнению с C_{max} и AUC_t Inlyta®.

Используемый в настоящем документе термин " C_{max} " относится к максимальной концентрации в плазме, которую лекарственное средство достигает после того, как лекарство было введено, при этом термин " AUC_t " относится к площади под кривой зависимости концентрации в плазме от времени, определяемую от момента введения до концентрации в момент времени t .

Скорость растворения в диапазоне от 40 до 70% позволяет получить значения C_{max} и AUC_t таблетки с немедленным высвобождением, содержащей форму IV акситиниба, аналогичную C_{max} и AUC_t Inlyta®.

Типично, растворение лекарственных средств определяется методами растворения, известными специалисту в данной области. Способ растворения, используемый в настоящем изобретении, включает растворение лекарственного продукта акситиниба при температуре 37°C в 900 мл 0,01 N соляной кислоты, имеющей pH 2,0, и перемешивание с использованием лопастного аппарата II, одобренного USP, и скоростью вращения 75 об/мин.

Типично, общая масса таблетки (без покрытия) по изобретению составляет от 50 до 900 мг, предпочтительно от 90 до 800 мг, даже более предпочтительно, от 100, 300, 500 или 700 мг.

Композиция в виде таблетки по настоящему изобретению содержит акситиниб в количестве от 0,5 до 5% по массе относительно общей массы таблетки без покрытия.

Следовательно, хотя содержание формы IV акситиниба в композиции в виде таблетки по настоящему изобретению незначительно, использование акситиниба в полиморфной форме IV имело большое влияние на биодоступность таблетки с немедленным высвобождением.

Композиция в виде таблетки по изобретению может содержать дополнительные фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества. Вспомогательные вещества, используемые в соответствии с настоящим изобретением, хорошо известны и представляют собой вспомогательные вещества, которые

обычно используются специалистом в данной области. Фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества могут быть выбраны из одного или более наполнителей, связующих, разрыхлителей, скользящих веществ или смазывающих веществ. Вспомогательные вещества оптимизируют сочетание свойств формы IV акситиниба в лекарственных формах с немедленным высвобождением, не взаимодействуя с формой IV акситиниба.

Наполнитель, используемый в соответствии с настоящим изобретением, может быть любым наполнителем, известным специалисту в данной области техники. Обычно наполнитель, используемый в соответствии с настоящим изобретением, представляет собой лактозу, сахарозу, карбонат кальция, маннит, целлюлозу, мальтозу, сорбит, крахмал или их смесь. Предпочтительно представляет собой моногидрат лактозы.

Связующее, используемое в соответствии с настоящим изобретением, может быть любым связующим, известным рядовому специалисту в данной области. Подходящим связующим является микрокристаллическая целлюлоза (МСС), карбоксиметилцеллюлоза натрия, поливинилпирролидон (PVP), коповидон, сополимер поливинилпирролидона и винилацетата (PVP/VA), гидроксипропилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, этилцеллюлоза, гипромеллоза или их смесь. Микрокристаллическая целлюлоза является особенно предпочтительным связующим.

Необязательно может быть использован разрыхлитель. Разрыхлитель может быть любым разрыхлителем, известным рядовому специалисту в данной области. Подходящим разрыхлителем для использования в соответствии с настоящим изобретением является кроскармеллоза натрия, кросповидон, гидроксипропилцеллюлоза с низкой степенью замещения, натрия крахмалгликолят или их смесь. Кроскармеллоза натрия является особенно предпочтительным разрыхлителем. Разрыхлитель может быть размещен внутригранулярно или внегранулярно, в предпочтительном варианте осуществления по изобретению содержит разрыхлитель внегранулярно.

Необязательно вещество, способствующее скольжению, может быть использовано в соответствии с настоящим изобретением. Вещество, способствующее скольжению, может быть любым веществом, способствующим скольжению, известным специалисту в данной области техники. Коллоидный диоксид кремния является особенно предпочтительным веществом, способствующим скольжению.

Смазывающее вещество, используемое в соответствии с настоящим изобретением, может представлять собой любое смазывающее вещество, известное рядовому специалисту в данной области техники. Стеарат магния является особенно предпочтительным смазывающим веществом.

Предпочтительно композиция в виде таблетки по настоящему изобретению содержит

Внутригранулярно:

0,5-5% формы IV акситиниба,

25-35% по массе одного или более наполнителей, предпочтительно лактозы,

20-30% по массе одного или более связующих, предпочтительно МСС;

Внегранулярно:

30-50% по массе одного или более связующих, предпочтительно МСС,

0,1-10% по массе одного или более разрыхлителей, предпочтительно кроскармеллозы натрия,

0,1-10% по массе одного или более смазывающих веществ, предпочтительно стеарата магния,

где все указанные процентные количества представлены относительно общей массы таблетки без покрытия.

Авторы изобретения обнаружили, что, для этого конкретного варианта осуществления, внутригранулярное отсутствие разрыхлителя способствует снижению C_{max} и AUC_t композиции в виде таблетки с немедленным высвобождением, содержащей форму IV акситиниба, способствуя биоэквивалентности Inlyta®.

Композиция в виде таблетки с немедленным высвобождением по настоящему изобретению получена способом влажной грануляции, включающим внутригранулярную фазу и внегранулярную фазу. Используемый процесс является надежным и эффективным с точки зрения затрат. Процесс влажной грануляции выполняется с растворителем для грануляции (увлажняющее вещество), выбранным из группы, состоящей из воды, ацетона, этанола, изопропанола или их смеси. Обычно в качестве увлажняющего вещества используется вода, которая имеет преимущество в том, что с ней безопаснее работать. Влажная масса, полученная при добавлении жидкости к порошковой смеси, гранулируется и сушится.

Процесс грануляции может представлять собой процесс влажной грануляции с низким усилием сдвига, процесс влажной грануляции с высоким усилием сдвига или грануляция в псевдоожженном слое. Предпочтительно процесс грануляции представляет собой влажную грануляцию с высоким усилием сдвига.

Внутригранулярная фаза включает форму IV акситиниба и одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ и выполняет функцию улучшения свойств текучести и равномерного распределения формы IV акситиниба в композиции. Кроме того, в настоящем изобретении, внутригранулярная фаза также выполняет функцию модулирования профилей растворения композиции в виде таблетки, содержащей форму IV акситиниба, при получении путем влажной грануляции.

Типично, функция внегранулярной фазы заключается в улучшении характеристик прессуемости

конечной смеси. В настоящем изобретении внегранулярная фаза не включает форму IV акситиниба.

Таблетки необязательно могут быть дополнительно покрыты пленочной оболочкой. Покрытие служит в основном для косметических целей. Покрытие может быть выбрано из одного или более подходящих материалов покрытия, известных в данной области техники.

Покрытие может быть выполнено путем нанесения одного или более пленкообразующих полимеров с другими фармацевтически инертными вспомогательными веществами или без них в виде раствора/суспензии. Покрытие наносят любым обычно используемым способом нанесения покрытия, хорошо известным в данной области техники, таким как нанесение покрытия распылением в обычно используемой машине для нанесения таблеточного покрытия или в устройстве для обработки в псевдооживленном слое или нанесение покрытия методом погружения.

Композиция в виде таблетки по настоящему изобретению упакована в первичный упаковочный материал, например, блистеры. Композиция в виде таблетки по настоящему изобретению предпочтительно упакована в блистеры из ПВХ/ПЭ/ПВДХ (триплекс) или алюминия.

В одном из вариантов осуществления изобретения внутригранулярная фаза включает акситиниб, наполнитель и связующее.

Акситиниб присутствует в количестве от 0,5 до 5%, более предпочтительно от 0,5 до 3%, наиболее предпочтительно от 0,5 до 1,5% по массе относительно общей массы таблетки без покрытия, наполнитель присутствует в количестве от 16 до 42%, более предпочтительно от 21 до 37% по массе относительно общей массы таблетки без покрытия, и связующее присутствует в количестве от 0,5 до 38%, более предпочтительно от 0,5 до 33%, даже более предпочтительно от 15 до 25% по массе относительно общей массы таблетки без покрытия.

В предпочтительном варианте осуществления изобретения внутригранулярная фаза включает форму IV акситиниба в количестве от 0,5 до 5%, более предпочтительно от 0,5 до 3%, наиболее предпочтительно от 0,5 до 1,5% по массе относительно общей массы таблетки без покрытия, моногидрат лактозы в количестве от 16 до 42%, более предпочтительно от 21 до 37% по массе относительно общей массы таблетки без покрытия, а также микрокристаллическую целлюлозу в количестве от 0,5 до 38%, более предпочтительно от 0,5 до 33%, еще более предпочтительно 15 до 25 по массе относительно общей массы таблетки без покрытия.

Внегранулярная фаза композиции в виде таблетки с немедленным высвобождением по изобретению включает одно или более фармацевтических вспомогательных веществ. Вспомогательные вещества, используемые в соответствии с настоящим изобретением, хорошо известны и представляют собой вспомогательные вещества, которые обычно используются специалистом в данной области. Фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества могут быть выбраны из связующих, разрыхлителей и смазывающего вещества. В предпочтительном варианте осуществления изобретения внутригранулярная фаза содержит 30-50% по массе одного или более связующих, предпочтительно МСС, 0,1-10% по массе одного или более разрыхлителей, предпочтительно кроскармеллозы натрия, и 0,1-10% по массе одного или более смазывающих веществ, предпочтительно стеарата магния, причем все процентные количества веществ по массе представлены относительно общей массы таблетки без покрытия.

Настоящее изобретение иллюстрируется следующими примерами.

Примеры

Полная порошковая рентгенограмма формы IV акситиниба, представленная на фиг. 1, была получена с использованием дифрактометра Bruker-AXS D8 Vario с $\theta/2\theta$ -геометрией (режим отражения), оснащенного детектором Лунхеуе, и при соблюдении следующих условий измерения:

Начальный угол (2θ): $2,0^\circ$

Конечный угол (2θ): $35,0^\circ$

Ширина шага сканирования: $0,02^\circ$

Время шага сканирования: от 0,2 до 2,0 с

Тип излучения: Cu

Длина волны излучения: $1,5406 \text{ \AA}$ ($K\alpha 1$), используется первичный монохроматор

Выходная щель: 6,0 мм

Щель фокусировки: 0,2 мм

Щель расходимости: переменная (V20)

Антирассеивающая щель: 11,8 мм

Приемная щель: 20,7 мм

Пример 1. Фармацевтическая композиция, содержащая форму IV акситиниба

Таблетки, содержащие форму IV акситиниба, получали методом влажной грануляции, и их состав приведен в табл. 1.

Таблица 1

Компонент	Композиция в виде таблетки с акситинибом	
	мг/таблетка	%
<i>Внутригранулярные компоненты</i>		
Формы IV акситиниба	7,000	1,00
Моногидрат лактозы	224,000	32,00
Микрокристаллическая целлюлоза	162,750	23,25
<i>Внегранулярные компоненты</i>		
Микрокристаллическая целлюлоза	294,000	42,00
Кроскармеллоза натрия	7,000	1,00
Стеарат магния	5,250	0,75
Общая масса ядра таблетки	700,0	100,0

Пример 2.

Композиция примера 1 покрыта плёночной оболочкой с 39% ГПМЦ, 28% моногидрата лактозы, 16% диоксида титана, 9% оксида железа красного, 8% триацетина с получением конечной таблетки с плёночным покрытием.

Пример 3.

Была оценена стабильность таблетки с плёночным покрытием примера 2 в алюминиевой упаковке.

	6 месяцев
40°C/75% влажность	Отсутствие примесей выше 0,1%
25°C/60% влажность	Отсутствие примесей выше 0,1%

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтическая композиция в виде таблетки с немедленным высвобождением, содержащая форму IV акситиниба, характеризующуюся порошковой рентгенограммой, содержащей пики при 8,9, 12,0, 14,6, 15,2, 15,7, 17,8, 19,1, 20,6, 21,6, 23,2, 24,2, 24,9, 26,1 и $27,5 \pm 0,1^\circ 2\theta$, при измерении с использованием $\text{Cu K}\alpha 1$ -излучения, и одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ, причем композиция содержит внутригранулярно

Акситиниб,

наполнитель и

связующее в количестве от 20 до 30% по массе относительно общей массы таблетки без покрытия, где связующее вещество представляет собой микрокристаллическую целлюлозу,

и композиция демонстрирует скорость растворения от 40 до 65% в течение 30 мин при испытании в 900 мл 0,01 н соляной кислоты при pH 2,0 и 37°C, 75 об/мин в аппарате II согласно USP.

2. Фармацевтическая композиция в виде таблетки с немедленным высвобождением по п.1, содержащая внутригранулярную фазу и внегранулярную фазу.

3. Фармацевтическая композиция в виде таблетки с немедленным высвобождением по п.1, отличающаяся тем, что акситиниб присутствует в количестве от 0,5 до 5% по массе относительно общей массы таблетки без покрытия.

4. Фармацевтическая композиция в виде таблетки с немедленным высвобождением по любому из пп.1-3, отличающаяся тем, что наполнитель присутствует в количестве от 25 до 35% по массе относительно общей массы таблетки без покрытия.

5. Фармацевтическая композиция в виде таблетки с немедленным высвобождением по любому из пп.1-4, отличающаяся тем, что наполнитель представляет собой лактозу, сахарозу, карбонат кальция, маннит, целлюлозу, мальтозу, сорбит, крахмал или их смесь.

6. Фармацевтическая композиция в виде таблетки с немедленным высвобождением по п.5, отличающаяся тем, что наполнитель представляет собой моногидрат лактозы.

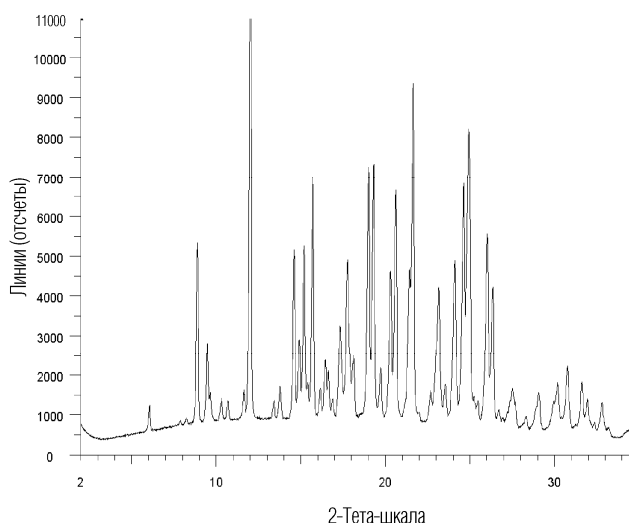
7. Фармацевтическая композиция в виде таблетки с немедленным высвобождением по любому из пп.2-4, отличающаяся тем, что внегранулярная фаза содержит связующее, разрыхлитель и смазывающее вещество.

8. Фармацевтическая композиция в виде таблетки с немедленным высвобождением по п.6, отличающаяся тем, что количество связующего составляет от 30 до 50% по массе относительно общей массы таблетки без покрытия.

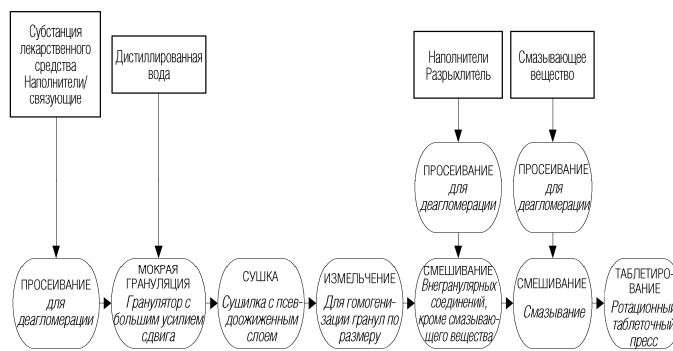
9. Фармацевтическая композиция в виде таблетки с немедленным высвобождением по любому из пп.6-7, отличающаяся тем, что количество разрыхлителя составляет от 0,1 до 10% по массе относительно общей массы таблетки без покрытия.

10. Фармацевтическая композиция в виде таблетки с немедленным высвобождением по любому из пп.6-8, отличающаяся тем, что разрыхлитель представляет собой кроскармеллозу натрия и связующее представляет собой микрокристаллическую целлюлозу.

11. Фармацевтическая композиция в виде таблетки с немедленным высвобождением по любому из предшествующих пунктов, содержащая
- внутригранулярно
 - 0,5-5% формы IV акситиниба,
 - 25-35% по массе одного или более наполнителей, представляющих собой лактозу,
 - 20-30% по массе одного или более связующих, представляющих собой микрокристаллическую целлюлозу;
 - внегранулярно
 - 30-50% по массе одного или более связующих, представляющих собой микрокристаллическую целлюлозу,
 - 0,1-10% по массе одного или более разрыхлителей и 0,1-10% по массе одного или более смазывающих веществ,
- где все указанные процентные количества представлены относительно общей массы таблетки без покрытия.
12. Фармацевтическая композиция в виде таблетки с немедленным высвобождением по любому из предшествующих пунктов, которая дополнительно покрыта пленочной оболочкой.
13. Фармацевтическая композиция в виде таблетки с немедленным высвобождением по любому из предшествующих пунктов, полученная путем влажной грануляции.
14. Фармацевтическая композиция в виде таблетки с немедленным высвобождением по любому из предшествующих пунктов, отличающаяся тем, что разрыхлитель представляет собой кроскармеллозу натрия.
15. Фармацевтическая композиция в виде таблетки с немедленным высвобождением по любому из предшествующих пунктов, отличающаяся тем, что смазывающее вещество представляет собой стеарат магния.



Фиг. 1



Фиг. 2

