(19) **RU** (11) **2 152 213** (13) **C1**

(51) МПК[7] **A 61 K 31/424, 31/43, 9/36, A 61 P 31/04**

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

(21), (22) Заявка: **96122474/14, 19.04.1995**

(24) Дата начала действия патента: **19.04.1995**

(30) Приоритет: **23.04.1994 GB 9408117.1**

(46) Дата публикации: **10.07.2000**

(56) Ссылки: **US 4537887 A, 27.08.1985. 5222 4232005 A, 04.11.1980. ER 0080862 A1, 08.06.1983. RU 940406014 A1, 10.10.1996.**

(85) Дата перевода заявки PCT на национальную фазу: **23.11.1996**

(86) Заявка PCT:
EP 95/01463 (19.04.1995)

(87) Публикация PCT:
WO 95/28927 (02.11.1995)

(98) Адрес для переписки:
103735, Москва, ул. Ильинка 5/2, "Союзпатент", Высоцкой Н.Н.

(71) Заявитель:
СМИТКЛАЙН БИЧАМ КОРПОРЕЙШН (US)

(72) Изобретатель: **Конли Крейтон Пирс (US), Дэвидсон Наджел Филип МакКрит (GB)**

(73) Патентообладатель:
СМИТКЛАЙН БИЧАМ КОРПОРЕЙШН (US)

(54) ЛЕКАРСТВЕННОЕ СРЕДСТВО В ВИДЕ ТАБЛЕТКИ С ПОЛИМЕРНЫМ ПОКРЫТИЕМ, СОДЕРЖАЩЕЕ АМОКСИЦИЛЛИН И КЛАВЮЛАНАТ

(57) Реферат:

Изобретение может быть использовано в медицине для лечения бактериальных инфекций. Состав таблетки: таблетированная смесь 750-950 мг амоксициллина и клавюланата при массовом соотношении соответственно от 6:1 до 8:1. Таблетка имеет пленочное покрытие из полимеров, нанесенное по технологии нанесения водных пленочных покрытий. Способ лечения бактериальных инфекций у человека или животных включает оральное введение препарата не более двух раз в день. Способ получения таблетки для орального введения включает таблетирование смеси, указанной выше, и нанесение на полученную таблетку пленочного покрытия, которое содержит гидроксипропилметилцеллюлозу и полиэтиленгликоли. Изобретение позволяет исключить использование токсичных органических растворителей при нанесении пленочного покрытия на сердцевину таблетки. 4 с. и 10 з.п. ф-лы, 1 табл.

RU 2152213 C1

RU 2152213 C1

(19) **RU** (11) **2 152 213** (13) **C1**

(51) Int. Cl.[7] **A 61 K 31/424, 31/43, 9/36, A 61 P 31/04**

RUSSIAN AGENCY
FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21), (22) Application: 96122474/14, 19.04.1995

(24) Effective date for property rights: 19.04.1995

(30) Priority: 23.04.1994 GB 9408117.1

(46) Date of publication: 10.07.2000

(85) Commencement of national phase: 23.11.1996

(86) PCT application:
EP 95/01463 (19.04.1995)

(87) PCT publication:
WO 95/28927 (02.11.1995)

(98) Mail address:
103735, Moskva, ul. Il'inka 5/2,
"Sojuzpatent", Vysotskoj N.N.

(71) Applicant:
SMITKLAJN BIChAM KORPOREJShN (US)

(72) Inventor: Konli Krejton Pirs (US),
Dehvidson Nadzhel Filip MakKrit (GB)

(73) Proprietor:
SMITKLAJN BIChAM KORPOREJShN (US)

(54) DRUG AS TABLET WITH POLYMERIC COVER CONTAINING AMOXICILLIN AND CLAVULANATE

(57) Abstract:

FIELD: medicine, pharmacy. SUBSTANCE: tablet has the following composition: tabletted mixture of 750-950 mg of amoxicillin and clavulanate at mass ratio from 6:1 to 8:1, respectively. Tablet has film cover made of polymers and applied by technology of aqueous film covers applying. Method of treatment of humans or animals with bacterial infections involves oral administration of the preparation, twice per a day, not above. Method of making tablet for oral administration involves tabletting the mixture indicated above and applying film cover containing hydroxypropylmethylcellulose and polyethylene glycols on obtained tablet. Invention ensures to exclude the use of toxic organic solvents in applying film cover on tablet core. Invention can be used for treatment of patients with bacterial infections. EFFECT: improved method of preparing. 14 cl

RU 2152213 C1

RU 2152213 C1

Настоящее изобретение относится к лекарствам орального назначения для лечения бактериальных инфекций, содержащим амоксициллин и соли клавулановой кислоты.

Амоксициллин и его производные, например, амоксициллин-тригидрат, являются известными (например, патент Великобритании 1241844) в качестве антибактериальных агентов, используемых для лечения грамотрицательных и грамположительных бактериальных инфекций. Клавулановая кислота и ее производные, например, ее соли, такие, как клавуланат калия, являются известными (например, патент Великобритании 1508977) в качестве β -лактамазных ингибиторов, которые ингибируют активность полученных от бактерий β -лактамазных энзимов, и которые придают устойчивость к антибиотику при разрушении β -лактамных антибиотиков, таких, как амоксициллин. Если не указано отдельно, используемые здесь термины "амоксициллин" и "клавуланат" включают обе родственные свободные кислоты и производные, такие, как их соли. Использование клавуланата в комбинации с амоксициллином увеличивает в результате эффективность амоксициллина.

В патенте Великобритании 2005538 описывается использование клавуланата калия в комбинации с тригидратом амоксициллина при соотношениях амоксициллин: клавулановая кислота от 1:1 до 6:1 (выраженных в отношениях по массе родственных соединений амоксициллина или клавулановой кислоты, причем, если не указано особо, эта терминология используется по всему описанию). Клавуланат калия является исключительно трудным материалом для включения в состав из-за чрезмерной гигроскопичности и чувствительности к влаге. В присутствии воды и водной среды легко имеет место разрушение.

Известные препараты амоксициллина и клавуланата предназначаются для приема три раза в день (т.е. "трижды"-дозирование). Если желательно для inter alia удобства пациента и соблюдения режима лечения, такие препараты предназначаются для приема два раза в день (т.е. "дважды"-дозирование). Также весьма желательно, чтобы такие препараты имели совместимую биологическую доступность активных ингредиентов клавуланата и амоксициллина.

Выпускается препарат амоксициллина/клавуланата, который обеспечивает дозирование дважды, а также имеет неожиданное преимущество особенно совместимой биологической доступности, в частности клавуланата. В таких случаях препарат может также иметь повышенную биологическую доступность.

Согласно настоящему изобретению, предусматривается лекарственное средство в виде таблетки, являющейся лекарством орального назначения для лечения бактериальных инфекций, причем таблетка содержит таблетированную смесь 750-950 мг амоксициллина и количество клавуланата при массовом соотношении амоксициллин:клавуланат от 6:1 до 8:1 включительно и имеет пленочное покрытие из полимеров, которое может быть нанесено по технологии нанесения водных покрытий.

Соответствующими производными амоксициллина являются тригидрат амоксициллина, безводный амоксициллин и соли щелочных металлов амоксициллина, такие, как натрий амоксициллин. Соответствующими производными клавулановой кислоты являются соли щелочных металлов клавулановой кислоты, такие, как калий клавуланат. Предпочтительно использовать амоксициллин-тригидрат и калий клавуланат в комбинации в составе таблетки данного изобретения, содержащей то и другое, причем эта комбинация регулярно представлялась на утверждение и имеет особенные преимущества.

Соответственно таблетка содержит номинально 875 мг амоксициллина ±10% и 125 мг клавуланата ±10%, т.е. при соотношении амоксициллин:клавуланат 7:1. Таблетка изобретения может соответственно содержать 50% мас. или более, например, около 65-75% мас. комбинации амоксициллина и клавуланата, например, обычно 70 ± 2 мас.%.

Лекарственное средство в виде таблетки данного изобретения может предназначаться вообще для лечения бактериальных инфекций, например одной или более inter alia инфекций верхних дыхательных путей, инфекций нижних дыхательных путей, инфекций мочеполовых путей и инфекций кожи и мягких тканей. Рецептура таблетки данного изобретения обычно пригодна для лечения инфекций, вызванных микроорганизмами, которые чувствительны к β -лактамным антибиотикам, а также могут быть эффективными для некоторых микроорганизмов, устойчивых к пенициллину.

Заявленная таблетка может включать один или более дополнительных наполнителей и т.д., обычно традиционных для рассматриваемой лекарственной формы. Например, таблеточные лекарственные формы могут содержать один или более традиционных разбавителей, таких, как микрокристаллическая целлюлоза (которая также может выполнять функцию таблетирующей добавки), например, в количестве примерно 20-35% от массы таблетки, например, 25-30% мас.; дезинтегранты, такие, как натрийкрахмалгликолят, например, составляющий 0,5-3,5% от массы таблетки, например, 1,75-2,25% мас.; смазывающие вещества, такие, как стеарат магния, например, составляющие 0,5-1,5% от массы таблетки, например, 0,75-1,25% мас.; и добавки скольжения, такие, как коллоидная двуокись кремния, например, составляющие 0,25-1,0% от массы таблетки, например, 0,5-0,9% мас. Хотя вышеперечисленные классы и примеры наполнителей вместе с активными ингредиентами могут составлять до 100% массы непокрытого ядра таблетки, таблетированные формы могут дополнительно содержать ароматизирующие вещества, красители, консерванты, обезвоживающие добавки и т.д., традиционные для рассматриваемой лекарственной формы, в количестве 100% массы непокрытого ядра таблетки.

RU 2152213 C1

RU 2152213 C1

Заявленная таблетка может быть получена по традиционной технологии получения таблеток, например, смешением ингредиентов с последующим сухим прессованием, гранулированием, затем таблетированием гранулята с получением таблетированной сердцевины таблетки. Соответствующий гранулят может быть получен, например, комкованием или прессованием на валках.

Прессование на валках обычно включает просеивание, которое может привести к более узкому распределению по размеру частиц с меньшими частицами при любом пределе размерного ряда. Прессование на валках может быть лучше пригодно для получения крупного и непрерывного гранулята, из которого получается таблетка, потому что, хотя фармацевтически комкование и прессование на валках обычно рассматриваются как полностью эквивалентные, установлено, что в таблетке прессование на валках дает неожиданное увеличение согласованной биологической доступности и поэтому является предпочтительным. Соответствующий способ прессования на валках применяется с использованием известной валковой прессовочной установки "Чилсонатор". Описание такой установки включено, например, в "The Theory and Practice of Industrial Pharmacy"; Lachan et al., 3rd. Edn. Lea 2 Febiger (1986), стр. 318-320. Также предпочтительно, чтобы получение рецептур изобретения происходило в условиях низкой влажности, например, менее 30% относительной влажности, более пригодно менее 20% относительной влажности, идеально, как можно ниже, что способствует сохранению высокой чувствительности к влаге клавюланата, в частности калийклавюланата.

Полимеры, которые могут быть нанесены в виде водного пленочного покрытия, могут облегчить нанесение пленочного покрытия с помощью технологии нанесения водных пленочных покрытий, избегая в результате необходимости использовать органические растворители. Соответствующие полимеры включают гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, этилцеллюлозу (например, этилцеллюлоза в латексной композиции, поставляемой Эф Эм Си Корпорейшн под торговой маркой "Аква-Коат"), метилгидроксиэтилцеллюлозу, поливинилпирролиден (ПВП, например, поставляемый под торговой маркой Повидон), натрийкарбоксиметилцеллюлозу и актилатные полимеры (например, известные сложные эфиры метакриловой кислоты, поставляемые под торговой маркой "Эвдраджит").

Предпочтительным полимером является гидроксипропилметилцеллюлоза (ГПМЦ), пригодная в комбинации с полиэтиленгликолем (ПЭГ). Низкомолекулярные ПЭГ' и (ряды 200-600) являются жидкими при комнатной температуре и нашли использование в качестве пластификаторов. Высокомолекулярные (900-8000) ПЭГ' и являются твердыми восками при комнатной температуре и используются в комбинации с низкомолекулярными ПЭГ'ами и с другими полимерами, такими, как ГПМЦ, для модификации пленочных свойств и способствования приданию глянца таблетке.

Предпочтительным полимером, который может быть нанесен технологией нанесения водных пленочных покрытий, является одна или более гидроксипропилметилцеллюлоз в комбинации с одним или более ПЭГ'ами.

ГПМЦ полимеры имеют преимущества растворимости в физиологических жидкостях, а также и в воде, не препятствуют дезинтеграции таблетки лекарственного средства, растворимости или доступности лекарства, образованию эластичной пленки, свободной от неприятного вкуса или запаха, имеют стойкость к нагреву, свету, воздуху, влаге, совместимость со стабилизаторами, красителями, глушителями, и обладают глянцем. Гидроксипропилметилцеллюлоза действует как пленкообразователь, а полиэтиленгликоль действует как пластификатор. Соотношение гидроксипропилметилцеллюлоза: полиэтиленгликоль в пленочном покрытии пригодно составляет от 7,5:1 до 5,5:1, например, около 6,5:1 $\pm$ 10%. Соответственно гидроксипропилметилцеллюлоза применяется в виде смеси гидроксипропилметилцеллюлозы с вязкостью 6 сП и с вязкостью 15 сП в соотношении примерно 2: 1 до 4:1, например, около 3:1 $\pm$ 10%. Соответственно полиэтиленгликоль применяется в виде смеси полиэтиленгликолей 4000^+ и 6000^+ в соотношении примерно от 1:2 до 2:1, например, около 1:1 (в США эти материалы поставляются как полиэтиленгликоль 3350 и 6000 соответственно). Пленочное покрытие может также пригодно включать глушитель, например, двуокись титана (белила). Соответственно глушитель может присутствовать в пленочном покрытии в пропорции 1:1 $\pm$ 10% с гидроксипропилметилцеллюлозой.

Материалы пленочного покрытия предпочтительно наносятся по технологии нанесения водных пленочных покрытий, так как нанесение этим путем дает пленку природы, которая также способствует улучшенной совместимости в биологической доступности. Соответствующее содержание сухого вещества для водного пленочного покрытия составляет примерно 10-30% мас./об., обычно 10-20%, например, 15 $\pm$ 2%.

Соответственно пленочное покрытие наносится так, что откладывается масса сухих пленочных материалов, примерно 1,0-4,0% мас. общей массы покрытой таблетки.

Предпочтительно дозированные формы лекарственного препарата изобретения упаковываются в контейнер, который замедляет проникновение атмосферной влаги, например пузырьковые упаковки или плотно закрытые бутылки и т.п., использующиеся традиционно. Предпочтительно, бутылки также содержат осушающий материал для сохранения клавюланата.

Единичная дозированная форма (-ы) лекарственного препарата изобретения может быть предназначена соответственно для орального применения, например, через интервалы 6 или более часов, например 8 или более часов, например, через примерно 12 часов. Хотя особенно пригодным является дважды-дозирование, рецептура таблетки

RU 2152213 C1

RU 2152213 C1

данного изобретения может также назначаться для приема с большей частотой, т.е. с трижды-дозированием при соответствующих показаниях и в разрешенных пределах дозирования.

Соответствующие общие суточные дозы амоксициллина находятся в пределах 900-1800 мг в день, предпочтительно 1000-1750 мг включительно в день. Соответствующие общие суточные дозы клавюлановой кислоты находятся в пределах 200-300 мг в день, предпочтительно, 250 ± 10 мг включительно ежедневно. При указанных выше суммарных ежедневных дозах для орального назначения дважды в день таблетка изобретения может применяться орально с интервалами примерно 8-12 часов.

Изобретение дополнительно предусматривает способ лечения бактериальных инфекций у людей или животных, включающий оральное применение человеком или животным, нуждающимся в таком лечении, описанного выше лекарственного препарата не чаще, чем дважды в день.

Изобретение также предусматривает способ получения лекарственного средства в виде таблетки, являющейся лекарственным препаратом для лечения бактериальных инфекций, который включает таблетирование смеси 750-950 мг амоксициллина и количества клавюланата в массовом соотношении амоксициллин: клавюланат от 6: 1 до 8: 1 включительно и покрытие таблетированной смеси пленочным покрытием, которое содержит гидроксипропилметилцеллюлозы и полиэтиленгликоли.

Соответствующими и предпочтительными формами данного способа являются такие, как описано выше относительно самой рецептуры таблетки mutates mutandis.

Изобретение также предусматривает, как описано выше, использование в качестве активного терапевтического вещества заявленного лекарственного средства в виде таблетки.

Изобретение также предусматривает способ лечения бактериальной инфекции у человека, который включает прием эффективного количества амоксициллина и клавюланата, содержащегося в таблетке, как описано выше.

Пример получения таблетки состава, приведенного в таблице, см. в конце описания.

Примечания к таблице:

1) Эти количества зависят от потенциала активных составляющих и основаны на 86% амоксициллина и 82% калийклавюланата (калийклавюланат 41% является частью 1: 1 смеси с микрокристаллической целлюлозой). Постоянная масса таблетки поддерживается регулированием количества микрокристаллической целлюлозы в соответствии с активностью активных составляющих.

2) Составляющие пленочного покрытия могут поставляться в виде сухой порошковой смеси, либо, например, Колоркон, в виде Опадри Уайт YS-1-7700 в США или Опадри Уайт OY-S-7300 в Европе. Массовые проценты составляющих пленочного покрытия выражаются в виде процентного содержания массы Опадри-пленки.

3) Полиэтиленгликоли 3350 и 8000 поставляются в Европе как полиэтиленгликоли 4000 и 6000 соответственно.

4) Очищенная вода удаляется в процессе переработки.

Пленочное покрытие наносится на 100% массы сердцевины таблетки.

Таблетки получаются смешением амоксициллина, клавюланата и частей микрокристаллической целлюлозы и стеарата магния, прессованием на валках (чилсонатированием) этой смеси, затем смешением с другими составляющими перед таблетированием на традиционном таблеточном прессе и покрытием. Способ описан более подробно ниже.

Все компоненты просеиваются или загружаются в смеситель через вибраторный питатель, оборудованный ситом 4 меш, или через сито смесителя 14 меш и через мельницу, если не указано другое. Мельница работает при 1500 об/мин, ножи вперед, с перфорированной плитой с отверстиями 2,4 мм.

Приблизительно 2/3 порции микрокристаллической целлюлозы загружается в соответствующий смеситель. Приблизительно 1/5 порции амоксициллинтригидрата загружается в смеситель. В смеситель через сито 14 меш загружается половина стеарата магния. Смесь смешивается в течение 2 минут. Другие 2/5 порции амоксициллинтригидрата и 1/2 смеси калийклавюланат/микрокристаллическая целлюлоза загружается в смеситель. Смесь смешивается в течение 3 минут. Затем в смеситель загружается остаток амоксициллинтригидрата и смеси калийклавюланат/микрокристаллическая целлюлоза. Смесь смешивается в течение 5 минут.

Смешанные компоненты пропускаются через чилсонатор соответствующей емкости под давлением 6895 кПа. Затем разгружается через мельницу Фицмилл, работающую при 1800 об/мин, ножи вперед, с перфорированной пластиной с отверстиями 2-2,8 мм, с последующим просеиванием на вибросите с верхним ситом 14 меш и нижним ситом 18 меш, с рециклированием и повторным прессованием гранул до тех пор, пока приемлемая отсечка не достигнет 98% загрузки.

Приблизительно 10% порция гранулята загружается в смеситель, байпассную мельницу. Коллоидная двуокись кремния, натрийкрахмалгликолят и оставшиеся части стеарата магния и микрокристаллической целлюлозы загружаются в смеситель, и смесь смешивается в течение 5 минут. Остальной гранулят загружается в смеситель, байпассную мельницу, и смешивается в течение 15 минут.

Смесь таблетируется с использованием соответствующего таблетирующего пресса с капсулообразными штампами 9 x 21,5 мм с получением таблеток, имеющих массу 1,450 г, с твердостью и толщиной в пределах нормативов для фармацевтических таблеток.

Сердцевины таблеток затем покрываются водным пленочным покрытием в ванне объемом 300 кг в форме 1500 мм.

RU 2152213 C1

RU 2152213 C1

Предпочтительный процесс покрытия требует обезвоживания входящего воздуха при достаточной температуре, которое может дать относительное снижение влажности до менее 12% в процессе операции распыления.

В клинических испытаниях таблетка из примера показала сниженную межсубъектную изменяемость. Несмотря на то, что это особенно было проявлено таблеткой из примера, этот эффект может также наблюдаться для фармацевтически эквивалентных таблеток, имеющих состав, в котором пропорции ингредиентов отличались, например, на плюс 10%, например, на +5% от значений, приведенных в указанном примере.

Формула изобретения:

1. Состав таблетки, представляющий собой лекарственный препарат орального применения для лечения бактериальных инфекций, включающий таблетированную смесь 750 - 950 мг амоксициллина и клавюланата при массовом соотношении амиксициллин: клавюланат от 6:1 до 8:1 включительно и пленочное покрытие из полимеров, нанесенное по технологии нанесения водных пленочных покрытий.

2. Состав таблетки по п.1, отличающийся тем, что амоксициллин представляет собой амоксициллинтригидрат, а клавюланат - клавюланата калия.

3. Состав таблетки по п.1 или 2, отличающийся тем, что таблетка содержит 875 мг±10% амоксициллина и 125 мг±10% клавюланата, например, при номинальном соотношении амоксициллин: клавюланат 7:1.

4. Состав таблетки по пп.1 - 3, отличающийся тем, что он дополнительно содержит микрокристаллическую целлюлозу, составляющую 20 - 35 мас.% таблетки, крахмалглюконат натрия, составляющий 0,5 - 3,5 мас.% таблетки, стеарат магния, составляющий 0,5 - 1,5 мас.% таблетки, коллоидную двуокись кремния, составляющую 0,25 - 1,0 мас.% таблетки, что вместе с активными ингредиентами составляет 100% массы непокрытой сердцевины таблетки.

5. Состав таблетки по пп.1 - 4, отличающийся тем, что таблетку получают таблетированием гранулята, полученного прессованием на валках.

6. Состав таблетки по пп.1 - 5, отличающийся тем, что пленочное покрытие включает гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу или акрилатные полимеры.

7. Состав таблетки по п. 6, отличающийся тем, что пленочное покрытие включает гидроксипропилцеллюлозу в комбинации с полиэтиленгликолем.

8. Состав таблетки по п.7, отличающийся тем, что соотношение гидроксипропилметилцеллюлоза: полиэтиленгликоль в пленке составляет от 7,5:1 до 5,5: 1.

9. Состав таблетки по п.8, отличающийся тем, что полиэтиленгликоль представляет собой смесь полиэтиленгликоля 4000 и 6000 в соотношении от 1:2 до 2:1.

10. Состав таблетки по пп.1 - 9, отличающийся тем, что масса сухих пленочных материалов составляет около 1,0 - 4,0 мас.% общей массы покрытой пленкой таблетки.

11. Способ лечения бактериальных инфекций у человека или животных путем орального применения лекарственного препарата по пп.1 - 11 не более двух раз в день.

12. Способ получения таблетки, представляющей собой лекарственный препарат орального применения для лечения бактериальных инфекций, отличающийся тем, что включает таблетирование смеси 750 - 950 мг амоксициллина и клавюланата при массовом соотношении амоксициллин: клавюланата от 6:1 до 8:1 включительно и нанесение пленочного покрытия, которое содержит гидроксипропилметилцеллюлозу и полиэтиленгликоли.

13. Состав таблетки по пп.1 - 10 для получения лекарственного препарата для лечения бактериальных инфекций.

14. Способ лечения бактериальных инфекций у больного человека, который включает стадию введения эффективного количества амоксициллина и клавюланата в виде таблетки состава по пп.1 - 10.

RU 2152213 C1

RU 2152213 C1

Ингредиент	мг	% масс.	Функция	Ссылка на стандарт
Активные составляющие[1]:				
Амоксициллинтригидрат	1017,4	70,2	Активный	EP
(эквивалент по амоксициллину)	875,00		ингредиент	
Калийклавюланат	152,45	10,5	Активный	G 319
(эквивалент по клавюлановой кислоте)	125,0		ингредиент	
Другие составляющие:				
Стеарат магния	14,50	1,00	Смазывающее вещество	NF
Натрийкрахмалгликолят	29,00	2,00	Дезинтегрант	NF
Коллоидная двуокись кремния	10,00	0,70	Скользящая добавка	NF
Микрокристаллическая целлюлоза	226,65	15,6	Добавка таблетирования и разбавитель	NF
Масса сердцевины таблетки	1450,00	100,0		

RU 2152213 C1

RU 2152213 C1

Продолжение таблицы

Ингредиент	мг	% масс.	Функция	Ссылка на стандарт
Пленочное покрытие[2]				
Очищенная вода	NA	NA	Растворитель	USP
Опадри Уайт YS -1-7700	32,0	2,2	Пленочное покрытие	NA
Составляющие Опадри Уайт YS -1-7700:				
Двуокись титана	13,76	43,0	Глушитель	EP
Гидроксипропилметилцеллюлоза 6 спз	10,56	33,0	Пленкообразователь	
Гидроксипропилметилцеллюлоза 15спз	3,52	11,0	Пленкообразователь	P
Полиэтиленгликоль 3350[3]	2,08	6,5	Пластификатор	USNF
Полиэтиленгликоль 8000[3]	2,08	6,5	Пластификатор	USNF ХУП
Очищенная вода[4]	NA	NA	Растворитель[4]	USP
Номинальная масса покрытой таблетки:	1482,00			

RU 2152213 C1

RU 2152213 C1