



УКРАЇНА

(19) UA (11) 89349 (13) C2

(51) МПК (2009)

A61K 9/20

A61K 31/551

A61K 31/7004

A61K 31/702

A61K 31/715

A61P 25/18 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ТАБЛЕТКА БЕЗ ПОКРИТТЯ, ЯКА МІСТИТЬ ОЛАНЗАПІН, ТА СПОСІБ ЇЇ ОДЕРЖАННЯ

1

2

(21) а200504641

(22) 16.10.2003

(24) 25.01.2010

(86) PCT/SI2003/000036, 16.10.2003

(31) P-0200255

(32) 18.10.2002

(33) SI

(46) 25.01.2010, Бюл.№ 2, 2010 р.

(72) ПЕРЧ СТАНКА, SI/SI, БАНКО ІВАНКА, SI/SI,
КОЛЕНЧ ІВАНКА, SI/SI

(73) КРКА ТОВАРНА ЗДРАВІЛ, Д.Д., НОВО МЕС-
ТО, SI

(56) EP 0830858 A1, 25.03.1998

WO 03086361 A1, 23.10.2003

UA 44766 C2, 15.03.2002

RU 2043992 C1, 20.09.1995

(57) 1. Таблетка без покриття, одержана прямим
пресуванням гомогенної суміші, яка містить:

(а) оланзапін або його фармацевтично прийнятну
сіль як активний інгредієнт,

(b) моносахарид і/або олігосахарид, і

(c) полісахариди

при відсутності будь-якого розчинника.

2. Таблетка без покриття за п. 1, що містить від 40
до 80 мас. % компонента (b).

3. Таблетка без покриття за будь-яким з пп. 1 або
2, що містить від 10 до 40 мас. % полісахариду.

4. Таблетка без покриття за будь-яким з пп. 1-3,
що додатково містить (d) до 15 мас. % дезінтегру-
ючого агента.

5. Таблетка без покриття за будь-яким з пп. 1-4,
що додатково містить (e) від 5 до 20 мас. % зв'язу-
вального агента.

6. Таблетка без покриття за будь-яким з пп. 1-5,
що додатково містить (f) від 0,25 до 5 мас. % зма-
щувальної речовини.

7. Таблетка без покриття за будь-яким з пп. 1-6,
що додатково містить (g) від 0,1 до 0,5 мас. % ков-
зної речовини.

8. Таблетка без покриття за будь-яким з пп. 1-7, в
якому компонент (b) вибирається з групи, що
включає лактозу, сахарозу, декстрозу, сорбіт, ма-
ніт, лактит та їх суміші.

9. Таблетка без покриття за п. 8, у якій компонент
(b) являє собою лактозу.

10. Таблетка без покриття за будь-яким з пп. 1-9, у
якій полісахарид вибирається з групи, що включає
крохмаль, целюлозу та їх суміші.

11. Таблетка без покриття за п. 10, у якій поліса-
харид являє собою целюлозу.

12. Таблетка без покриття за п. 11, у якій як ком-
поненти (b) і (c) використана суміш 20-30 мас. %
целюлози та 70-80 мас. % лактози.

13. Таблетка без покриття за п. 12, що містить:
70-90 мас. % суміші 20-30 мас. % целюлози і 70-80
мас. % лактози;

8-12 мас. % зв'язувального агента;

3-10 мас. % дезінтегруючого агента;

0,3-2 мас. % змашувальної речовини; і

0,2-0,4 мас. % ковзної речовини.

14. Таблетка без покриття за будь-яким з пп. 1-13,
що містить оланзапін як єдиний фармацевтично
активний інгредієнт.

15. Спосіб одержання таблетки без покриття за
будь-яким з пп. 1-15, що включає гомогенне змі-
шування (а) оланзапіну або його фармацевтично
прийнятної солі з (b) моносахаридом і/або олігоса-
харидом, (c) полісахаридом і, необов'язково, з од-
ним чи кількома компонентами (d)-(g), з подаль-
шим прямим пресуванням суміші в таблетки, за
відсутності будь-якого розчинника.

Даний винахід стосується фармацевтичної
композиції, що містить гомогенну суміш

(а) 2-метил-4-(4-метил-1-піперазиніл)-10Н-

тієно [2,3-b][1,5]бензодіазепіну, що називається
далі родовою назвою "оланзапін", або його фар-
мацевтично прийнятної солі,

(13) C2

(11) 89349

(19) UA

(b) моносахариду і/або олігосахариду та (c) полісахариду.

Оланзапін є антагоністом дофаміну в рецепторах D-1 та D-2 і, крім того, він має антимускаринові антихолінергічні властивості й активність антагоніста в ділянках рецептора 5HT-2. Він виявляє також активність антагоніста в норадренергічних α -рецепторах. Сполука є нейролептиком з релаксуючими, анксиолітичними або проти-блювотними властивостями і застосовується при лікуванні психотичних станів, таких як шизофренія, шизофреноподібні порушення і гостра манія. У більш низьких дозах сполука показана до застосування при лікуванні станів помірно вираженої тривоги.

Через чутливу до вологості, метастабільну природу оланзапіну для одержання складу, наявного зараз на ринку, потрібно кілька технологічних етапів, таких як грануляція, пресування, попереднє покриття і покриття, що необхідні для забезпечення захисту активної речовини від вологи і світла. Такий технологічний процес є технологічно й економічно не вигідним, таким чином, існує потреба в розробці стабільного складу, який можна одержати у більш прийнятний з технологічної й економічної точки зору спосіб.

Згідно з даним винаходом пропонується склад з високою стабільністю без будь-якої небажаної втрати кольору або низької однорідності доз. Сполуки відповідно до цього винаходу можна одержувати за допомогою простого технологічного процесу, такого як пряме пресування.

В EP 0454436 B1 повідомляється, що фармацевтичні композиції оланзапіну можна одержати при використанні традиційних способів. Активний інгредієнт можна змішати з носієм, таким як лактоза, декстроза, сахароза, сорбіт, маніт, крохмаль, гуміарабік, фосфат кальцію, альгінати, трагакант, желатин, сироп, метилцелюлоза, метил і пропілгидроксибензоат, тальк, стеарат магнію або мінеральне масло. У конкретному прикладі наведений склад, який одержують шляхом грануляції та пресування і який містить стеарат магнію, мікрокристалічну целюлозу, повідон і крохмаль. Залежно від способу введення композиції можуть бути представлені у формі таблеток, капсул, розчинів для ін'єкцій для парентерального застосування, суспензій або еліксирів для перорального застосування або супозиторіїв.

Патент EP 0733367 B1 стосується стабільного твердого складу для перорального застосування, що містить оланзапін, змішаний до однорідності з наповнювачем, зв'язувальним агентом, дезінтегруючим агентом, сухим зв'язувальним агентом та змащувальною речовиною (lubricant), після чого такий твердий склад для перорального застосування покритий полімером. Стверджується, що покриття певними полімерами забезпечує однорідність і фізичну стабільність та ефективно запобігає небажаному ефекту втрати кольору складу. Умови навколишнього середовища, підвищені температури і вологість посилюють проблему втрати кольору, яка, як вважають, особливо непокоїть при призначенні складу у вигляді таблеток психотичному пацієнту. Процес одержання складу включає етапи вологої грануляції, висушування, змі-

шування з додатковими наповнювачами і пресування. Отримані ядра спочатку попередньо покривають НРМС (гідроксипропілметилцелюлоза) з метою запобігання прямому контакту активного інгредієнта з поліетиленгліколем, а потім покривають суспензією покриття. В описі зазначено, що в присутності певних розчинників і наповнювачів оланзапін може утворювати небажану кристалічну форму, таким чином, бажано одержувати склад при використанні методу, що не вимагає розчинення оланзапіну. Вважають, що процес сухого змішування і прямого пресування або процес сухої грануляції для одержання твердих складів для перорального застосування створюють умови, які роблять низьку однорідність доз більш ймовірною. З огляду на те, що оланзапін є сильнодіючим агентом, постійна однорідність доз є обов'язковою, тому як найбільш ефективний метод одержання фармацевтично вдосконалених і стабільних складів оланзапіну для орального застосування використовують вологу водну грануляцію з великим зусиллям зсуву з сушінням у псевдодізненому шарі. Хоча наявність розчинників може викликати небажані перетворення, не було можливості уникнути вологої грануляції. Цю проблему успішно вирішено в даному винаході.

EP 0830858 A1 стосується складу, що містить покритий активний інгредієнт. Покриття забезпечує рівномірну фізичну стабільність та ефективно запобігає небажаному явищу втрати кольору складу. Стверджують, що відомий склад, описаний в патенті US 5,229,382, аналогічному EP 0454436, має тенденцію оланзапіну до небажаної втрати кольору. Стверджують, що оланзапін піддається небажаному знебарвленню при контакті з певними наповнювачами, включаючи порошкові суміші.

У публікації WO 98/11897 описано склад оланзапіну у фіксованій комбінації з флуоксетином, що включає мікрокристалічну целюлозу, діоксид кремнію та стеаринову кислоту. Компоненти змішують і пресують для формування таблеток.

Опис винаходу

Згідно з даним винаходом описаний фармацевтичний склад, що містить (a) в якості активного інгредієнта 2-метил-4-(4-метил-1-піперазиніл)-10Н-тієно [2,3-b][1,5]бензодіазепін або його фармацевтично прийнятну сіль, (b) моносахарид і/або олігосахарид та (c) полісахарид. Компоненти (b) і (c) служать розріджувачами для активного інгредієнта. Більш прийнятно, сполуки відповідно до цього винаходу також містять зв'язувальний агент, дезінтегруючий агент та змащувальну речовину. Сполуки відповідно до цього винаходу більш прийнятно мають форму таблеток. Термін "таблетка", що вживається тут, охоплює пресовані фармацевтичні дозовані склади всіх форм і розмірів. Особливо прийнятними є непокрите таблетки. Відповідно до більш прийнятного варіанта здійснення цього винаходу таблетки одержують прямим пресуванням. У ході досліджень ми виявили, що явище знебарвлення ймовірно викликане утворенням гідратів оланзапіну, що мають менш інтенсивне забарвлення порівняно з оланзапіном. З метою запобігання утворенню гідратів процес виробництва фармацевтичного складу має здійснюватися без

застосування розчинників. Винахідники несподівано виявили, що стабільні фармацевтичні склади, які містять оланзапін в якості активного інгредієнта, не піддаються небажаному знебарвленню та характеризуються відмінною однорідністю доз, можна одержувати у простий спосіб прямого пресування, якщо оланзапін або його фармацевтично прийнятну сіль попередньо гомогенно змішати з певними наповнювачами, а потім піддати прямому пресуванню. Пряме пресування краще здійснювати за відсутності будь-якого розчинника. Через те, що наповнювачі, використані винахідниками, широко застосовуються при виробництві таблеток, відкриття того, що вони дають змогу одержувати стабільні склади оланзапіну без необхідності покриття або вологої грануляції, було цілком несподіваним.

Найбільш очевидною перевагою прямого пресування є економія. Вона торкається кількох областей, включаючи зменшення часу виробництва і, таким чином, вартості робіт, зменшення числа етапів виробництва та вартості обладнання, зменшення контролю технологічного процесу і зниження споживання енергії.

Найбільш важливою перевагою, що стосується якості таблеток, є виробництво без будь-якої потреби у волозі і теплі, притаманної більшості процесів вологої грануляції, а також уникання високих тисків пресування, що застосовуються при виробництві таблеток брикетуванням (slugging) або ущільненням валками. Такий процес може поліпшити стабільність складів таблеток, які містять волого- або температурочутливий препарат.

Із здивуванням було виявлено, що використання певних розріджувачів, тобто суміші компонентів (b) і (c), робить спосіб прямого пресування застосовним для виробництва таблеток оланзапіну, що мають стабільний колір та рівномірні дози.

Термін "пряме пресування" стосується способу, при якому різні компоненти таблетки змішують, необов'язково перемелюють, просівають, а потім пресують у таблетки. Змішування сполук може здійснюватись за один або більше етапів. Наприклад, спочатку активний інгредієнт можна змішати із зв'язувальним агентом, а потім цю суміш можна комбінувати із сумішшю інших компонентів. Більш прийнятно весь процес проводити за відсутності розчинника.

Придатні солі описані, наприклад, в EP 0454436 B1. Якщо не зазначено інше, усі відсотки тут є масовими і наведені в розрахунку на загальну масу таблетки. Активний компонент рівномірно розподілений у матриці, утвореній іншими інгредієнтами складу. Таблетки не мають шарувату структуру і, як зазначено вище, більш прийнятно, не мають покриття.

Сполуки відповідно до цього винаходу можуть містити безводні форми оланзапіну, описані, наприклад, в EP 0733635 B1, позначені в ньому як Форма I і Форма II; у US 6,348,458, позначені в ньому як Форма III, Форма IV і Форма V; у US 2002/0086993 A1, позначені як Форма X. Також можна використовувати оланзапін у поліморфній формі A та у формі сольватів оланзапіну, таких як змішані сольвати із сумішшю ацетоні-

рил/метиленхлорид/вода, ацетонітрил/вода, сольват з 2-пропанолом, сольват з метиленхлоридом IA, сольват з метиленхлоридом IB, описані в патентній заявці SI 200200175. Також можна застосовувати гідрати оланзапіну, описані, наприклад, в EP 0831098 B1, позначені в ньому як форми B, D, E; у WO 02/18390, позначені в ній як моногідрат I та дигідрат I. Також можна використовувати сольвати, описані в EP 0733634, позначені в ньому як моно метанол сольват, моно етанол сольват, моно 1-пропанол сольват.

Оланзапін є ефективним у широкому інтервалі дозувань, фактична доза, що вводиться, залежить від стану, який вимагає лікування. Наприклад, при лікуванні дорослих людей можна застосовувати дозування від 0,25 до 50мг, більш прийнятно - від 1 до 30мг, найбільш прийнятно - від 1 до 20мг на день. Як правило, вистачає прийому дози один раз на день, хоча можна застосовувати і дробові дозування. Таким чином, таблетка відповідно до цього винаходу більш прийнятно містить від 0,25 до 50мг, більш прийнятно - від 1 до 30мг, найбільш прийнятно - від 1 до 20мг оланзапіну (з розрахунку на вільну безводну основу).

Більш прийнятна маса таблетки становить від 50 до 1000мг, найбільш прийнятно - від 100 до 500мг.

Склади відповідно до винаходу більш прийнятно містять від 40 до 80 мас. %, ще більш прийнятно - від 45 до 75 мас. % і найбільш прийнятно - від 50 до 70 мас. % компонента (b); від 10 до 40 мас. %, ще більш прийнятно - від 15 до 30 мас. % і найбільш прийнятно - від 15 до 25 мас. % компонента (c). Відповідно до більш прийнятного варіанта здійснення винаходу таблетки за винаходом містять оланзапін або його фармацевтично прийнятну сіль у якості єдиного фармацевтично активного інгредієнта.

Компонент (b) являє собою моносахарид, олігосахарид або суміш моносахариду й олігосахариду. Терміни "моносахарид" і "олігосахарид" охоплюють також похідні моносахаридів та олігосахаридів, зокрема - їх відновлені й окислені форми, такі як цукрові спирти, наприклад, сорбіт, маніт, лактит. Олігосахариди являють собою сполуки, що містять від 2 до 6, більш прийнятно - від 2 до 3 моносахаридних залишків. Вуглеводи, що містять понад 6 моносахаридних залишків, належать до полісахаридів.

Компонент (b) більш прийнятно вибирають із групи, що включає лактозу, сахарозу, декстрозу, сорбіт, маніт, лактит та їх суміші. Відповідно до найбільш прийнятного варіанта здійснення винаходу компонент (b) являє собою лактозу, ще більш прийнятно - альфа-лактозу, і найбільш прийнятно - моногідрат альфа-лактози (Ph. EUR/USP-NF/JP). Ці сполуки можна застосовувати у висушеному розпиленні вигляді.

Компонент (c) являє собою полісахарид, більш прийнятно - полісахарид, що містить від 200 до 10000 моносахаридних залишків, ще більш прийнятно - від 500 до 10000 моносахаридних залишків, більш прийнятно - глюкозних залишків. Компонент (c) більш прийнятно вибирають із групи, що включає крохмаль, такий як попередньо желатинізова-

ний крохмаль, целюлозу та їх суміші.

Відповідно до найбільш прийняттого способу здійснення винаходу компонент (с) являє собою порошок целюлози (Ph. Eur.). Хоча можна застосовувати інші форми і целюлози, вони зазвичай не є більш прийнятними. Наприклад, мікрокристалічна целюлоза відносно гігроскопічна, що може несприятливо вплинути на стабільність кінцевого продукту. Те саме стосується і модифікованого крохмалю. Більш прийнятними є таблетки, що не містять мікрокристалічну целюлозу.

Компоненти (b) і (с) більш прийнятно використовують у співвідношенні від 20 до 30 мас. %, більш прийнятно - 25 мас. % компонента (с) і від 70 до 80 мас. %, більш прийнятно - 75 мас. % компонента (b), відносно загальної маси компонентів (b) і (с). Найбільш прийнятною є суміш 75 мас. % моногідрату альфа-лактози і 25 мас. % порошкоподібної целюлози (сухої речовини).

Компоненти (b) і (с) більш прийнятно використовують у попередньо змішаній формі, отриманій, наприклад змішуванням (b) і (с) та необов'язково води і висушуванням цієї суміші розпиленням. Розподіл розмірів частинок компонентів (b) і (с) або попередньо змішаної форми компонентів (b) і (с) більш прийнятно виглядає так: <100мкм: макс. 25%; <200мкм: макс. 65%; <400мкм: мін. 98%, визначається просіванням у струмені повітря. Для виробництва таблеток відповідно до цього винаходу більш прийнятним є те, щоб розміри частинок усіх наповнювачів були одного порядку.

Попередньо змішана форма 75 мас. % моногідрату альфа-лактози і 25 мас. % порошку целюлози, яку можна використовувати для одержання таблеток відповідно до винаходу, продається під маркою Cellactose®80 (целактоза) Meggle GmbH, Wasserburg, Germany.

У таблетках відповідно до винаходу компоненти (b) і (с) служать розріджувачами. На додаток до компонентів (b) і (с) таблетки можуть містити інші розріджувачі, такі як фосфат кальцію, призначений для прямого пресування (d.c. grade), і повідон (полівінілпіролідон (PVP)), такий як PVP з поперечними зв'язками.

Основними перевагами комбінованого застосування компонентів (b) і (с) є висока однорідність вмісту завдяки низькій схильності до сегрегації, покращена стискальність, що дозволяє використовувати активні речовини, яка мало стискаються, стабільна стійкість системи лактоза/целюлоза, що приводить до сталої твердості таблетки, добра плинність, що забезпечує високу сталість маси при різних швидкостях таблетування.

Фармацевтичні склади відповідно до цього винаходу можуть містити додаткові інгредієнти, які вибирають із широкого ряду наповнювачів, відомих у фармацевтиці, таких як дезінтегруючі, зв'язувальні агенти, змащувальні речовини і ковзальні речовини (glidants).

Придатними дезінтегруючими агентами є, наприклад, кукурудзяний крохмаль, натрієва сіль гліколяту крохмалю, кросповідон, натрієва сіль карбоксиметилцелюлози, натрієва сіль кроскармелози.

Придатними зв'язувальними агентами є крох-

малі, целюлоза, PVP. Целактоза одночасно виконує роль зв'язувального агента та розріджувача, і, таким чином, при використанні целактози в таблетках відповідно до винаходу можна уникнути застосування додаткового зв'язувального агента. Змащувальні та ковзальні речовини, наприклад, колоїдний безводний оксид кремнію, застосовуються в сполуках відповідно до винаходу у традиційний стандартний спосіб.

Кількості наповнювачів, що застосовуються у сполуках, такі: для розріджувача - від 20 до 90%, більш прийнятно - від 50 до 85 мас. %; для дезінтегруючого агента - до 15%, більш прийнятно - до 10 мас. %; для зв'язувального агента - від 5 до 20%, більш прийнятно - від 5 до 15 мас. %; для змащувальної речовини - від 0,25 до 5%, більш прийнятно - від 0,5 до 3 мас. %; для ковзальної речовини - від 0,1 до 0,5%, більш прийнятно - від 0,2 до 0,5 мас. %.

У більш прийнятному варіанті здійснення винаходу склад відповідно до винаходу містить від 70 до 90 мас. % попередньо змішаної форми компонентів (b) і (с), як визначено вище, від 8 до 12 мас. % зв'язувального агента, який вибирають з попередньо желатинізованого крохмалю, від 3 до 10 мас. % дезінтегруючого агента, який вибирають з кукурудзяного крохмалю, від 0,3 до 2 мас. % змащувальної речовини, і від 0,2 до 0,4 мас. % ковзальної речовини.

Зараз у цій галузі техніки зазначають, що завдяки сильнодіючій природі оланзапіну постійна однорідність доз є необхідною умовою, і що такої однорідності важко досягти при прямому пресуванні. Ми несподівано виявили, що, незважаючи на низьку дозу активної сполуки в таблетці відповідно до цього винаходу, досягається чудова однорідність доз, що підтверджується аналітичними результатами дослідження однорідності вмісту, де відносне стандартне відхилення (RSD) становить від 0,7 до 1%. Це може пояснюватись гарною плинністю суміші, яку пресують, що забезпечує низькі відхилення за масою, при різних швидкостях пресування RSD дорівнює або менше 0,8%.

Однорідність таблеток визначають відповідно до стандартних процедур, описаних у виданні Pharmaceutical Dosage Forms, Second Edition, Volume 2, H.A. Lieberman, L. Lachman, J.B. Schwartz (Editors), Marcel Dekker, Inc., New York and Basel, pp. 321-325.

Оптимізація складу таблеток тісно пов'язана з наміром зробити процес виробництва таблеток простим, наскільки це можливо, і уникнути трудомістких операцій, які можуть без необхідності піддавати оброблюваний матеріал впливу тепла або підвищеної вологості. Відповідно до цього винаходу ми уникнули застосування розчинників для грануляції, які можуть викликати перетворення на різні поліморфні форми або гідрати, і, отже, уникнули вологих умов, при яких оланзапін є нестабільним; крім того, у процесі не було потрібне висушування, таким чином, ми уникли застосування підвищених температур, що можуть спричинити знебарвлення.

Наведені нижче приклади подані з метою ілюстрації і не повинні розглядатися як такі, що обме-

жують обсяг винаходу.

Приклади

Приклад 1

Приклад для порівняння

Оланзапін 10,00мг

Мікрокристалічна целюлоза 247,00мг

Попередньо желатинізований крохмаль 30,00мг

Натрієва сіль гліколяту крохмалю 9,00мг

Оксид кремнію, колоїдний безводний 1,00мг

Стеарат магнію 3,00мг

Оланзапін, попередньо желатинізований крохмаль і натрієву сіль гліколяту крохмалю змішують разом і перемелюють. Мікрокристалічну целюлозу, безводний колоїдний оксид кремнію та стеарат магнію просіюють, змішують з попередньою сумішшю лікарського засобу і пресують у таблетки.

Результати щодо стабільності в умовах дослідження:

> (1 місяць, 40°C/75% RH (відносна вологість), відкрите повітря): загальне підвищення вмісту споріднених сполук з 0,49% до 3,40%.

Приклад 2

Оланзапін 10,00мг

Целактоза 247,00мг

Попередньо желатинізований крохмаль 30,00мг

Натрієва сіль гліколяту крохмалю 9,00мг

Оксид кремнію, колоїдний безводний 1,00мг

Стеарат магнію 3,00мг

Оланзапін, попередньо желатинізований крохмаль і натрієву сіль гліколяту крохмалю змішують разом і перемелюють. Целактозу, безводний колоїдний оксид кремнію і стеарат магнію просіюють, змішують з попередньою сумішшю лікарського засобу. Суміш пресують у таблетки.

Результати щодо стабільності в умовах дослідження:

> (1 місяць, 40°C/75% RH (відносна вологість), відкрите повітря): загальне підвищення вмісту споріднених сполук з 0,40% до 1,63%.

Приклад 3

Оланзапін 10,00мг

Целактоза 227,00мг

Попередньо желатинізований крохмаль 30,00мг

Кукурудзяний крохмаль 9,00мг

Оксид кремнію, колоїдний безводний 1,00мг

Стеарат магнію 3,00мг

Оланзапін і кукурудзяний крохмаль змішують разом і перемелюють. Целактозу, попередньо желатинізований крохмаль і безводний колоїдний оксид кремнію просіюють та змішують з попередньою сумішшю лікарського засобу. Стеарат магнію просіюють і додають до суміші. Суміш пресують у таблетки.

Результати щодо стабільності в умовах дослідження:

> (6 місяців, 40°C/75% RH (відносна вологість), фольга Al/OPA): загальне підвищення вмісту споріднених сполук з 0,10% до 0,35%