

ПОЛУЧЕНИЕ КАПСУЛ И ТАБЛЕТОК БЫСТРОРАСТВОРЯЮЩЕГОСЯ ЭФАВИРЕНЗА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ СУПЕРДЕЗИНТЕГРАТОРОВ

Данное изобретение обеспечивает улучшенные пероральные композиции дозированных форм эфавиренза, которые используются для ингибирования вируса иммунодефицита человека (HIV; ВИЧ), предупреждения или лечения инфицирования вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) и для лечения возникающего в результате синдрома приобретенного иммунодефицита (AIDS; СПИД). В частности, данное изобретение относится к прессованным таблеткам или капсулам, заключающим в себе эфавиренз, которые содержат один или больше дезинтеграторов, увеличивающих скорость растворения эфавиренза в желудочно-кишечном тракте, таким образом улучшая скорость и степень всасывания эфавиренза в организме. Данное изобретение также относится к способу создания таких таблеток или капсул.

Целью дозового титрования пациента является достижение и поддержание уровня лекарственного вещества в крови, который превышает минимальный эффективный уровень, необходимый для ответной реакции, но не превышает минимальный токсический уровень. Свойства композиции или способ ее производства могут влиять на абсорбцию лекарственного средства из такой пероральной дозированной формы, как таблетка или капсула. В частности, это оказывается истинным в случае, когда лекарственное средство характеризуется низкой растворимостью в воде, имеет гидрофобную природу и/или вводится в высоких терапевтических дозах. В таких случаях растворение лекарственного средства из дозированной формы в желудочно-кишечном тракте может оказаться лимитирующим фактором, который определяет скорость и степень всасывания лекарства в организме. Изменения в составе и/или в способе производства дозированной формы могут оказывать влияние на скорость растворения.

Сферой активного исследования является открытие новых способов изготовления лекарственного средства. Высвобождение лекарственного средства из твердой лекарственной формы можно увеличить добавлением веществ, называемых дезинтеграторами. Дезинтеграторы представляют собой вещества или смеси веществ, добавляемые в лекарственную композицию, чтобы способствовать распаду или дезинтеграции содержимого таблеток или капсул на более мелкие частицы, которые растворяются быстрее, чем в отсутствие дезинтеграторов (Handbook of Pharmaceutical Excipients, Ainley Wade and Paul J. Weller eds., 2d ed. 1994; The Theory and Practice of Industrial Pharmacy, Leon Lachman, Herbert A. Lieberman, and Joseph L. Kanig eds., 3rd ed. 1986; Disintegrating Agents in Hard Gelatin Capsules, John E. Botzolakis and Larry I. Aigsburger, Drug Development and Industrial Pharmacy 14(1), 29-41 1988). Вещества, которые служат в качестве дезинтеграторов, включают в себя крахмалы, глины, целлюлозы, альгины, смолы и поперечно-связанные полимеры. Группа дезинтеграторов, называемых «супердезинтеграторы», обычно используется в твердой дозированной форме при низких уровнях концентраций, обычно от 1% до 10% по весу относительно общего веса дозированной единицы. Примерами супердезинтеграторов являются кроскармеллоза, кросповидон и натрий-гликолят-крахмал, которые представляют собой примеры поперечно-связанной целлюлозы, поперечно-связанного полимера и поперечно-связанного крахмала, соответственно. В Европейском Патенте EP 0301006 описано применение супердезинтеграторов для повышения растворимости таблеточных или капсульных композиций, содержащих метилпреднизолон, глюкокортикоидный стероид.

Необходимо разработать технологии, где таблетка или капсула быстро дезинтегрирует, и фармацевтический агент легко растворяется. Это особенно важно, когда фармацевтический агент крайне плохо растворим и/или должен быть введен в лекарственные формы в высокой концентрации.

Это изобретение относится к новым твердым пероральным композициям лекарственных форм, содержащим лекарственной

средство против ВИЧ - эфавиренз, - которые повышают скорость растворения эфавиренза в желудочно-кишечном тракте, для того, чтобы увеличить скорость и степень всасывания в организме, улучшая таким образом терапевтический эффект.

Данное изобретение предусматривает обеспечение улучшенными твердыми лекарственными формами, содержащими ненуклеозидный ингибитор обратной ВИЧ-транскриптазы (NNRTI) - лекарственное средство эфавиренз, - который быстро дезинтегрирует и растворяется, таким образом повышая терапевтические свойства композиции. Данное изобретение также предлагает способы производства композиций эфавиренза в капсулах и таблетках, которые допускают более высокую концентрацию эфавиренза, включенного в состав одной капсулы или таблетки.

Один из аспектов данного изобретения включает в себя композиции и способы получения таблеток и капсул, содержащих эфавиренз с применением сильного измельчения, стадии мокрой грануляции, когда на стадии мокрой грануляции используют очень высокие уровни супердезинтегратора, такого как натрий-гликолят-крахмал.

В другом варианте данного изобретения, в способе изготовления таблеток и капсул, содержащих эфавиренз, используют супердезинтегратор натрий-гликолят-крахмал как при мокрой грануляции, так и на стадии безводного смешивания. В предпочтительном варианте способа производства количество натрий-гликолят-крахмала, используемого на стадии мокрой грануляции, колеблется приблизительно от 20% до 75% по весу от общего сухого веса веществ, которые гранулируются на стадии мокрой грануляции. Более предпочтительно, чтобы на стадии мокрой грануляции составная часть супердезинтегратора составляла диапазон приблизительно от 20% до 55% по весу от общего сухого веса веществ, которые гранулируются на стадии мокрой грануляции.

В следующем варианте данного изобретения на стадии мокрой грануляции количество эфавиренза может изменяться в диапазоне приблизительно от 25% до 80% по весу от общего

сухого веса веществ, которые гранулируются на стадии мокрой грануляции. Более предпочтительно, когда содержание лекарственного вещества колеблется приблизительно от 45% до 80% по весу от общего сухого веса ингредиентов на стадии мокрой грануляции.

В данном изобретении поверхностно-активное вещество, такое как лаурилсульфат натрия, используют предпочтительно на стадии мокрой грануляции способа производства капсул или таблеток согласно изобретению. Предпочтительно лаурилсульфат натрия растворяется в жидкости мокрого гранулирования. Наиболее предпочтительно, когда содержание лаурилсульфата натрия колеблется приблизительно от 0,1% до 5% по весу от общего сухого веса веществ, гранулируемых на стадии мокрой грануляции.

Данное изобретение предусматривает улучшенные пероральные композиции лекарственных форм эфавиренза, которые используются для ингибирования вируса иммунодефицита человека (ВИЧ), предупреждения и лечения инфицирования ВИЧ и для лечения синдрома приобретенного иммунодефицита (СПИД). В частности, данное изобретение относится к прессованным таблеткам или капсулам, заключающим в себе эфавиренз, которые содержат один или более дезинтеграторов, увеличивающих скорость растворения эфавиренза в желудочно-кишечном тракте, таким образом улучшая скорость и степень всасывания эфавиренза в организме. Данное изобретение также относится к способу создания таких таблеток и капсул.

Активным ингредиентом композиции согласно изобретению является NNRTI-эфавиренз, который присутствует в терапевтически эффективном количестве. Способы получения эфавиренза описаны в Патенте США 5519021. Описание Патента США 5519021 во всей полноте упоминается в данной заявке. Эфавиренз представляет собой (s) 6-хлор-4-(циклопропилэтинил)-1,4-дигидро-4-(трифтрметил)-2Н-3,1-бензоксазин-2-он.

Кроме активного ингредиента, твердые лекарственные формы содержат ряд дополнительных ингредиентов, называемых наполнителями. Из числа других разбавителей эти наполнители

включают в себя связующие вещества, смазочные масла, вещества, обеспечивающие скольжение, и дезинтеграторы. Чтобы создать объем композиции и сделать таблетку целесообразного размера для прессования, используют разбавители. Примерами разбавителей являются лактоза и целлюлоза. Связующие вещества представляют собой агенты, используемые для придания связующих свойств порошкообразному материалу, гарантируя целостность таблетки после прессования, а также для улучшения текучих свойств порошка. Примерами типичных связующих веществ являются лактоза, крахмал и различные сахара. Смазочные масла выполняют несколько функций, включая предотвращение приклеивания таблеток к прессующему оборудованию и улучшение процесса грануляции до прессования или капсулирования. В большинстве случаев смазочные масла представляют собой гидрофобные вещества. Излишнее использование смазочных масел может привести в результате к композиции со сниженной дезинтеграцией и/или с замедленным растворением лекарственного вещества. Скользящие компоненты представляют собой вещества, которые улучшают свойства текучести грануляционного материала. Примеры скользящих веществ включают в себя тальк и коллоидный диоксид кремния. Дезинтеграторы представляют собой вещества или смеси веществ, добавляемые в композицию, чтобы способствовать распаду или дезинтеграции твердой лекарственной формы после введения. Вещества, которые могут служить в качестве дезинтеграторов, включают в себя крахмалы, глины, целлюлозы, альгины, камеди и поперечно-связанные полимеры. Дезинтеграторы, называемые «супердезинтеграторами», обычно используются в твердой лекарственной форме в низких количествах, обычно от 1% до 10% по весу относительно общего веса дозированной единицы. Кроскармеллоза, кросповидон и натрий-гликолят-крахмал представляют собой примеры поперечно-связанной целлюлозы, поперечно-связанного полимера и поперечно-связанного крахмала, соответственно. Натрий-гликолят-крахмал набухает от семи до двенадцати раз за период менее 30 секунд, эффективно дезинтегрируя грануляты, которые его содержат. Грануляция относится к способу смешивания, с

помощью которого общий размер частиц композиции увеличивается посредством постоянной агрегации более мелких частиц. Мокрая грануляция относится к грануляции, которая осуществляется смачиванием более мелких частиц, так что они приклеиваются друг к другу. После высушивания вновь образованные более крупные частицы остаются неповрежденными. При сухой грануляции, более крупные частицы образуются в результате уплотнения сухих ингредиентов, за которым следует размалывание прессованного материала до частиц определенного размера.

Один из аспектов данного изобретения представляет собой композицию и способ получения таблеток или капсул с помощью сильного измельчения стадии мокрой грануляции, в которой используются очень большие количества супердезинтегратора, такого как натрий-гликолят-крахмал, с последующей стадией сухого смешивания, на которой вводят дополнительные количества супердезинтегратора. В данном изобретении в процессе получения на стадии мокрой грануляции количество супердезинтегратора предпочтительно составляет диапазон приблизительно от 20% до 75% по весу от общего сухого веса веществ, используемых на стадии мокрой грануляции. Более предпочтительно, когда составная часть супердезинтегратора колеблется приблизительно от 20% до 55% по весу относительно общего сухого веса всех ингредиентов стадии мокрой грануляции. Вообще на стадии мокрой грануляции количество ингибитора обратной ВИЧ-транскриптазы может изменяться приблизительно от 25% до 80% по весу от общего сухого веса всех ингредиентов стадии мокрой грануляции. Более предпочтительно, когда составная часть лекарственного вещества колеблется приблизительно от 45% до 80% по весу от общего сухого веса всех ингредиентов на стадии мокрой грануляции. На стадии мокрой грануляции также используется поверхностно-активное вещество, такое как лаурилсульфат натрия, или другое вещество, которое улучшает смачиваемость лекарственного средства. Предпочтительно, когда составная часть поверхностно-активного вещества колеблется приблизительно от 0,1% до 5% по весу от общего веса ингредиентов в композиции. После стадии мокрой грануляции

материал высушивается, измельчается и подвергается сухому смешиванию с другими ингредиентами, такими как разбавители, обеспечивающие скольжение вещества, дезинтеграторы и смазочные масла. Продукт стадии сухого смешивания затем заливают в каркасы желатиновых капсул или прессуют в таблетки. Желатиновые капсулы могут содержать активный ингредиент и порошкообразные носители, такие как лактоза, крахмал, производные целлюлозы, стеарат магния, стеариновая кислота и тому подобное. Подобные разбавители используют для создания прессованных таблеток. Можно производить как капсулы, так и таблетки с длительным высвобождением продуктов, чтобы обеспечить непрерывное высвобождение лекарственного средства в течение ряда часов. Прессованные таблетки могут быть покрыты сахаром или покрыты пленкой, чтобы замаскировать неприятный привкус и защитить от окружающей среды, или могут быть снабжены энтерическим покрытием для избирательной дезинтеграции в желудочно-кишечном тракте. Технология изготовления твердых дозированных форм, таких как капсулы или прессованные таблетки, в которой для этих целей используется общепринятое фармацевтическое оборудование, подробно описывается в Remington's Pharmaceutical Sciences (Alfonso R. Gennaro ed., ch. 89, 18th ed. 1990).

В другом аспекте данного изобретения обнаружено, что гликолят-крахмал натрия действует как сильно набухающий носитель, к которому прикрепляется эфавиренз во время стадии мокрой грануляции при получении таблеток и капсул, содержащих эфавиренз. Грануляция относится к технологии обработки, при которой общий размер частиц композиции увеличивается в результате постоянной агрегации более мелких частиц. Мокрая грануляция означает грануляцию, которая осуществляется в результате смачивания более мелких частиц, с тем, чтобы они присоединялись друг к другу. После высушивания вновь образованные более крупные частицы остаются неповрежденными. На стадии сухого смешивания при производстве таблеток или капсул, содержащих эфавиренз, внегранулярные вещества

добавляются к гранулятам, чтобы создать другие улучшенные свойства, такие как текучесть и маслянистость. Во всей смеси грануляты равномерно перемешиваются.

Сцепление частиц лекарственного эфавиренза с гидратированным дезинтегратором натрий-гликолят-крахмалом осуществляется посредством равномерного смешивания на стадии мокрой грануляции. В данном изобретении количество натрий-гликолят-крахмала, используемое на стадии мокрой грануляции, значительно выше, чем обычно применяют. В данном изобретении важный гранулометрический состав предпочтительно содержит натрий-гликолят-крахмал приблизительно от 20% до 75% по весу от общего сухого веса ингредиентов стадии мокрой грануляции, в противоположность 1-10%, которые используются обычно на стадии мокрой грануляции (Handbook of Pharmaceutical Excipients, Ainley Wade and Paul J. Weller eds., 2d ed. 1994; The Theory and Practice of Industrial Pharmacy, Leon Lachman, Herbert A. Lieberman, and Joseph L. Kanig eds., 3rd ed. 1986; Disintegrating Agents in Hard Gelatin Capsules, John E. Botozolakis and Larry L. Augsburger, Drug Development and Industrial Pharmacy 14(1), 29-41 1988). Во время мокрой грануляции частицы лекарственного вещества эфавиренза прикрепляются к поверхности частиц натрий-гликолят-крахмала. Когда затем эти гранулы подвергаются действию жидкости в желудочно-кишечном тракте, после распада твердой лекарственной формы натрий-гликолят-крахмал быстро набухает и представляет прикрепленные частицы лекарственного вещества эфавиренза жидкости, способствуя быстрому растворению эфавиренза.

Данное изобретение предусматривает фармацевтически дозированные формы капсул или прессованных таблеток, содержащих терапевтически эффективное количество эфавиренза и содержащих один или более дезинтеграторов в количестве приблизительно более 10% по весу от общего веса содержимого капсулы или общего веса таблетки.

Используемый в данном изобретении дезинтегратор предпочтительно выбирается из группы, содержащей

модифицированные крахмалы, кроскармаллозу натрия, кальций-карбоксиметилцеллюлозу и кросповидон.

В данном изобретении предпочтительный дезинтегратор представляет собой модифицированный крахмал.

Более предпочтительным дезинтегратором согласно изобретению является модифицированный крахмал, натрий-гликолят-крахмал.

В данном изобретении капсульная композиция содержит эфавиренз, присутствующий в количестве приблизительно от 5 до 1000 мг на капсулу.

В данном изобретении капсульная композиция предпочтительно содержит приблизительно от 5 до 500 мг эфавиренза на капсулу.

В данном изобретении предпочтительно капсульная композиция содержит приблизительно от 500 до 1000 мг эфавиренза на капсулу.

Предпочтительно, в данном изобретении капсульная композиция содержит приблизительно от 25 до 350 мг эфавиренза на капсулу.

Предпочтительно, в данном изобретении капсульная композиция содержит приблизительно от 50 до 200 мг эфавиренза на капсулу.

Прессованная таблетка данного изобретения содержит эфавиренз в количестве приблизительно от 5 до 800 мг на таблетку.

Данное изобретение предусматривает фармацевтическую дозированную форму, содержащую:

- (a) терапевтически эффективное количество эфавиренза;
- (b) поверхностно-активное вещество;
- (c) дезинтегратор;
- (d) связующее вещество;
- (e) разбавитель;
- (f) смазку;
- (g) вещество, обеспечивающее скольжение; и
- (h) возможно, дополнительные фармацевтически приемлемые наполнители;

где дезинтегратор выбирается из модифицированных крахмалов, кроскармаллозы натрия, кальций-карбоксиметилцеллюлозы и кросповидона и присутствует в количестве приблизительно более 10% по весу от общего сухого веса содержимого капсулы или прессованной таблетки.

Другое направление данного изобретения обеспечивает способ производства твердой лекарственной формы, включающей в себя стадии

а) мокрой грануляции эфавиренза и внутригранулярного натрий-крахмала в сильно измельчающем грануляторе с использованием водного раствора лаурилсульфата натрия;

(b) высушивания продукта стадии (a);

(c) измельчения продукта стадии (b);

(d) сухого смешивания продукта стадии (c) с внегранулярным натрий-гликолят-крахмалом и дополнительными фармацевтически приемлемыми наполнителями; и

(e) капсулирования или прессования в таблетки продукта стадии (d).

Используемые в описании следующие термины и выражения имеют указанные значения.

Натрий-гликолят-крахмал относится к натрийкарбоксиметилкрахмалу.

«Эфавиренз» относится к фармакологически активному ингредиенту (S) 6-хлор-4-(циклопропилэтинил)-1,4-дигидро-4(трифторметил)-2Н-3,1-бензоксазин-2-ону. Способ синтеза этого соединения описывается в Патенте США номер 5519021, который цитируется в описании.

«Терапевтически эффективное количество» подразумевает количество соединения, достаточное, чтобы вызвать требуемый фармакологический эффект.

Используемый в описании термин «модифицированный крахмал» означает любой из определенных водорастворимых полимеров, полученных из крахмала (кукурузного, картофельного, из тапиоки) ацетилированием, хлорированием, кислотным гидролизом и действием ферментов.

ПРИМЕРЫ

В следующих аспектах данного изобретения смешивают перечисленные ниже количества лекарственного вещества и дополнительных компонентов, используя стандартные фармацевтические технологии производства. Полученные препараты применяются для заполнения каркасов желатиновых капсул или прессуются в таблетки с использованием стандартных фармацевтических методик изготовления.

Пример 1. Получаемая в результате мокрой грануляции 100 миллиграммовая капсульная композиция

Способ получения. Эфавиренз и внутригранулярный натрий-гликолят-крахмал смешиваются, а затем после добавления водного раствора лаурилсульфата натрия подвергаются мокрой грануляции. Затем эта влажная масса может быть высушена в псевдоожиженном слое в полочной сушилке или в другой подходящей сушильной установке. Высушенная грануляция может быть измельчена до достижения подходящего профиля распределения частиц по размеру, а затем смешана с другими ингредиентами. Потом эту смесь заливают в составленные из двух частей каркасы твердых желатиновых капсул.

<u>Ингредиент</u>	<u>Количество на капсулу</u>	<u>%</u>
Эфавиренз	100 мг	39,06
Лаурилсульфат натрия	5 мг	1,95
Лактоза, водная	57 мг	22,26
Стеарат магния	4 мг	1,56
Натрий-гликолят-крахмал (внутригранулярный)	80 мг	31,25
Натрий-гликолят-крахмал (внегранулярный)	10 мг	3,91

Общий вес капсулы 256 мг.

Пример 2. Получаемая в результате мокрой грануляции 100 миллиграммовая капсульная композиция

Способ получения. Эфавиренз и внутригранулярный натрий-гликолят-крахмал гранулируются с использованием водного раствора лаурилсульфата натрия. Затем эта влажная масса может быть высушена в псевдоожиженном слое в полочной сушилке или в

другой подходящей для сушки установке. Высушенная грануляция может быть измельчена до получения соответствующего профиля распределения частиц по размеру и потом смешивается с другими ингредиентами.

<u>Ингредиент</u>	<u>Количество на капсулу</u>	<u>%</u>
Эфавиренз	100 мг	21,93
Лаурилсульфат натрия	5 мг	1,10
Натрий-гликолят-крахмал (внутримолекулярный)	50 мг	10,96
Натрий-гликолят-крахмал (внегранулярный)	10 мг	2,19
Лактоза, водная	277 мг	60,75
Тальк	8 мг	1,75
Коллоидный диоксид кремния	4 мг	0,88
Стеариновая кислота	2 мг	0,44
Общий вес капсулы 456 мг		

Пример 3. Получаемая в результате мокрой грануляции 300 миллиграммовая таблетированная композиция

Способ получения. Эфавиренз, натрий-гликолят-крахмал и микрокристаллическая целлюлоза гранулируются с использованием водного раствора лаурилсульфата натрия. Затем эта влажная масса может быть высушена в псевдооживленном слое в полочной сушилке или в другой подходящей установке для сушки. Высушенная грануляция измельчается до достижения требуемого профиля распределения частиц по размеру. Эта смесь прессуется в таблетки. В случае необходимости эти таблетки могут быть покрыты.

<u>Ингредиент</u>	<u>Количество на капсулу</u>	<u>%</u>
Эфавиренз	300 мг	50,00
Лаурилсульфат натрия	12 мг	2,00
Микрокристаллическая целлюлоза	120 мг	20,00
Натрий-гликолят-крахмал	120 мг	20,00
Лактоза, водная	42 мг	7,00
Стеарат магния	6 мг	1,00
Общий вес таблетки 600 мг		

Проведены анализы образцов капсул и таблеток, взятых во время описанных выше процессов производства. При анализе капсул и таблеток использовались процедуры, специально упоминаемые Фармакопеей США (USP). При исследовании растворения использовался Аппарат 2, методология Фармакопеи США (перемешивание лопастью при 50 оборотах в минуту, 900 мл 1% раствора лаурилсульфат натрия – дистиллированная вода при 37°C).

Таблица 1

Исследование растворения капсульной композиции

Капсульная композиция примера 1:

<u>Время (минуты)</u>	<u>% Растворенного</u>
10	82,9
15	94,6
30	98,5
45	99,3
60	99,6

Таблица 2

Исследование растворения таблеточной композиции

Таблеточная композиция примера 3:

<u>Время (минуты)</u>	<u>% Растворенного</u>
10	78,0
15	91,5
30	100,0
45	102,1
60	102,9

Для установления однородности лекарственной формы проводились исследования образцов капсул и таблеток, взятых во время вышеописанных процессов производства. Однородность содержимого капсул и таблеток исследовалась на основании инструкций Фармакопеи США (USP). Результаты представлены в таблице 3. Используемое сокращение «RSD» означает относительное стандартное отклонение и рассчитывается согласно руководству Фармакопеи США.

таблица 3

Анализ однородности содержимого

Капсулы из примера 1:

Однородность содержимого $100,2 \pm 1,7\%$ (среднее $\pm$ RSD)

Таблетки из примера 3:

Однородность содержимого $104,3 \pm 0,7\%$ (среднее $\pm$ RSD)

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтическая дозированная форма капсулы или прессованной таблетки, содержащая терапевтически эффективное количество эфавиренза и дезинтегратор приблизительно в количестве более 10% по весу относительно общего сухого веса фармацевтической дозированной формы.

2. Капсула или прессованная таблетка по п.1, отличающаяся тем, что дезинтегратор выбирается из модифицированных крахмалов, кроскармаллозы натрия, кальций-карбоксиметилцеллюлозы и кросповидона.

3. Капсула или прессованная таблетка по п.2, отличающаяся тем, что дезинтегратор выбирается из одного или более модифицированных крахмалов.

4. Капсула или прессованная таблетка по п.3, отличающаяся тем, что модифицированный крахмал представляет собой натрий-гликолят-крахмал.

5. Капсула или прессованная таблетка по любому из предшествующих пунктов, которую получают, используя стадию мокрой грануляции, содержащая эфавиренз и один или более модифицированных крахмалов, отличающаяся тем, что на стадии мокрой грануляции модифицированный крахмал присутствует в количестве приблизительно от 10% до 75% по весу относительно общего сухого веса компонентов стадии мокрой грануляции.

6. Капсула или прессованная таблетка по любому из предшествующих пунктов, отличающаяся тем, что в процессе получения на стадии мокрой грануляции модифицированный крахмал присутствует в количестве приблизительно от 20% до 55% по весу относительно общего сухого веса компонентов стадии мокрой грануляции.

7. Капсула по любому из предшествующих пунктов, отличающаяся тем, что эфавиренз присутствует в фармацевтической дозированной форме в количестве приблизительно от 5 до 1000 мг.

8. Капсула по любому из предшествующих пунктов, отличающаяся тем, что эфавиренз присутствует в

фармацевтической дозированной форме в количестве приблизительно от 5 до 500 мг.

9. Капсула по любому из предшествующих пунктов, отличающаяся тем, что эфавиренз присутствует в фармацевтической дозированной форме в количестве приблизительно от 500 до 1000 мг.

10. Капсула по любому из предшествующих пунктов, отличающаяся тем, что эфавиренз присутствует в фармацевтической дозированной форме в количестве приблизительно от 25 до 350 мг.

11. Капсула по любому из предшествующих пунктов, отличающаяся тем, что эфавиренз присутствует в фармацевтической дозированной форме в количестве приблизительно от 50 до 200 мг.

12. Прессованная таблетка или капсула по пп. 5-11, отличающаяся тем, что стадия мокрой грануляции проводится в присутствии лаурилсульфата натрия.

13. Прессованная таблетка или капсула по п.12, отличающаяся тем, что лаурилсульфат натрия присутствует в количестве приблизительно от 0,1% до 5% по весу относительно общего сухого веса компонентов стадии мокрой грануляции.

14. Прессованная таблетка по п.1, отличающаяся тем, что эфавиренз присутствует в фармацевтической дозированной форме в количестве приблизительно от 5 до 800 мг.

15. Фармацевтическая дозированная форма, содержащая:

- (a) терапевтически эффективное количество эфавиренза;
- (b) поверхностно-активное вещество;
- (c) дезинтегратор;
- (d) связующее вещество;
- (e) разбавитель;
- (f) смазку;
- (g) вещество, обеспечивающее скольжение; и
- (h) возможно дополнительные фармацевтически приемлемые наполнители;

в которой дезинтегратор выбирается из модифицированных крахмалов, кроскармаллозы натрия, кальций-

карбоксиметилцеллюлозы и кросповидона, и такой дезинтегратор присутствует в количестве приблизительно более 10% по весу от общего сухого веса содержимого капсулы или прессованной таблетки.

16. Способ получения фармацевтической дозированной формы капсулы или прессованной таблетки, содержащей терапевтически эффективное количество эфавиренза и натрий-гликолят-крахмала в количестве приблизительно более 10% по весу относительно общего сухого веса фармацевтической дозированной формы, включающий в себя

(a) мокрую грануляцию эфавиренза и натрий-гликолят-крахмала в присутствии водного раствора лаурилсульфата натрия;

(b) высушивание продукта стадии (a);

(c) измельчение продукта стадии (b);

(d) сухое смешивание продукта стадии (c) с натрий-гликолят-крахмалом и дополнительными фармацевтически приемлемыми наполнителями; и

(e) капсулирование или прессование в таблетки продукта стадии (d).

17. Способ по п.16, отличающийся тем, что: (i) натрий-гликолят-крахмал стадии (a) присутствует в количестве приблизительно от 20% до 75% по весу относительно сухого веса всех компонентов стадии мокрой грануляции; и (ii) натрий-гликолят-крахмал стадии (d) присутствует в количестве приблизительно от 1% до 10% по весу относительно общего сухого веса всех компонентов стадии сухого высушивания.

18. Способ по п.16, отличающийся тем, что: (i) натрий-гликолят-крахмал стадии (a) присутствует в количестве приблизительно от 20% до 55% по весу относительно общего сухого веса всех компонентов стадии мокрой грануляции; и (ii) натрий-гликолят-крахмал стадии (d) присутствует в количестве приблизительно от 2% до 4% сухого веса относительно общего веса всех компонентов стадии сухого смешивания.