

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **201992328** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2020.02.14

(22) Дата подачи заявки
2018.04.04

(51) Int. Cl. *A61K 9/46* (2006.01)
A61K 9/16 (2006.01)
A61K 9/48 (2006.01)
A61K 31/00 (2006.01)

(54) **ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ, СОДЕРЖАЩАЯ ЛЕНВАТИНИБА МЕЗИЛАТ**

(31) 17164761.3

(32) 2017.04.04

(33) EP

(86) PCT/EP2018/058629

(87) WO 2018/185175 2018.10.11

(71) Заявитель:
СИНТОН Б.В. (NL)

(72) Изобретатель:

Ногейрас Ньето Луис, Альварес

Фернандес Лисардо (ES), Велада

Кальсада Хосе (NL), Кумар Рохит (ES)

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективную дозу левлатиниба мезилата, содержащей натрий, где массовое соотношение левлатиниба мезилата к карбонатам натрия находится в диапазоне от 1:1,5 до 1:5.

A1

201992328

201992328

A1

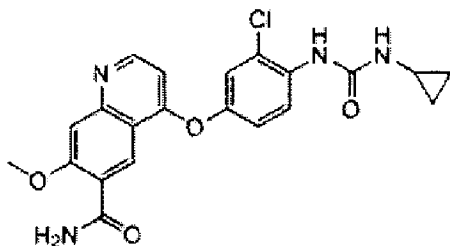
ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-559293EA/042

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ, СОДЕРЖАЩАЯ ЛЕНВАТИНИБА МЕЗИЛАТ

ПРЕДПОСЫЛКИ СОЗДАНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей Ленватиниба мезилат, обладающей улучшенной биодоступностью.



Ленватиниб, имеющий химическую структуру, показанную выше, является ингибитором ангиогенеза и С-Kit киназы, и как таковой его используют в качестве терапевтического средства против различных опухолей, таких как рак щитовидной железы, рак легких, меланома и рак поджелудочной железы.

Ленватиниб и его фармацевтически приемлемые соли раскрыты в Европейской патентной заявке EP1415987.

Ленватиниба мезилат, сформулированный в фармацевтическую композицию, разлагается при хранении во влажных и теплых условиях. Кроме того, известно, что Ленватиниба мезилат становится гелеобразным при контакте со средой растворения, это может вызвать задержку его высвобождения. EP 1797881 раскрывает фармацевтическую композицию, которая решает вышеуказанные проблемы с использованием щелочного эксципиента в виде 5% масс./масс водного раствора с pH 8 для уменьшения разложения активного вещества и кремниевой кислоты для ингибирования гелеобразования. В качестве подходящего щелочного эксципиента описаны карбонаты натрия.

EP2468281 раскрывает, что, когда в качестве основания используют карбонат щелочно-земельного металла в комбинации с дезинтегрантом, фармацевтические композиции обладают превосходными свойствами растворения по сравнению с другими основаниями, даже после длительного хранения. В процессе рассмотрения заявки заявитель представил результаты, демонстрирующие, что, когда в качестве стабилизаторов использовали карбонаты не щелочно-земельных металлов, такие как

бикарбонат натрия, скорость растворения снижалась после хранения по сравнению со скоростью до хранения, а время растворения еще более замедлялось.

Все еще существует необходимость получения дополнительной пероральной композиции Ленватиниба мезилата, которая преодолевает проблемы гелеобразования и разложения и является биоэквивалентной коммерческим капсулам Ленватиниба мезилата (Lenvima®).

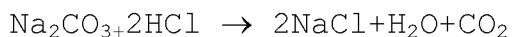
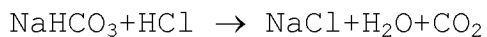
Подробное описание изобретения

Настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, включающей терапевтически эффективную дозу Ленватиниба мезилата и карбонатов натрия, в которой массовое соотношение Ленватиниба мезилата к карбонатам натрия находится в диапазоне от 1:1,5 до 1:5, наиболее предпочтительные диапазоны составляют от 1:2 до 1:4.

Карбонаты натрия в настоящем изобретении охватывают карбонат натрия (Na_2CO_3), бикарбонат натрия (NaHCO_3) или смеси обоих, например, effersoda, который представляет собой бикарбонат натрия, покрытый карбонатом натрия. Предпочтительным карбонатом в изобретении является бикарбонат натрия.

Авторы изобретения неожиданно обнаружили, что композиции, включающие ленватиниба мезилат и карбонаты натрия, в которых массовое соотношение ленватиниба мезилата к карбонатам натрия находится в диапазоне от 1:1,5 до 1:5, являются стабильными и биоэквивалентны коммерческим капсулам Ленватиниба мезилата (Lenvima®).

В кислой среде желудочно-кишечного тракта карбонаты натрия выделяют CO_2 :



Образующийся CO_2 обладает дезинтегрирующим эффектом, который позволяет Ленватиниба мезилату диспергироваться в виде очень маленьких высокодисперсных частиц, избегая гелеобразования. Щелочная природа карбонатов натрия предотвращает разложение и уменьшает образование примесей, в том числе генотоксических примесей, которые могут образовываться при гидролизе Ленватиниба мезилата. Кроме того, авторы изобретения неожиданно обнаружили, что, когда карбонаты натрия используются в соотношении, раскрытом в настоящем изобретении, стабильность и дезинтегрирующие свойства этих карбонатов таковы, что

Ленватиниба мезилат можно сформулировать без добавления дополнительного дезинтегранта, как описано в EP2468281. Добавление дополнительного дезинтегранта не является обязательным, и необходимость его добавления может определить специалист в данной области.

Кроме того, карбонаты натрия, и особенно NaHCO_3 , имеют лучшую растворимость в воде, чем карбонаты щелочно-земельных металлов, описанные в EP2468281, улучшая способность фармкомпозиции к обработке, т.е. методом влажного гранулирования с водой.

Способность к обработке улучшается так, что в таких композиция не требуется никакого связующего вещества. Добавление дополнительного связующего вещества не является обязательным.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, включающей терапевтически эффективную дозу Ленватиниба мезилата, имеющего распределение частиц по размерам D_{90} от 5 до 50 мкм, предпочтительно от 8 до 25 мкм, наиболее предпочтительно от 10 до 15 мкм.

Значение D_{90} распределения частиц по размерам определяют как диаметр частиц, при котором 90% по объему частиц имеют меньший диаметр, чем диаметр, который соответствует D_{90} значению, измеренному методом лазерной дифрактометрии. В частности, для определения распределения частиц по размерам использовали Malvern Instruments Mastersizer.

Помимо карбонатов натрия, можно дополнительно использовать один или несколько фармацевтически приемлемых эксципиентов в соответствии с настоящим изобретением.

В предпочтительном варианте осуществления карбонаты натрия используют в количестве от 14% до 65%, предпочтительно 20%–55%, более предпочтительно 20%–50%, наиболее предпочтительно 25%–50% по массе в расчете на общую массу композиции.

Один или несколько фармацевтически приемлемых эксципиентов, которые могут быть использованы в дополнение к карбонатам натрия в соответствии с настоящим изобретением, могут быть выбраны, например, из разбавителей, связующих веществ, разрыхлителей, смазывающих веществ и скользящих веществ.

Разбавители представляют собой наполнители, которые используют для увеличения объема таблетки или капсулы. Объединение разбавителя с активным фармацевтическим ингредиентом

придает конечному продукту соответствующую массу и размер для облегчения его производства и обработки. Связующие вещества удерживают вместе эксципиенты, которые присутствуют в таблетке/грануле.

Фармацевтическая композиция по настоящему изобретению предпочтительно содержит по меньшей мере один разбавитель.

Разбавители предпочтительно используют в количестве от 15% до 75%, предпочтительно 30%–70%, более предпочтительно 35%–65%, даже более предпочтительно 35%–55% по массе в расчете на общую массу композиции. Подходящие примеры разбавителей, которые следует использовать в соответствии с настоящим изобретением, включают крахмал, предварительно желатинизированный крахмал, микрокристаллическую целлюлозу (МСС), маннит и фосфат кальция.

В предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения разбавители, которые следует использовать, представляют собой маннит, микрокристаллическую целлюлозу или их смеси.

Фармацевтическая композиция по настоящему изобретению также может содержать связующее вещество. Связующие вещества обеспечивают возможность образования таблеток и гранул, имеющих желаемую или требуемую механическую прочность. Связующие вещества, которые являются подходящими для применения в соответствии с настоящим изобретением, включают повидон, гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу и натрий карбоксилметилцеллюлозу. Связующие вещества предпочтительно используют в количестве от 1% до 6% по массе в расчете на общую массу композиции.

Фармацевтическая композиция по настоящему изобретению также может содержать дополнительный дезинтегрант. Дезинтегранты добавляют в композицию таблетки или капсулы, чтобы способствовать распаду таблетки/капсулы на более мелкие фрагменты в водной среде, тем самым увеличивая доступную площадь поверхности и способствуя более быстрому высвобождению активного фармацевтического ингредиента. Подходящие примеры дезинтегрантов, которые следует использовать в соответствии с настоящим изобретением, включают кроссповидон, L-НПС (гидроксипропилцеллюлоза с низкой степенью замещения), натрий крахмалгликолят, натрий кроскармеллозу и смеси любых из вышеперечисленных. Дополнительные дезинтегранты предпочтительно используют в количестве от 1% до 25% по массе в расчете на общую

массу композиции; количество будет зависеть от размера таблетки и выбранного дезинтегранта. Предпочтительный дополнительный дезинтегрант представляет собой гидроксипропилцеллюлозу с низкой степенью замещения, в предпочтительном количестве от 15% до 25% по массе в расчете на общую массу композиции.

Фармацевтическая композиция по настоящему изобретению также может содержать смазывающее вещество. Смазывающие вещества обычно используют для уменьшения трения скольжения. В частности, для уменьшения трения на границе раздела между смесью, подлежащей инкапсулированию, и дозатором машины для инкапсулирования. Подходящие смазывающие вещества для использования в соответствии с настоящим изобретением включают стеарат магния, стеариновую кислоту, глицерилбегенат, гидрогенизированное растительное масло, тальк и глицеринфумарат. Предпочтительным смазывающим веществом является тальк. Фармацевтическая композиция по настоящему изобретению также может содержать скользящее вещество. Скользящие вещества улучшают поток продукта, уменьшая трение между частицами. Подходящим примером является коллоидный диоксид кремния.

Смазывающие вещества и скользящие вещества предпочтительно используют в общем количестве от 0,05% до 5% по массе в расчете на общую массу композиции.

В предпочтительном варианте осуществления фармацевтическая композиция по настоящему изобретению, где массовое соотношение Ленватиниба мезилата к карбонатам натрия находится в диапазоне от 1:1,5 до 1:5, содержит следующие ингредиенты, в расчете на общую массу композиции:

а. терапевтически эффективную дозу Ленватиниба мезилата в количестве от 4% до 30% масс., предпочтительно 4% – 25% масс.;

б. микрокристаллическую целлюлозу в количестве от 10% до 65% масс., 20%–65% масс., более предпочтительно 25%–55% масс., даже более предпочтительно 27%–45% масс.;

с. карбонаты натрия, предпочтительно гидрокарбонат натрия, от 20% до 55% масс., предпочтительно от 20 до 50% масс., более предпочтительно 25–50% масс.;

д. необязательно, гидроксипропилцеллюлозу с низкой степенью замещения в количестве 15–25% масс.

е. маннит в количестве от 7% до 18% масс., предпочтительно 5%–10% масс.; и

ф. от 1% до 5% масс. смазывающего вещества и скользящих

веществ, предпочтительно талька.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения терапевтически эффективная доза Ленватиниба составляет 4 мг, 10 мг, 18 мг и 24 мг.

Композиции по настоящему изобретению можно получить прямым смешиванием или гранулированием Ленватиниба мезилата с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми эксципиентами, необязательно с последующим инкапсулированием, с использованием оборудования и способов, хорошо известных специалистам в данной области.

В предпочтительном варианте осуществления композиции получают способом гранулирования. Гранулирование можно осуществить влажным или сухим способом, при этом влажное гранулирование с использованием воды или органических растворителей или их смесей в качестве жидкости для гранулирования и сухое гранулирование можно осуществить способами, известными как ударное уплотнение и/или вальцевание.

Фармацевтически приемлемые эксципиенты, которые следует использовать в соответствии с настоящим изобретением, можно использовать только интрагранулярно, только экстрагранулярно или и тем и другим образом.

В предпочтительном варианте осуществления гранулы по настоящему изобретению получают способом влажного гранулирования, включающим стадии:

1. смешивания Ленватиниба мезилата, карбонатов натрия, предпочтительно NaHCO_3 , где массовое соотношение ленватиниба мезилата к карбонатам натрия находится в диапазоне от 1:1,5 до 1:5, наиболее предпочтительные диапазоны составляют от 1:2 до 1:4.
2. влажного гранулирования полученной смеси;
3. дальнейшего смешивания полученного гранулята с одним или несколькими дополнительными фармацевтически приемлемыми эксципиентами с образованием следующей смеси;
4. необязательного инкапсулирования гранул.

Гранулы по настоящему изобретению обычно имеют распределение частиц по размерам D_{50} 200–350 мкм, более предпочтительно от 250 до 300 мкм.

Настоящее изобретение также относится к фармацевтической композиции, включающей грануляты, как описано выше, в форме капсулы или таблетки, предпочтительно капсулы.

Фармацевтические композиции, описанные в настоящей заявке, можно получить с использованием обычных способов и оборудования, хорошо известных в данной области.

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению демонстрируют профиль растворения *in vitro*, где по меньшей мере 80% Ленватиниба мезилата высвобождается через пятнадцать минут, когда композицию подвергают испытанию на растворимость в 900 мл HCl 0,1N (pH 1) с использованием аппарата II USP при 50 об/мин при 37°C. Предпочтительно, по меньшей мере 85% Ленватиниба мезилата высвобождается из фармацевтической композиции через пятнадцать минут. Фармацевтическая композиция в соответствии с настоящим изобретением биоэквивалентна коммерчески доступным капсулам Ленватиниба мезилата.

Фиг. 1 показывает профиль растворения *in vitro* композиций капсул в соответствии с настоящим изобретением, сравнительных примеров 1, 2 и 3 по сравнению с коммерчески доступными капсулами.

Настоящее изобретение проиллюстрировано следующими примерами.

ПРИМЕРЫ

Пример 1

Таблица 1

Фармацевтическая композиция для состава А

Состав А		
Компоненты	мг/капсула	%
Интрагранулярные		
Ленватиниба мезилат	12,25	12,25%
Гидрокарбонат натрия	33,00	33,00%
Маннит	8,75	8,75%
Микрокристаллическая целлюлоза	21,50	21,50%
Экстрагранулярные		
Микрокристаллическая целлюлоза	21,50	21,50%
Тальк	3,00	3,00%
Общая масса	100,00	100,00%

3,68 граммов ленватиниба мезилата, 9,90 граммов гидрокарбоната натрия, 2,63 граммов маннита и 6,45 граммов микрокристаллической целлюлозы навешивали и просеивали через 0,8 мм сито для деагломерации веществ. После этого указанные компоненты перемешивали в течение 5 минут в сосуде при 150

об/мин при помощи мешалки IKA Eurostard. Затем к смеси в сосуде добавляли 9 г дистиллированной воды, смешивая компоненты при 150 об/мин, используя вышеуказанную мешалку. Полученные смоченные гранулы просеивали через 2,8 мм сито и помещали в печь при 40°C в условиях вакуума на 24 часа. Потери при сушке гранул измеряли с использованием галогенового анализатора влажности. После сушки готовых гранул (1) навешивали 6,45 грамм микрокристаллической целлюлозы и просеивали через 0,8 мм сито и затем перемешивали с полученными гранулами (1) в течение 10 минут при 72 об/мин, получая в результате однородную смесь (2). Навешивали 0,90 грамм талька и просеивали через 0,5 мм сито и затем смешивали с предыдущей смесью (2) в течение 3 минут при 72 об/мин с получением однородной смеси (3). Полученную смесь (3) затем инкапсулировали в твердые капсулы из гипромеллозы размера 4.

Пример 2

Таблица 2

фармацевтическая композиция для состава В

Состав В		
Компоненты	мг/капсула	%
Ленватиниба мезилат	12,25	12,25%
Гидрокарбонат натрия	33,00	33,00%
Маннит	8,75	8,75%
Микрокристаллическая целлюлоза	43,00	43,00%
Тальк	3,00	3,00%
Общая масса	100,00	100,00%

3,68 граммов ленватиниба мезилата, 9,90 граммов гидрокарбоната натрия, 2,63 граммов маннита и 12,90 граммов микрокристаллической целлюлозы навешивали и просеивали через 0,8 мм сито для деагломерации веществ и затем перемешивали в течение 10 минут при 72 об/мин с получением однородной смеси (1). Навешивали 0,90 грамм талька и просеивали через 0,5 мм сито и затем смешивали с предыдущей смесью (1) в течение 3 минут при 72 об/мин с получением однородной смеси (2). Полученную смесь (2) затем инкапсулировали в твердые капсулы из гипромеллозы размера 4.

Пример 3

Таблица 3

фармацевтическая композиция для состава С

Состав В

Компоненты	мг/капсула	%
Ленватиниба мезилат	12,25	9,80%
Гидрокарбонат натрия	41,25	33,00%
Маннит	20,125	16,10%
Микрокристаллическая целлюлоза	22,5	18,00%
Гидроксипропилцеллюлоза с низкой степенью замещения	25,125	20,10%
Тальк	3,75	3,00%
Общая масса	125,00	100,00%

8,33 граммов ленватиниба мезилата, 28,05 граммов гидрокарбоната натрия, 13,69 граммов маннита, 15,30 граммов микрокристаллической целлюлозы и 17,09 граммов гидроксипропилцеллюлозы с низкой степенью замещения навешивали и просеивали через 0,8 мм сито для деагломерации веществ и затем перемешивали в течение 10 минут при 72 об/мин с получением однородной смеси (1). Навешивали 2,55 грамм талька и просеивали через 0,5 мм сито и затем смешивали с предыдущей смесью (1) в течение 3 минут при 72 об/мин с получением однородной смеси (2). Полученную смесь (2) затем инкапсулировали в твердые капсулы из гипромеллозы размера 4.

Сравнительный пример 1

Компоненты	мг/капсула	%
Ленватиниба мезилат	12,25	12,25%
Гидрокарбонат натрия	76	76%
Маннит	8,75	8,75%
Тальк	3,00	3,00%
Общая масса	100,00	100,00%

2,45 граммов ленватиниба мезилата, 15,20 граммов гидрокарбоната натрия, 1,75 граммов маннита навешивали и просеивали через 0,8 мм сито для деагломерации веществ и затем перемешивали в течение 10 минут при 72 об/мин с получением однородной смеси (1). Навешивали 0,6 граммов талька и просеивали через 0,5 мм сито и затем смешивали с предыдущей смесью (1) в течение 3 минут при 72 об/мин с получением однородной смеси (2). Полученную смесь (2) затем инкапсулировали в твердые капсулы из гипромеллозы размера 4.

Сравнительный пример 2

Компоненты	мг/капсула	%
Ленватиниба мезилат	12,25	12,25%
Гидрокарбонат натрия	12,25	12,25%
Маннит	8,75	8,75%

Микрокристаллическая целлюлоза	63,75	63,75%
Тальк	3,00	3,00%
Общая масса	100,00	100,00%

3,06 граммов ленватиниба мезилата, 3,06 граммов гидрокарбоната натрия, 2,19 граммов маннита и 15,94 граммов микрокристаллической целлюлозы навешивали и просеивали через 0,8 мм сито для деагломерации веществ и затем перемешивали в течение 10 минут при 72 об/мин с получением однородной смеси (1). Навешивали 0,75 граммов талька и просеивали через 0,5 мм сито и затем смешивали с предыдущей смесью (1) в течение 3 минут при 72 об/мин с получением однородной смеси (2). Полученную смесь (2) затем инкапсулировали в твердые капсулы из гипромеллозы размера 4.

Сравнительный пример 3

Компоненты	мг/капсула	%
Ленватиниба мезилат	12,25	12,25%
Микрокристаллическая целлюлоза	76	76%
Маннит	8,75	8,75%
Тальк	3,00	3,00%
Общая масса	100,00	100,00%

2,45 граммов ленватиниба мезилата, 15,20 граммов микрокристаллической целлюлозы, 1,75 граммов маннита навешивали и просеивали через 0,8 мм сито для деагломерации веществ и затем перемешивали в течение 10 минут при 72 об/мин с получением однородной смеси (1). Навешивали 0,6 граммов талька и просеивали через 0,5 мм сито и затем смешивали с предыдущей смесью (1) в течение 3 минут при 72 об/мин с получением однородной смеси (2). Полученную смесь (2) затем инкапсулировали в твердые капсулы из гипромеллозы размера 4.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективную дозу Ленватиниба мезилата и карбонаты натрия, где массовое соотношение Ленватиниба мезилата к карбонатам натрия находится в диапазоне от 1:1,5 до 1:5.

2. Фармацевтическая композиция по пункту 1, где массовое соотношение Ленватиниба мезилата к карбонатам натрия находится в диапазоне от 1:2 до 1:4.

3. Фармацевтическая композиция по пункту 1 или 2, где карбонаты натрия присутствуют в диапазоне от 20 до 55%, по массе в расчете на общую массу композиции.

4. Фармацевтическая композиция по любому одному из пунктов 1-3, где карбонаты натрия представляют собой бикарбонат натрия.

5. Фармацевтическая композиция по любому одному из пунктов 1-4, где композиция дополнительно включает

а) по меньшей мере один разбавитель в количестве от 15% до 75% по массе, предпочтительно 30%-70% в расчете на общую массу композиции;

б) необязательно, дезинтегрант в количестве от 1% до 25% по массе в расчете на общую массу композиции; и

с) смазывающее вещество в количестве от 1 до 5% по массе в расчете на общую массу композиции.

6. Фармацевтическая композиция по пункту 5, где разбавитель присутствует в количестве от 35% до 65% по массе в расчете на общую массу композиции.

7. Фармацевтическая композиция по пункту 5 или 6, где разбавитель представляет собой МСС, маннит или смесь обоих.

8. Фармацевтическая композиция по любому одному из предшествующих пунктов, содержащая, в расчете на общую массу композиции,

а) терапевтически эффективную дозу ленватиниба мезилата в количестве от 4% до 25% по массе;

б) микрокристаллическую целлюлозу в количестве от 20% до 65% по массе;

с) карбонаты натрия, предпочтительно гидрокарбонат натрия, в количестве от 20 до 50%, предпочтительно 20%-55% по массе;

д) необязательно, гидропропилцеллюлозу с низкой степенью замещения в количестве от 15% до 25% по массе;

е) маннит в количестве от 7% до 18%, предпочтительно 5%-10% по массе; и

f) тальк в количестве от 1% до 5% по массе.

9. Фармацевтическая композиция по любому одному из предшествующих пунктов, полученная влажным гранулированием.

10. Фармацевтическая композиция по любому одному из предшествующих пунктов, полученная прямым смешиванием.

11. Фармацевтическая композиция по пункту 8, полученная влажным гранулированием, при этом способ включает

а. смешивание Ленватиниба мезилата, карбонатов натрия, где массовое соотношение Ленватиниба мезилата к карбонатам натрия находится в диапазоне от 1:1,5 до 1:5.

б. добавление одного или нескольких фармацевтически приемлемых эксципиентов с образованием смеси;

с. влажное гранулирование полученной смеси;

д. дальнейшее смешивание полученного гранулята с одним или несколькими дополнительными фармацевтически приемлемыми эксципиентами с образованием следующей смеси;

е. необязательное инкапсулирование гранул.

12. Фармацевтическая композиция по любому одному из предшествующих пунктов, где терапевтически эффективная доза свободного основания ленватиниба составляет 4 мг, 10 мг или 24 мг.

13. Фармацевтическая композиция по любому одному из предшествующих пунктов в форме капсулы.

1/1

ФИГ. 1

Профили растворения лекарственной формы А, В, Сравнительных примеров 1, 2 и 3 по сравнению с референтным коммерческим продуктом Ленватиниба мезилата (Lenvima® 10 мг)

