



УКРАЇНА

(19) UA (11) 83616 (13) C2
(51) МПК (2006)
A61K 31/495
A61K 9/22
A61P 31/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) КОМПОЗИЦІЯ ХІНОЛОНОВОГО АНТИБІОТИКА (ВАРІАНТИ) І СПОСІБ ЇЇ ОДЕРЖАННЯ

1

2

(21) 2003010650

(22) 13.06.2001

(24) 11.08.2008

(86) PCT/EP01/06695, 13.06.2001

(31) 100 31 043.5

(32) 26.06.2000

(33) DE

(46) 11.08.2008, Бюл.№ 15, 2008 р.

(72) КАНИКАНТИ ВЕНКАТА-РАНГАРАО, IN/DE, РУПП РОЛАНД, DE/DE, ВЕБЕР ВОЛЬФГАНГ, DE/DE, ДОЙРІНГЕР ПЕТЕР, DE/DE, ХЕНКК ЯН-ОЛАВ, DE/DE, ШТАСС ХАЙНО, DE/DE, НІШІОКА ТАКААКІ, JP/JP, КАТАКАВА ЙОШІФУМІ, JP/JP, ТАНІГУЧІ ЧІКА, JP/JP, ІЧІХАШІ ХІТОШІ, JP/JP

(73) БАЄР ХЕЛСКЕР АГ

(56) WO A1 9915172 01.04.1999

US A 5286754, 15.02.1994

(57) 1. Оральна композиція, що містить хінолоновий антибіотик, яка **відрізняється** тим, що вона складається з суміші:

а) гелетвірного полімеру з в'язкістю від 5 до 400сПз, виміряною для 2%-ого водного розчину при температурі 20°C, і

б) суміші принаймні двох похідних хінолону, що являють собою суміш солі з вільною основою або суміш солей,

у вигляді одноразової добової терапевтичної дози.

2. Композиція за п.1, яка **відрізняється** тим, що як суміш двох похідних хінолону вона містить суміш солі з вільною основою.

3. Композиція за п.1, яка **відрізняється** тим, що як суміш двох похідних хінолону вона містить суміш двох солей.

4. Композиція за будь-яким з пп.1-3, яка **відрізняється** тим, що хінолоновим антибіотиком є ципрофлоксацин.

5. Композиція за будь-яким з пп.1-4, яка **відрізняється** тим, що двома похідними хінолону є гідрохлорид ципрофлоксацину і бетаїнат ципрофлоксацину.

6. Композиція за будь-яким з пп.1-5, яка **відрізняється** тим, що гелетвірним полімером є гідроксипропілметилцелюлоза з максимальною в'язкістю 75сПз, виміряною для 2%-ого водного розчину при температурі 20°C.

7. Композиція за будь-яким з пп.1-6, яка **відрізняється** тим, що гідроксипропілметилцелюлоза демонструє в'язкість максимально 50сПз, виміряну для 2%-ого водного розчину при температурі 20°C.

8. Композиція за будь-яким з пп.1-7, яка **відрізняється** тим, що на одну масову частину гідроксипропілметилцелюлози вона містить 2-20 масових частин суміші активної речовини.

9. Композиція за будь-яким з пп.1-8, яка **відрізняється** тим, що композиція є комбінованим препаратом, що містить частину з миттєвим вивільненням і частину з пролонгованим вивільненням.

10. Композиція за п.9, яка **відрізняється** тим, що частина з миттєвим вивільненням включає одну частину активної речовини, дезінтегрант, агент, що покращує ковзкість, та змащувальну речовину, а частина з пролонгованим вивільненням включає другу частину активної речовини, кислоту, гідроксиметилцелюлозу, агент, що покращує ковзкість, та змащувальну речовину.

11. Композиція за будь-яким з пп.1-10, яка **відрізняється** тим, що вона вивільняє 80% активної речовини як у 0,1 N соляній кислоті, так і в ацетатному буфері при рН 4,5 у тесті з використанням лопатевого способу згідно з USP XXIV при 50 обертах на хвилину при температурі 37°C протягом від 1 до 4 годин.

12. Оральна композиція, що містить хінолоновий антибіотик, яка **відрізняється** тим, що вона складається з суміші:

а) полімеру, що набухає у воді, і

б) суміші принаймні двох похідних хінолону, що являють собою суміш солі з вільною основою або суміш солей,

у вигляді одноразової добової терапевтичної дози.

13. Композиція за п.12, яка **відрізняється** тим, що як суміш двох похідних хінолону вона містить суміш солі з вільною основою.

14. Композиція за п.12, яка **відрізняється** тим, що як суміш двох похідних хінолону вона містить суміш двох солей.

15. Композиція за будь-яким з пп.12-14, яка **відрізняється** тим, що хінолоновим антибіотиком є ципрофлоксацин.

16. Композиція за будь-яким з пп.12-15, яка **відрізняється** тим, що двома похідними хінолону є

(13) C2
(11) 83616
(19) UA

гідрохлорид ципрофлоксацину і бетаїнат ципрофлоксацину.

17. Композиція за будь-яким з пп.12-16, яка **відрізняється** тим, що гелетвірним полімером є гідроксипропілметилцелюлоза з максимальною в'язкістю 75сПз, виміряною для 2%-ого водного розчину при температурі 20 °С.

18. Композиція за будь-яким з пп.12-17, яка **відрізняється** тим, що гідроксипропілметилцелюлоза демонструє в'язкість максимально 50сПз, виміряну для 2%-ого водного розчину при температурі 20°С.

19. Композиція за будь-яким з пп.12-18, яка **відрізняється** тим, що на одну масову частину гідроксипропілметилцелюлози вона містить 2-20 масових частин суміші активної речовини.

20. Композиція за будь-яким з пп.12-19, яка **відрізняється** тим, що композиція є комбінованим препаратом, що містить частину з миттєвим вивільненням і частину з пролонгованим вивільненням.

21. Композиція за п.20, яка **відрізняється** тим, що частина з миттєвим вивільненням включає одну частину активної речовини, дезінтегрант, агент, що покращує ковзкість, та змащувальну речовину, а частина з пролонгованим вивільненням включає

другу частину активної речовини, кислоту, гідроксиметилцелюлозу, агент, що покращує ковзкість, та змащувальну речовину.

22. Композиція за будь-яким з пп.12-21, яка **відрізняється** тим, що вона вивільняє 80% активної речовини як у 0,1 N соляній кислоті, так і в ацетатному буфері при рН 4,5 у тесті з використанням лопатевого способу згідно з USP XXIV при 50 обертах на хвилину при температурі 37°С протягом від 1 до 4 годин.

23. Спосіб одержання композиції за пп.10 або 21, за яким частину активної речовини змішують з дезінтегрантом, гранулюють і змішують із агентом, що покращує ковзкість, та змащувальною речовиною (частина миттєвого вивільнення), і іншу частину активної речовини змішують з кислотою і гідроксипропілметилцелюлозою, гранулюють і змішують із агентом, що покращує ковзкість, та змащувальною речовиною (частина пролонгованого вивільнення), і частину миттєвого вивільнення і частину пролонгованого вивільнення таблетують з одержанням комбінованих таблеток і отримані таблетки лакують.

Даний винахід відноситься до твердих оральних матричних композицій на основі хінолонового антибіотика пролонгованого вивільнення і способу їх одержання.

Активні речовини з класу хінолонів давно відомі як антибіотики широкого спектру дії, і їх численні лікарські форми є комерційно доступними, наприклад, таблетки, ін фузійні розчини, очні краплі і т.д.

Для багатьох лікарських засобів, також для класу хінолонів, переважними є лікарські форми, що після однократного щоденного прийому забезпечують контрольоване, тривале і рівномірне вивільнення активної речовини. Таким чином, можна зберегти бажану концентрацію активної речовини в плазмі (далі: рівня в плазмі) і терапевтичну дію протягом тривалого періоду часу без великих змін. Лікарські форми, що вивільняють таким чином активну речовину протягом тривалого періоду часу, називають композиціями пролонгованої дії або з контрольованим вивільненням (controlled-release(CR)).

Проте, дуже важко одержати оральні композиції хінолону, які, незважаючи на тільки однократний щоденний прийом, гарантують досить високу дію антибіотика; тому пацієнт повинний щодня приймати, принаймні, дві дози. Однак бажано скоротити частоту прийому таких хінолонових антибіотиків до однократної щоденної дози.

Різні способи одержання композицій з контрольованим вивільненням активної речовини в принципі відомі. Таким чином, часто прагнуть до того, щоб композиція залишалася в шлунку тривалий період часу для забезпечення швидкого і пов-

ного всмоктування активної речовини пролонгованої дії в резорбційному вікні (тобто в частині шлунково-кишкового тракту, в якому відбувається поглинання). Однак час перебування композиції в шлунку сильно залежить від виду і якості їжі, що знаходиться в ньому [S.S. Davis in G. Hardy et al., Drug Delivery to the Gastrointestinal Tract, Ellis Holwood Ltd., Chichester, England 1989]. Для збільшення часу перебування композиції в шлунку випробувалися різні добавки, які

a) підвищували щільність композиції [європейська заявка на патент EP-A 265 061],

b) спеціальні добавки, такі як міристат амонію, що, як відомо сповільнюють подальше пересування композицій у шлунково-кишковому тракті [R. Groning; G. Heug, Int. J. Pharm. 56, 111 (1989)],

c) композиції, що розбухають у шлунку (балонні таблетки) (Agyilirah et al., Int. J. Pharm. 75,241 (1991)),

d) композиції з широким поширенням у просторі (європейська заявка на патент EP-A 235 718), або

e) біоадгезивні композиції, що повинні прилипати переважно до слизової оболонки шлунково-кишкового тракту [R. Khosla, S. S. Davis, J. Pharm. Pharmacol. 39, 47 (1987)]. Для здійснення інших способів досягнення пролонгованої дії використовують матрицю на основі гідрофільних полімерів і, при необхідності, фармацевтичних допоміжних речовин, у які впресована активна речовина. У водному середовищі полімер набухає до утворення гелю, який потім або (разом з важко розчинною активною речовиною) повільно руйнується або через котрий дифундує (добре розчинна) активна

речовина. Такий полімер може бути гідрофільним, гідрофобним або змішаним гідрофільно-гідрофобним. Між іншим, дуже переважні матричні таблетки, оскільки вони порівняно недорогі і добре сумісні, і можуть бути отримані на доступному устаткуванні.

Наступний спосіб полягає у використанні буферних або рН-залежних оболонок, які сприяють контрольованому вивільненню активної речовини у визначених частинах шлунково-кишкового тракту.

Технічно дорогий спосіб полягає у використанні осмотичної системи (OROS), яка функціонує за наступним принципом: через водопроникну мембрану вода повільно проникає в таблетку і приносить туди складові, що розбухають у воді для попереднього набрякання; тиск, що виникає внаслідок об'ємного збільшення, видаляє активну речовину з таблетки через передбачений для цієї мети отвір.

Недоліками всіх зазначених способів є зокрема дороге і складне одержання, між індивідуальна і внутрішньо індивідуальна варіабельність або залежність бажаної дії від стану організму.

При одержанні композицій із пролонгованою дією також необхідно відповідно стежити за тим, де може відбутися поглинання активної речовини: чим менше резорбційне вікно, тим складніше здійснити одержання композицій із пролонгованою дією. Хінолони, такі як ципрофлоксацин, наприклад, переважно поглинаються у верхній частині тонкої кишки (дванадцятипалої кишки); поглинання в нижній частині тонкої кишки й у товстій кишці більш низьке [S. Harder et al., Br. J. CNn. Pharmacol. 30. 35-39, (1990)]. Тому, для максимальної біодоступності активна речовина повинна бути вивільнена, перш, ніж композиція залишить дане резорбційне вікно. Крім того, необхідно сприймати до уваги сильний вплив значення рН навколишнього середовища на розчинність хінолонових активних речовин; розчинність зменшується при підвищенні рН.

Тому задачею даного винаходу є одержання простих композицій хінолонового антибіотика з пролонгованою дією, які при однократному щоденному застосуванні гарантують достатню терапевтичну дію.

Тому об'єктом даного винаходу є оральна матрична композиція антибіотика, що містить активну речовину хінолон, яка відрізняється тим, що вона вивільняє 80% активної речовини як у 0,1 N соляній кислоті, так і в ацетатному буфері при рН 4,5 (тест із використанням лопаткового способу USP XXIV при 50 об./хв при температурі 37°C протягом від 1 до 4 годин). Для запобігання спливання таблеток при дослідженні їх поміщають у клітку з дроту, як, наприклад, описано в японській фармакопеї.

Поняття «активна речовина хінолон» у рамках даного винаходу означає клас речовин, використовуваних у якості антибактеріальних речовин хінолоновим каркасом, зокрема хінолонкарбонові кислоти. Переважні активні речовини хінолону включають ципрофлоксацин, оламуфлоксацин, клінафлоксацин, тровафлоксацин, кадурофлокса-

цин, алатрофлоксацин-мезилат, гатифлоксацин, руфлоксацин, спарфлоксацин, левофлоксацин, ірфлоксацин, грепафлоксацин, моксифлоксацин, прулифлоксацин, пазуфлоксацин, геміфлоксацин, ситафлоксацин, тосуфлоксацин, аміфлоксацин, ломефлоксацин, R-лемефлоксацин і нітрозоксацин-A. Найбільш переважною активною речовиною хінолону є ципрофлоксацин і його гідрати.

Поняття «активна речовина хінолон» у рамках даного винаходу також включає похідні хінолону, що вивільняють активну речовину тільки в організмі (проліки), наприклад, складні ефіри хінолонкарбонової кислоти.

Відповідно до переважного варіанту реалізації винаходу запропонована згідно з винаходом композиція як активну речовину містить комбінацію, переважно суміш, двох різних похідних хінолону. Таким запропонованим згідно з винаходом варіантом реалізації є, наприклад, композиція, що містить суміш двох різних солей хінолону як активну речовину.

Переважний варіант реалізації відноситься до композицій, що як активну речовину містять суміш вільної основи хінолону і його солі. Найбільш переважними є суміші гідрохлориду ципрофлоксацину і бетаїнату ципрофлоксацину.

Ципрофлоксацину гідрохлорид, наприклад, добре розчинний при низьких значеннях рН; але при значенні рН кишкового тракту (менше або дорівнює 6,5) розчинність значно знижується. Однак виявлено, що суміші гідрохлориду ципрофлоксацину і вільної основи ципрофлоксацину (бетаїну) вивільняються з композиції в масовому співвідношенні від 1:20 до 20:1, зокрема 1:10 до 10:1, і досить незалежні від рН (в межах рН від 1 до 4,5). В результаті використання сумішей інших похідних, наприклад, солей, основ або проліків.

Найбільш переважною є гідроксипропілметилцелюлоза (ГПМЦ). Зокрема переважною є ГПМЦ специфікації 2910 згідно USP XXIV, тобто зі змістом метокси від 28 до 30% мас. і змістом гідроксипропокси від 7 до 12% мас, наприклад, метолоза® 60 SH (Shinetsu, Японія). Бажаний ступінь пролонгованої дії композиції можна встановлювати вибором в'язкості і кількості ГПМЦ.

В'язкість переважної ГПМЦ становить від 5 до 400 спз, переважно максимально 75 спз, зокрема максимально 50 спз (відповідно вимірювана ротаційним віскозиметром для 2%-ого водного розчину при температурі 20°C).

Зміст гідрофільного полімеру, переважно ГПМЦ, можна варіювати в широких межах. Однак переважно 1 масову частину гідрофільного полімеру використовують на 2-20, переважно 5-15, масових частин активної речовини.

Для вивільнення активної речовини з дозованої форми також у тонкій кишці і збереження значення рН зовнішнього шару і навколишнього середовища композиції в кислих ділянках і внаслідок можливого зменшення ризику осадження активної речовини при більш високому значенні рН рідини кишечника, можливе введення в композицію органічної кислоти (у випадку застосування, переважно в частину з пролонгованою дією); таким чином, одержують активну речовину у формі, більш при-

йнятій для резорбції. Переважна для цієї мети кислота містить 2-10 атомів вуглецю і 1-4 карбоксильні групи, наприклад, така як оцтова кислота, маленова кислота, бурштинова кислота, фумарова кислота, винна кислота і лимонна кислота.

Крім активної речовини, гідрофільного полімеру, що забезпечує пролонговану дію, і, при необхідності, органічної кислоти, запропоновані відповідно до даного винаходу композиції можуть також містити вибухову речовину, наприклад, структурований полівінілпіролідон, такий як ®Колідон CL, зовнішнє мастило, наприклад, колоїдний оксид кремнію, такий як ®Аеросил, гідровані рослинні олії, стеаринову кислоту, тальк або їх суміші, внутрішнє мастило, наприклад, стеарат магнію, а також, при необхідності, інші допоміжні речовини. Як внутрішнє мастило, так і зовнішнє мастило можуть бути введені в гранулят переважно перед фазою таблетування активної речовини також одержують миттєву активність. Навпаки, суміші стереоізомерів у рамках запропонованого винаходу не підпадають під поняття «комбінація двох різних похідних хінолону», однак підпадають суміші гідрату й ангідрату.

Переважаючий варіант реалізації запропонованих згідно з даним винаходом композицій відноситься до матричних таблеток. Переважно матричні таблетки містять частину з пролонгованою дією(CR) і частину з миттєвим вивільненням (IR). Як полімери, що забезпечують пролонговану дію, для матриці прийнятними є полімери, що набухають у воді, наприклад, полісахариди, такі як крохмалі і похідні крохмалів (кукурудзяний крохмаль, пшеничний крохмаль, рисовий крохмаль, картопляний крохмаль, карбоксиметилкові крохмалі, крохмалі з гліколятом натрію), прості ефіри целюлози, такі як алкілцелюлоза, гідроксиалкілцелюлоза, карбоксиалкілцелюлоза і солі їх лужних металів (метилцелюлоза, гідроксиметилцелюлоза, гідроксиетилцелюлоза, гідроксипропілцелюлоза, натрійкарбоксиметилцелюлоза, структурована карбоксиметилцелюлоза), декстрини, декстран, пектини, поліоза, гуміарабік, карагинани, галактотанани, такі як гуарова смола, альгін, альгінова кислота й альгінат, поліпептиди і протеїни, такі як желатин і казеїн, крім того, похідні хітину, такі як хітозан, цілком синтетичні полімери, такі як співполімери метакрилової кислоти (співполімери метилметакрилату, гідроксиметилметакрилату), полівініловий спирт, неструктурований полівінілпіролідон і співполімери полівінілпіролідону, і суміші названих сполук. Тому що полімери, які набухають у воді, у присутності води утворюють гель, їх також можна позначити як «гелетвірні полімери».

Часто як композиції з пролонгованою дією використовують високов'язкі полімери. Однак у даному винаході визначено, що низьков'язкі полімери впливають на характеристики вивільнення композицій. В принципі для пролонгованої дії можливе використання всіх гідрофільних полімерів з більш низькою в'язкістю. Поняття «низьков'язкі» у рамках даного винаходу позначає (видиму) в'язкість від 5 до 400мПа·с(спз), переважно максимально 75спз, зокрема максимально 50спз, вимірю-

вану ротаційним віскозиметром для 2%-ого водного розчину при температурі 20°C.

Потім може бути проведене лакування таблеток, щоб, при необхідності, замаскувати гіркий смак активної речовини, захистити активну речовину від впливу світла і/або надати таблеткам естетичного виду. Лакування проводять, наприклад, напилюванням водної суспензії з: плівкоутворювача, наприклад, ГПМЦ, пластифікатора, наприклад, поліетиленгліколя, і світлопроникних і світлоабсорбуючих пігментів, наприклад, діоксиду титану. Для висихання води під час лакування можлива подача гарячого повітря на шар таблетки.

Композиції пролонгованої дії можуть бути отримані з використанням описаних компонентів. Для одержання швидкого пересування і високого рівня активної речовини в плазмі крім частини з пролонгованою дією(CR) також можливе використання частини з миттєвим вивільненням(IR). Під композиціями з миттєвим вивільненням(İK) у рамках даного винаходу розуміють такі композиції, що настільки можливо швидко вивільняють активну речовину, переважно протягом від 3 хвилин до менш, ніж 60 хвилин, відповідно до лопатевого способу USP XXIV. Інтенсивність вивільнення можна регулювати зміною лікарської форми, наприклад, зміною змісту вибухової речовини, або параметрами одержання в визначених межах. Частини з миттєвим вивільненням запропонованих відповідно до даного винаходу композицій повинні містити необов'язково два різних похідних хінолону.

Таким чином, можливе одержання комбінованих препаратів, що в одиничній дозованій формі містять композиції з різними профілями вивільнення: тобто, можливе застосування композицій з різними профілями вивільнення для того, щоб за часом точно регулювати їхній рівень у плазмі. Під «комбінованими препаратами» у рамках даного винаходу розуміють не тільки одиничні дозовані форми (так називані змішані комбінації) і комбінації, які окремо одна від одної містять по одній композиції з різними профілями вивільнення (комплекти частин), а також одночасно або за часом додавані частини пролонгованого вивільнення(CP) або миттєвого вивільнення(IR), оскільки їх застосовують для лікування і профілактики тих же хвороб.

Отже, об'єктом даного винаходу також є комбінована композиція, що включає частину з миттєвим вивільненням і частину з пролонгованою дією, наприклад, у формі двошарових таблеток.

Частина з миттєвим вивільненням може містити активну речовину хінолон (наприклад, гідрохлорид ципрофлоксацину і бетаїнат ципрофлоксацину), вибухову речовину (наприклад, структурований полівінілпіролідон, такий як Колідон® CL), зовнішнє мастило (колоїдний оксид кремнію, наприклад, Аеросил®) і внутрішнє мастило (наприклад, стеарат магнію), а також, при необхідності, органічну кислоту або інші допоміжні речовини. Частина з пролонгованою дією може містити активну речовину (гідрохлорид ципрофлоксацину і бетаїнат ципрофлоксацину), полімер, що забезпечує пролонговану дію (наприклад, ГПМЦ

низької в'язкості), органічну кислоту (наприклад, бурштинову кислоту), зовнішнє мастило (наприклад, колоїдний оксид кремнію) і внутрішнє мастило (наприклад, стеарат магнію), і, при необхідності, інші допоміжні речовини. Вихідні матеріали для частини з миттєвим вивільненням і пролонгованою дією можуть бути введені перед таблетуванням (наприклад, способами вологої або сухої грануляції). Гранулят може бути змішаний із зовнішнім і внутрішнім мастилом, і такий здатний пресування гранулят може бути таблетований обома шарами (наприклад, при використанні доступних машин для двошарового таблетування) з одержанням двошарових таблеток. Частина зовнішнього мастила також може бути гранульована.

Тому що додавання органічної кислоти підвищує вивільнення активної речовини, зокрема гідрохлориду ципрофлоксацину і бетайнату ципрофлоксацину, також можливо домішування органічної кислоти до миттєво-вивільнюваної частини (IR) композиції.

Запропоновані відповідно до даного винаходу композиції пролонгованої дії містять переважно 500-1000 мг активної речовини, розрахованого в якості бетайну, на однокомпонентну дозовану форму. Під «одичинними дозованими формами» розуміють такі композиції, що застосовують у виді одичинних доз, наприклад, таблеток, драже або капсул.

Для одержання запропонованих відповідно до даного винаходу композицій пролонгованої дії з CR і IR частинами можливе використання, наприклад, наступного способу: для одержання миттєво-вивільнюваної (IP) частини активну речовину (переважно у виді суміші двох похідних) змішують з вибуховою речовиною, зокрема Колідон CL і гранулюють, потім змішують із зовнішнім мастилом, зокрема Аеросилом, і внутрішнім мастилом, зокрема стеаратом магнію, щоб одержати спочатку здатний до пресування гранулят з миттєвим вивільненням активної речовини. Для частини з пролонгованою дією активну речовину (у виді суміші двох похідних) змішують з кислотою, наприклад, бурштиною кислотою, і гелетвірним полімером, зокрема ГПМЦ, і гранулюють. Даний гранулят пролонгованого вивільнення (CR) змішують із зовнішнім мастилом, зокрема Аеросилом®, і внутрішнім мастилом, зокрема стеаратом магнію, для одержання здатного до пресування гранулята. Потім проводять таблетування даного (готового до пресування) грануляту і грануляту миттєвого вивільнення (IP) на машині для двошарового таблетування з одержанням двошарових таблеток. Потім отримані таблетки можуть бути лаковані.

Наступні приклади здійснення більш детально пояснюють об'єкт даного винаходу щодо двошарових таблеток, однак ніяким чином не обмежують його обсяг.

Приклади:

Приклад 1

Кількість у мг	Використовувані речовини
366,70	Гідрохлорид ципрофлоксацину
41,70	Бетайнат ципрофлоксацину

46,700	Колідон CL**
4,30	Аеросил 200***
4,70	Стеарат магнію
464,10	Маса пролонгованої частини (CR)
302,70	Гідрохлорид ципрофлоксацину
464,30	Бетайнат ципрофлоксацину
125,40	Бурштинова кислота
103,10	Гідроксипропілметилцелюлоза 50спз*
5,20	Аеросил 200***
9,30	Стеарат магнію
1010,00	Маса миттєво-вивільнюваної частини (IK)
18,00	Гідроксипропілметилцелюлоза 15спз*
6,00	Діоксид титану
6,00	Поліетиленгліколь 400 ****
30,00	Маса лаку
23×9,5мм	Довгасті таблетки

* в'язкість, відповідно виміряна для 2%-ого водного розчину при температурі 20°C,

** структурований полівінілпіролідон;

*** колоїдний діоксид кремнію, питома поверхня 200м²/м;

**** числові дані, щодо середньої молекулярної маси

Приклад 2

Кількість у мг	Використовувані речовини
183,40	Гідрохлорид ципрофлоксацину
20,90	Бетайнат ципрофлоксацину
22,30	Колідон CL
2,30	Стеарат магнію
1,10	Аеросил 200
230,00	Маса миттєво-вивільнюваної частини (IR)
151,40	Гідрохлорид ципрофлоксацину
232,10	Бетайнат ципрофлоксацину
64,00	Бурштинова кислота
52,30	Гідроксипропілметилцелюлоза 15спз
7,60	Стеарат магнію
2,60	Аеросил 200
510,00	Маса (CR)-частини
12,00	Гідроксипропілметилцелюлоза 15спз
4,00	Поліетиленгліколь 400
4,00	Діоксид титану
20,00	Маса лаку
19×8мм	Довгасті таблетки

Приклад 3

Кількість у мг	Використовувані речовини
183,40	Гідрохлорид ципрофлоксацину
20,90	Бетайнат ципрофлоксацину
22,30	Колідон CL
2,30	Стеарат магнію
1,10	Аеросил 200
230,00	Маса миттєво-вивільнюваної частини (IR)
151,40	Гідрохлорид ципрофлоксацину
232,10	Бетайнат ципрофлоксацину
65,10	Бурштинова кислота
73,00	Гідроксипропілметилцелюлоза 15спз
10,70	Стеарат магнію
2,70	Аеросил 200
535,00	Маса (CR)-частини
12,00	Гідроксипропілметилцелюлоза 15спз
4,00	Поліетиленгліколь 3350
4,00	Діоксид титану
20,00	Маса лаку
19×8мм	Довгасті таблетки

Приклад 4

Кількість у мг	Використовувані речовини
183,40	Гідрохлорид ципрофлоксацину
20,90	Бетанат ципрофлоксацину
22,30	Колідон CL
2,30	Стеарат магнію
1,10	Аеросил 200
230,00	Маса миттєво-вивільнюваної частини(IR)
151,40	Гідрохлорид ципрофлоксацину
232,10	Бетанат ципрофлоксацину
64,00	Бурштинова кислота
72,00	Гідроксипропілметилцелюлоза 50спз
7,90	Стеарат магнію
2,60	Аеросил 200
530,00	Маса (CR)-частини
12,00	Гідроксипропілметилцелюлоза 15спз
4,00	Поліетиленгліколь 400
4,00	Діоксид титану
20,00	Маса лаку
19×8мм	Довгасті таблетки

Приклад 5

Кількість у мг	Використовувані речовини
262,00	Гідрохлорид ципрофлоксацину
29,80	Бетанат ципрофлоксацину
8,90	Бурштинова кислота
42,20	Колідон CL
1,80	Аеросил 200
5,30	Стеарат магнію
350,00	Маса миттєво-вивільнюваної частини(IP)
116,40	Гідрохлорид ципрофлоксацину
178,50	Бетанат ципрофлоксацину
134,00	Бурштинова кислота
87,80	Гідроксипропілметилцелюлоза 15спз
2,70	Аеросил 200
10,60	Стеарат магнію
530,00	Маса (CR)-МастННН
12,00	Гідроксипропілметилцелюлоза 15спз
4,00	Поліетиленгліколь 400
4,00	Діоксид титана
20,00	Маса лаку
19×8мм	Довгасті таблетки

Приклад 6

Кількість у мг	Використовувані речовини
183,40	Гідрохлорид ципрофлоксацину
20,90	Бетанат ципрофлоксацину
6,20	Бурштинова кислота
24,70	Колідон CL
1,20	Аеросил 200
3,60	Стеарат магнію
240,00	Маса миттєво-вивільнюваної частини(IP)
151,40	Гідрохлорид ципрофлоксацину
232,10	Бетанат ципрофлоксацину
174,00	Бурштинова кислота
95,70	Гідроксипропілметилцелюлоза 15спз
3,40	Аеросил 200
13,40	Стеарат магнію
670,00	Маса (CR)-частини
12,00	Гідроксипропілметилцелюлоза 15спз
4,00	Поліетиленгліколь 400
4,00	Діоксид титана

20,00	Маса лаку
19×8мм	Довгасті таблетки

Приклад 7

Кількість у мг	Використовувані речовини
366,70	Гідрохлорид ципрофлоксацину
41,70	Бетанат ципрофлоксацину
46,60	Колідон CL
4,70	Стеарат магнію
2,30	Аеросил 200
462,00	Маса миттєво-вивільнюваної частини(IR)
302,70	Гідрохлорид ципрофлоксацину
464,30	Бетанат ципрофлоксацину
125,30	Бурштинова кислота
103,00	Гідроксипропілметилцелюлоза 15спз
20,50	Стеарат магнію
5,20	Аеросил 200
1021,00	Маса (CR)-частини
18,00	Гідроксипропілметилцелюлоза 15спз
6,00	Поліетиленгліколь 400
6,00	Діоксид титану
30,00	Маса лаку
23×9,5мм	Довгасті таблетки

Контрольний приклад А

Кількість у мг	Використовувані речовини
357,00	Бетанат ципрофлоксацину
58,00	Колідон CL
6,00	Стеарат магнію
4,00	Аеросил 200
425,00	Маса миттєво-вивільнюваної частини(IR)
833,00	Бетанат ципрофлоксацину
108,00	Бурштинова кислота
108,00	Гідроксипропілметилцелюлоза 15спз
16,00	Стеарат магнію
10,00	Аеросил 200
1075,00	Маса (CR)-xfsnbyb
18,00	Гідроксипропілметилцелюлоза 15спз
6,00	Поліетиленгліколь 400
6,00	Діоксид титану
30,00	Маса лаку
23×9,5мм	Довгасті таблетки

Контрольний приклад В

Кількість у мг	Використовувані речовини
357,00	Бетанат ципрофлоксацину
58,00	Колідон CL
6,00	Стеарат магнію
4,00	Аеросил 200
425,00	Маса миттєво-вивільнюваної частини(IR)
833,00	Бетанат ципрофлоксацину
108,00	Бурштинова кислота
108,00	Гідроксипропілметилцелюлоза 3спз
16,00	Стеарат магнію
10,00	Аеросил 200
1075,00	Маса (CR)-частини
18,00	Гідроксипропілметилцелюлоза 15спз
6,00	Поліетиленгліколь 400
6,00	Діоксид титану
30,00	Маса лаку
23×9,5мм	Довгасті таблетки

Запропоновані відповідно до даного винаходу композиції з прикладів 1-7 демонструють у 0,1N розчині HCl або ацетатному буфері при рН 4,5 у доступній апаратурі для вивільнення (тест із вико-

ристанням лопатевого способу згідно USP) незалежне від рН вивільнення, у той час як композиції з контрольних прикладів А и В демонструють сильну залежність від рН.