

(12) МЕЖДУНАРОДНАЯ ЗАЯВКА, ОПУБЛИКОВАННАЯ В СООТВЕТСТВИИ С
ДОГОВОРом О ПАТЕНТНОЙ КООПЕРАЦИИ (РСТ)

(19) Всемирная Организация
Интеллектуальной Собственности
Международное бюро



(43) Дата международной публикации
13 октября 2011 (13.10.2011)

РСТ

(10) Номер международной публикации
WO 2011/126352 A2

(51) Международная патентная классификация:
A61K 9/22 (2006.01) *A61K 47/40* (2006.01)
A61K 31/4409 (2006.01) *A61K 45/08* (2006.01)
A61K 31/395 (2006.01) *A61J 3/10* (2006.01)
A61K 47/48 (2006.01) *A61P 31/06* (2006.01)

ОБЩЕСТВО "ИНСТИТУТ ХИМИЧЕСКИХ
НАУК ИМЕНИ А.Б. БЕКТУРОВА" (JOINT-
STOCK COMPANY "A.B. BEKTUROV'S INSTI-
TUTE OF CHEMICAL SCIENCES") [KZ/KZ]; ул.
Ш.Уалиханова, 106, Алматы, 050010, Almaty (KZ).

(21) Номер международной заявки: РСТ/KZ2011/000004

(72) Изобретатели: МУРЗАГУЛОВА, Кунназ
Баймухановна (MURZAGULOVA, Kunnaz); ул.
Таттимбета, 324, Алматы, 050020, Almaty (KZ).
РАКИШ, Турарбек Амирханович (RAKISH, Turar-
bek); ул. Добролюбова, 1, Павлодар, 140011, Pavlodar
(KZ). КИМ, Марина Емельяновна (KIM, Marina);
ул. Добролюбова, 1, Павлодар, 140011, Pavlodar (KZ).
ПРАЛИЕВ, Калдыбай Джайлович (PRALIYEV,
Kaldybay); микрорайон Алмагуль, д. 24, кв. 23,
Алматы, 050060, Almaty (KZ). БЕКЕТО, Кайрат
Мирзасалимович (BEKOTOV, Kairat); ул.
Фурманова, 244, кв. 54, Алматы, 050095, Almaty (KZ).
РУСТЕМБЕКОВ, Жанболат Илесович (RUSTEM-
BEKOV, Zhanbolat); микрорайон Самал 2, д. 78, кв.
11, Алматы, 050095, Almaty (KZ).

(22) Дата международной подачи:
29 марта 2011 (29.03.2011)

(25) Язык подачи: Русский

(26) Язык публикации: Русский

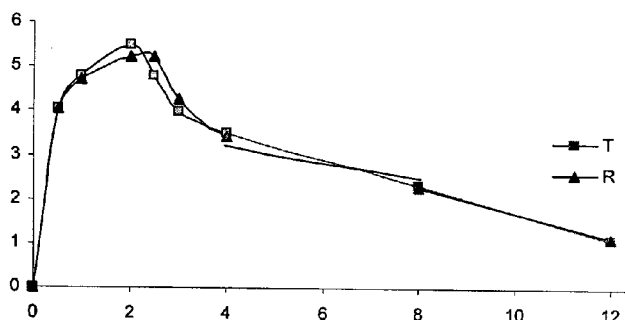
(30) Данные о приоритете:
2010/0417.1 07 апреля 2010 (07.04.2010) KZ

(71) Заявители (для всех указанных государств, кроме
US): ТОВАРИЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ
ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ
"ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПАНИЯ
"РОМАТ" (ROMAT PHARMACEUTICAL COM-
PANY LTD) [KZ/KZ]; Северная промзона, Павлодар,
140011, Pavlodar (KZ). АКЦИОНЕРНОЕ

[продолжение на следующей странице]

(54) Title: ANTI-TUBERCULOSIS PREPARATION BASED ON AN INCLUSION COMPLEX OF CYCLODEXTRIN WITH
RIFAMPICIN AND A METHOD FOR THE PREPARATION THEREOF

(54) Название изобретения : ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫЙ ПРЕПАРАТ НА ОСНОВЕ КОМПЛЕКСА ВКЛЮЧЕНИЯ
ЦИКЛОДЕКСТРИНА С РИФАМПИЦИНОМ И СПОСОБ ЕГО ПОЛУЧЕНИЯ



Фиг. 1

(57) Abstract: An anti-tuberculosis preparation based on an inclusion complex of cyclodextrin with rifampicin and a method for the preparation thereof. The invention relates to the pharmaceutical industry and may be utilized in medical institutions for the treatment of tuberculosis. Using the claimed ratio of components, the preparation, which consists of an inclusion complex of cyclodextrin with rifampicin in a molar ratio of 1:1, and granulated isoniazid with a pH-sensitive polymer of auxiliary substances - sweetener, a disintegrator, a hepatoprotector, an antioxidant and a mixture of lubricating substances - calcium or magnesium stearate and aerosil, makes it possible to minimize the first stage of absorption of the preparation while maintaining the bio-availability of the rifampicin with low toxicity (LD₅₀ 5000 mg/kg), and it can be used not only for adults, but also for children.

(57) Реферат:

[продолжение на следующей странице]

WO 2011/126352 A2



(74) Агент: АЛЧИМБАЕВА, Раушан Темирхановна (ALCHIMBAEVA, Raushan Temirkhanovna); ул. Казыбек би, 50-59, Алматы, 050000, Almaty (KZ).

(81) Указанные государства (если не указано иначе, для каждого вида национальной охраны): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Указанные государства (если не указано иначе, для каждого вида региональной охраны): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), евразийский (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), европейский патент (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Опубликована:

— без отчёта о международном поиске и с повторной публикацией по получении отчёта (правило 48.2(g))

Противотуберкулезный препарат на основе комплекса включения циклодекстрина с рифампицином и способ его получения. Изобретение относится к фармацевтической промышленности и может быть использовано в медицинских учреждениях для лечения туберкулеза. Препарат, состоящий из комплекса включения циклодекстрина с рифампицином в мольном соотношении, равном 1 :1, гранулированного изониазида с рН - чувствительным полимером вспомогательных веществ - подсластителя, дезинтегратора, гепатопротектора, антиоксиданта и смеси скользящих веществ - кальция или магния стеарата и аэросила при заявляемых соотношении компонентов позволяет минимизировать первый этап всасывания препарата при сохранении биодоступности рифампицина с малой токсичностью (ЛД₅₀ 5000 мг/кг и применять его не только для лечения взрослых, но и детей.

5

Противотуберкулезный препарат на основе комплекса включения циклодекстрина с рифампицином и способ его получения

10

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

Изобретение относится к фармацевтической промышленности и может быть использовано в медицинских учреждениях для лечения туберкулеза.

15

ПРЕДШЕСТВУЮЩИЙ УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Известно противотуберкулезное средство в виде капсул «Глицирриф», содержащее рифампицин, изониазид, биосластилин и вспомогательные вещества(предварительный патент РК №13761, кл. 20 A61K31/00, 2003).

Недостатком данного средства является его высокая токсичность (LD_{50} 280 мг/кг на крысах) из-за одновременного растворения рифампицина и изониазида в кислой среде желудка, приводящего к 25 образованию токсичного продукта их взаимодействия – изоникотилгидразона рифампицина.

Наиболее близким по технической сущности и достигаемому техническому результату к заявляемому препарату является препарат

для перорального применения, содержащий комплекс включения циклодекстрина (ЦД) с рифампицином и комплекс включения ЦД с изониазидом в количествах от 5 до 50% от общей массы рифампицина и изониазида соответственно и дополнительно краситель оранжевый и подсластитель – аспартам, а также способ его получения, включающий обработку циклодекстрина рифампицином и обработку циклодекстрина изониазидом, затем смешение полученных комплексов включения – ЦД с рифампицином, ЦД с изониазидом с последующим добавлением красителя и подсластителя и расфасовкой сухой смеси в пакеты саше(заявка РСТ/ВО № 2005/074937, кл. А 61К 31/4965, 2005).

Недостатками известного технического решения являются: узкий диапазон лекарственной формы – применение препарата только в виде порошка, одновременное растворение рифампицина и изониазида в кислой среде желудка, что не отвечает стандартам DOTs - терапии.

РАСКРЫТИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Задача изобретения заключается в разработке противотуберкулезного препарата для перорального применения, отвечающего стандартам DOTs – терапии, приемлемого как для взрослых, так и детей и способа его получения.

Технический результат состоит в минимизации первого этапа всасывания препарата при сохранении биодоступности рифампицина (полного растворения рифампицина) с токсичностью (LD_{50} 5000 мг/кг).

Технический результат достигается противотуберкулезным препаратом, состоящим из двух антибактериальных компонентов, первый из которых представляет комплекс включения ЦД с рифампицином в мольном соотношении 1:1, а второй -
 5 гранулированный изониазид с рН-чувствительным полимером, вспомогательных веществ и смеси скользящих веществ (аэросила и кальция или магния стеарата в их весовом соотношении 1:1) при следующем соотношении компонентов, мг:

10	комплекс включения циклодекстрина	
	с рифампицином	143,0 - 357,5
	гранулированный изониазид с	
	рН-чувствительным полимером	37,0 - 186,0
	вспомогательные вещества	70,0 - 339,0
	смесь скользящих веществ:	
15	кальция или магния стеарат и аэросил 1:1	5,0 - 17,5

при этом в качестве вспомогательных веществ используют подсластитель, дезинтегратор, гепатопротектор, антиоксидант при следующем содержании, мас.% от средней массы таблетки:

20	подсластитель	11,0 - 28,22
	дезинтегратор	13,33 - 20,0
	гепатопротектор	0,56 - 1,66
	антиоксидант -	0,43 - 1,25

а также способом его получения, включающим обработку ЦД
 25 рифампицином, грануляцию изониазида с рН -чувствительным полимером с дальнейшим смешиванием комплекса включения ЦД с рифампицином с гранулированным изониазидом, подсластителем, дезинтегратором, гепатопротектором, антиоксидантом и

опудриванием полученного полупродукта смесью скользящих веществ (аэросил и кальция или магния стеарат 1:1) и таблетированием. При этом все компоненты вводят при следующем соотношении, мг:

5	комплекс включения циклодекстрина с рифампицином	143,0 - 357,5
	гранулированный изониазид с рН - чувствительным полимером	37,0 - 186,0
	вспомогательные вещества	70,0 - 339,0
10	смесь скользящих веществ:	

	кальция или магния стеарат и аэросил 1:1	5,0 - 17,5
--	--	------------

а содержание вспомогательных веществ составляет, мас.% от средней массы таблетки:

	подсластитель	11,0 - 28,22
15	дезинтегратор	13,33 - 20,0
	гепатопротектор	0,56 - 1,66
	антиоксидант -	0,43 - 1,25

- 20 Существенными отличиями предлагаемого изобретения от прототипа является то, что мольное соотношение в комплексе включения циклодекстрина с рифампицином равно 1:1, а вторым антибактериальным средством является гранулированный изониазид с рН-чувствительным полимером, а в качестве
- 25 вспомогательных веществ дополнительно вводят дезинтегратор, гепатопротектор, антиоксидант и для опудривания полупродукта прибавляют смесь скользящих веществ (кальция или магния стеарат и аэросил 1:1) при заявляемых соотношениях.

Предлагаемый способ получения препарата отличается от способа по прототипу мольным соотношением комплекса включения ЦД с рифампицином, грануляцией изониазида с рН – чувствительным полимером и дальнейшим смешиванием с дополнительно вводимыми
5 вспомогательными веществами - дезинтегратором, гепатопротектором, антиоксидантом и с последующим опудриванием смесью скользящих веществ с учетом заявляемых соотношений и дальнейшим таблетированием полупродукта.

Существенные отличия состава препарата и способа его
10 получения позволяют минимизировать первый этап всасывания препарата при сохранении биодоступности рифампицина за счет диспергируемости целевого продукта. За счет комплекса включения циклодекстрина с рифампицином и предотвращения разложения рифампицина под действием кислорода и влаги воздуха, а также
15 грануляции изониазида с рН –чувствительным полимером, полного и раздельного растворения рифампицина и изониазида в разных участках желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) достигается малая токсичность препарата (LD_{50} 5000 мг/кг). А содержание антибактериальных веществ при заявляемом соотношении
20 компонентов позволяет применять противотуберкулезный препарат, как для лечения взрослых, так и детей

В качестве рН –чувствительного полимера используют смесь Eudragit L100 и фталата поливинилацетата или шеллак. В качестве подсластителя используют маннитол или аспартам, дезинтегратора –
25 кроскармелозу натрия или кросповидон марки «Полипластон XL -10», антиоксиданта - аскорбиновую кислоту или витамин Е, или янтарную кислоту, гепатопротектора – бифендат.

ВАРИАНТЫ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Пример 1: Последовательно просеивают все компоненты заявляемого препарата. Гранулируют 300 г изониазида с 40 г Eudragit L100 и 28 г фталата поливинилацетата, смешивают гранулят в высоко-скоростном миксере – грануляторе с 1430 г предварительно полученного комплекса циклодекстрина с рифампицином в мольном соотношении 1:1 в течение 8 минут, затем последовательно прибавляют 780 г вспомогательных веществ: 320 г маннитола, 340г кросповидона марки «Полипласдон XL -10», 20г бифендата, 30 г аскорбиновой кислоты и смешивают в течение еще 8 минут, затем полученную смесь пересыпают в двухконусный смеситель, прибавляют 50 г смеси скользящих веществ (25 г аэросила и 25 г магния стеарата) и опудривают полупродукт в течение 20 минут. Массовое содержание вспомогательных веществ для конкретного примера при средней массе таблетки 255 мг составляет, мас, %: маннитола - 12,15; кросповидона марки «Полипласдон XL -10» -13,33, бифендата -0,78, аскорбиновой кислоты – 1,17.

Затем полученный гранулят подвергают таблетированию на роторном таблетпрессе марки «Манеста», добиваясь необходимых технологических параметров таблетки - прочность не менее 97,0 %, распадаемость менее 3 минут, средняя масса таблетки в пределах нормы.

Токсичность (LD_{50} на белых мышах и крысах) заявляемого препарата составляет 5000 мг/кг, время диспергирования составляет 20 с, а растворение рифампицина достигает 100% в 0,1М растворе HCl уже за 15 минут. Остальные примеры приведены в таблице 1.

В примере 6 в качестве подсластителя используют аспартам, в примерах 5, 10 в качестве рН –чувствительного полимера шеллак, в примерах 4, 7 в качестве скользящего вещества используют смесь кальция стеарата и аэросила, в примере 9 в качестве дезинтегратора
5 используют кроскармелозу натрия, в примере 10 в качестве антиоксиданта - витамин Е, в примере 11 - янтарную кислоту, а в остальных примерах аналогично примеру 1, описанному выше.

Как видно из таблицы 1, заявляемый препарат позволяет
10 минимизировать первый этап его всасывания при сохранении биодоступности рифампицина за счет диспергируемости целевого продукта, полного и отдельного растворения рифампицина и изониазида в разных средах ЖКТ.

Предлагаемый противотуберкулезный препарат на основе
15 комплекса включения циклодекстрина с рифампицином под условным шифром РИЗЭФ-Д прошел доклинические испытания в лаборатории доклинических испытаний Национального центра экспертизы лекарственных средств на острую токсичность и биодоступность рифампицина.

20 Исследования острой токсичности проводят в соответствии с утвержденным протоколом №Д-09-27/6 на белых беспородных половозрелых мышах обоего пола массой 25,0–30,0 г и крысах обоего пола массой 150,0-200,0 г. В качестве критерия приемлемой рандомизации считают отсутствие внешних признаков заболевания и
25 гомогенность групп по массе тела ($\pm 20\%$). Из животных каждого вида формируют однородные по массе тела группы по 6 особей в каждой (таблицы 2 и 3).

В таблице 2 представлены данные о группах экспериментальных животных для изучения острой токсичности РИЗЭФ-Д.

5 При изучении острой токсичности лекарственного препарата РИЗЭФ-Д в дозе 5000 мг/кг падежа среди крыс не наблюдают. В группе мышей пало в течение суток 33,3 % животных. Результаты исследований по острой токсичности препарата РИЗЭФ-Д представлены в таблице 3.

10 При введении исследуемого препарата РИЗЭФ-Д в дозе 5000 мг/кг мышам из шести животных пало двое, что составляет 33,3 %. У животного № 6 к концу исследования наблюдают снижение массы тела на 0,3г. Средняя итоговая прибавка в весе в опытной группе составила +1,4. Прибавка массы тела в опытной группе мышей превысила аналогичный показатель контрольной группы на +0,3 г.

15 При проведении аналогичного исследования на крысах получают следующие данные. В опытной группе отмечена положительная динамика массы тела. Прирост массы тела составил +18,4 г.

Заявляемый препарат РИЗЭФ-Д- диспергируемые таблетки относят к группе малотоксичных препаратов, т.к. их ЛД₅₀ превышает
20 5000 мг/кг для обоих видов животных.

ПРОМЫШЛЕННАЯ ПРИМЕНИМОСТЬ

Исследования основных фармакокинетических параметров
25 рифампицина показывают, что заявляемый препарат быстро поступает в системный кровоток из желудочно-кишечного тракта. Значения скорости всасывания ($C_{\max}/AUC_{0 \rightarrow t}$) для препаратов РИЗЭФ-

Д 60/30 (Т) и РИФАМПИЦИН 60 мг (R) статистически достоверно не различают и они составляют в среднем $0,16 \pm 0,01 \text{ ч}^{-1}$, а индивидуальный разброс значений незначительный – С.V. составил 4,56 – 7,22 %. Время достижения максимальной концентрации ($T_{\max}$) составило в среднем для Т – $2,17 \pm 0,24$ и для R – $2,08 \pm 0,53$ ч. Разность между значениями $T_{\max}$ для тестируемого и референс - препаратов в среднем составляет 0,09 ч. По времени достижения максимальной концентрации ($T_{\max}$) между изучаемыми лекарственными препаратами достоверных различий также не обнаружено.

Средняя максимальная концентрация рифампицина, определяемая в плазме крови кроликов ($C_{\max}$), практически не отличается и для заявляемого препарата, составила $5,76 \pm 0,28$ мкг/мл и для препарата-сравнения – $5,76 \pm 0,25$ мкг/мл.

Затем рифампицин медленно выводится из организма и через 12 часов после введения препаратов еще обнаруживается в плазме крови кроликов – $1,11 \pm 0,25$ мкг/мл (для Т) и $1,14 \pm 0,32$ мкг/мл (для R).

Усредненный сравнительный фармакокинетический профиль рифампицина в плазме крови кроликов после однократного перорального введения препаратов РИЗЭФ-Д 60/30 (Т) и РИФАМПИЦИН 60 мг (R) приведен на фиг. 1. На оси X указано время (t) в час, на оси ординат – максимальная концентрация препаратов $C_{\max}$ в мкг/мл.

Таблица 1

№	Соотношение компонентов в таблетке, мг:	Соотношение могоательных.веществ, мас., % от средней массы таблетки.	Средняя масса таблетки, мг	Время диспергирования таблетки, с	Растворение рифампицина в 0,1 М растворе HCl за 15 мин., %	Растворение изониазида при pH 6,8 за 45 мин., %
1	143 : 37 : 70 : 5,0	12,15: 13,33: 0,78: 1,17	255	20	100	100
2	143: 37: 114: 6,0	15,33: 20,0 : 1,66: 1,0	300	15	100	100
3	143: 37 :163 :7,0	24,57: 20,0: 1,42 :0,86	350	20	100	100
4	143: 74: 126: 7,0	13,71: 20,0: 1,43: 0,86	350	30	100	100
5	143: 74: 176: 7,0	21,50: 20,0: 1,25: 1,25	400	25	100	100
6	143: 74: 225: 8,0	28,22: 20,0 : 1,11: 0,66	450	25	100	100
7	238: 123:159 : 10,0	11,56:17,11: 0,56 : 0,75	530	40	100	100
8	357,5: 93,0: 187,5: 12,0	12,31: 15,15: 0,61: 0,77	650	50	100	100
9	357,5: 93 : 237,5: 12	15,50: 17,14: 0,86: 0,43	700	45	100	100
10	357,5: 186: 241: 15,5	11,0: 17,5: 0,87 : 0,75	800	50	100	100
11	357,5: 186: 290: 16,5	12,47: 20,0: 0,59: 1,06	850	40	100	100
12	357,5: 186: 339:17,5	17,22:18,88: 0,78 : 0,78	900	35	100	100
13	ПРОТОТИП		-	-	100	96

Таблица 2

Номер группы	Количество животных	Доза
Мыши		
Группа №1	6	контроль
Группа №2	6	5000 мг/кг
Группа №1	6	контроль
Группа №2	6	5000 мг/кг

5

Таблица 3

Дозы	5000 мг/кг
Группы животных	
Мыши	33,3 %
Крысы	0 %

Формула изобретения

1. Противотуберкулезный препарат на основе комплекса
 5 включения циклодекстрина с рифампицином, содержащий
 изониазидсодержащий антибактериальный компонент и
 вспомогательное вещество - подсластитель, отличающийся тем,
 что в комплексе включения циклодекстрина с рифампицином
 их мольное соотношение равно 1:1, а в качестве
 10 изониазидсодержащего компонента используют
 гранулированный изониазид с рН-чувствительным полимером
 и дополнительно вводят смесь скользящих веществ при
 следующем соотношении компонентов, мг:

15	комплекс включения циклодекстрина	
	с рифампицином -	143,0 -357,5
	гранулированный изониазид с	
	рН –чувствительным полимером	37,0 -186,0
20	вспомогательные вещества	70,0 - 339,0
	смесь скользящих веществ	5,0 - 17,5,
	и дезинтегратор, гепатопротектор, антиоксидант в качестве	
	дополнительных вспомогательных веществ в следующем	
	массовом соотношении, мас.% от средней массы таблетки:	
25	подсластитель	11,0 - 28,22
	дезинтегратор	13,33 - 20,0
	гепатопротектор	0,56 - 1,66
	антиоксидант	0,43 – 1,25

2. Препарат по п.1 отливающийся тем, что в качестве рН - чувствительного полимера используют смесь Eudragit L100 и фталата поливинилацетата или шеллак.
3. Препарат по п.1, отличающийся тем, что в качестве
5 дезинтегратора используют кроскармелозу натрия или кросповидон марки "Полипладдон XL -10".
4. Препарат по п.1, отличающийся тем, что в качестве подсластителя используют маннитол или аспартам.
5. Препарат по п.1, отличающийся тем, что в качестве
10 гепатопротектора используют бифендат.
6. Препарат по п.1, отличающийся тем, что в качестве антиоксиданта используют аскорбиновую кислоту или витамин Е или янтарную кислоту.
7. Препарат по п.1, отличающийся тем, что в качестве смеси
15 скользящих веществ используют смесь кальция или магния стеарата и азросила при весовом соотношении 1:1 .
8. Способ получения противотуберкулезного препарата, включающий смешение комплекса включения циклодекстрина с рифампицином с изониазидсодержащим компонентом и
20 вспомогательным веществом - подсластителем, отличающийся тем, что изониазид гранулируют с рН -чувствительным полимером и смешивают с комплексом включения циклодекстрина с рифампицином, который берут в мольном соотношении 1:1, и дополнительно вводимыми вспомогательными веществами —
25 дезинтегратором, гепатопротектором, антиоксидантом, а также смесью скользящих веществ для опудривания полупродукта с последующим его таблетированием.

9. Способ по п. 8, отличающийся тем, что комплекс включения циклодекстрина с рифампицином при мольном соотношении 1:1, гранулированный изониазид с рН - чувствительным полимером, вспомогательные вещества и смесь скользящих веществ вводят при

5 следующем соотношении, мг:

комплекс включения циклодекстрина	
с рифампицином	143,0 - 357,5
гранулированный изониазид с	
рН - чувствительным полимером	33,0 - 186,0
10 вспомогательные вещества	70,0 - 339,0
смесь скользящих веществ	5,0 - 17,5 ,

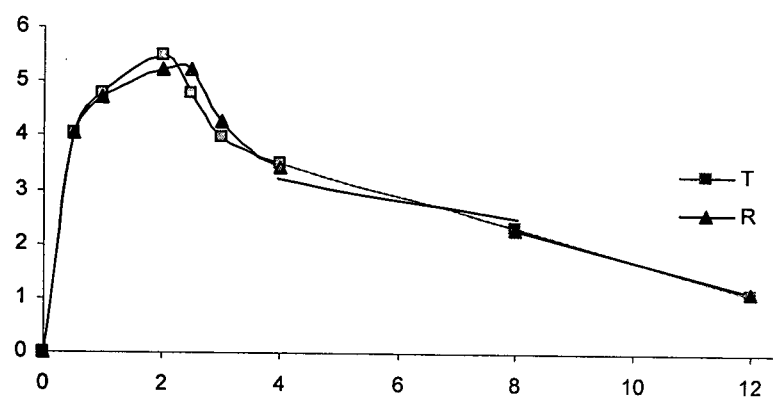
а вспомогательные вещества вводят в следующем соотношении, мас.% в пересчете на среднюю массу таблетки:

15 подсластитель	11,0 - 28,22
дезинтегратор	13,33 - 20,0
гепатопротектор	0,56 - 1,66
антиоксидант	0,43 - 1,25

20

25

30



Фиг. 1