



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21), (22) Заявка: 2008106220/15, 19.07.2006

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
19.07.2006

(30) Конвенционный приоритет:
19.07.2005 EP 05291542.8

(43) Дата публикации заявки: 27.08.2009

(45) Опубликовано: 27.12.2009 Бюл. № 36

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: US 2003/232081 A1, 18.12.2003. US 6261601 B1, 17.07.2001. WO 01/64183 A1, 07.09.2001. US 6660300 B1, 09.12.2003. WO 03/097018 A1, 27.11.2003. US 2003/0017189 A1, 23.01.2003. US 6548083 B1, 15.04.2003. EP 0425154 A, 02.05.1991.

(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу: 19.02.2008

(86) Заявка РСТ:
IB 2006/002636 (19.07.2006)

(87) Публикация РСТ:
WO 2007/010400 (25.01.2007)

Адрес для переписки:
103735, Москва, ул. Ильинка, 5/2, ООО
"Союзпатент", пат.пov. И.С.Саломатиной

(51) МПК
A61K 9/16 (2006.01)
A61K 9/22 (2006.01)
A61K 9/30 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01)
A61K 31/155 (2006.01)
A61K 47/38 (2006.01)
A61J 3/10 (2006.01)

(72) Автор(ы):
ЧАУДХАРИ Махендра (IN),
ЧАНДВАНИ Омпракаш Д. (IN),
ЙЕЛЕГАОНКАР Раджашири С. (IN)

(73) Патентообладатель(и):
ЭТИФАРМ (FR)

2
C
3
8
9
7
6
2
3
R
U

R
U
2
3
7
6
9
8
3
C
2

(54) ГАСТРОРЕТИНТИВНЫЕ КОМПОЗИЦИИ И СПОСОБ ИХ ИЗГОТОВЛЕНИЯ

(57) Реферат:

Настоящее изобретение относится к гастроретентивной композиции, включающей активное вещество, гранулированное вместе со смесью первого и второго желатинирующих агентов и газообразующего агента, и способу изготовления указанной композиции. Первый желатинирующий агент представляет собой смесь микрокристаллической целлюлозы с натрийкарбоксиметилцеллюлозой. Второй желатинирующий агент представляет собой соединение, вязкость 1%-го водного раствора

которого при 25°C составляет, по меньшей мере, 600 сантипуз. Активное вещество выбрано из антибактериальных соединений типа фторхинолонов, антидиабетических соединений и антигипертензивных лекарственных средств. Изобретение обеспечивает гастроретентивную композицию с эффектом замедленного высвобождения, которая сохраняется в желудке, где лекарственное средство обладает максимальным всасыванием с улучшенным терапевтическим действием. 3 н. и 21 з.п. ф-лы.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

(19) RU (11) 2 376 983 (13) C2

(51) Int. Cl.
A61K 9/16 (2006.01)
A61K 9/22 (2006.01)
A61K 9/30 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01)
A61K 31/155 (2006.01)
A61K 47/38 (2006.01)
A61J 3/10 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21), (22) Application: 2008106220/15, 19.07.2006

(24) Effective date for property rights:
19.07.2006

(30) Priority:
19.07.2005 EP 05291542.8

(43) Application published: 27.08.2009

(45) Date of publication: 27.12.2009 Bull. 36

(85) Commencement of national phase: 19.02.2008

(86) PCT application:
IB 2006/002636 (19.07.2006)

(87) PCT publication:
WO 2007/010400 (25.01.2007)

Mail address:
103735, Moskva, ul. Il'inka, 5/2, OOO
"Sojuzpatent", pat.pov. I.S.Salomatinoj

(72) Inventor(s):

ChAUDKhARI Makhendra (IN),
ChANDVANI Omprakash D. (IN),
JELEGAONKAR Radzhashri S. (IN)

(73) Proprietor(s):
EhTIFARM (FR)

C2

3

8

9

6

9

2

3

7

6

2

U

R U 2 3 7 6 9 8 3 C 2

(54) GASTRAL RETENTIVE COMPOSITIONS AND ITS PRODUCTION METHODS

(57) Abstract:

FIELD: food industry.

SUBSTANCE: present invention relates to gastral retentive composition containing active agent granulated together with the mixture of the first and the second gelatinating agents and mentioned composition production method the first gelatinating agent is a mixture of microcrystalline cellulose and sodium-carboxymethyl cellulose the second gelatinating agent is a compound with viscosity of 1%

water solution which makes at least 600 centipoise at 25°C active agent is chosen from antibacterial compounds such as fluoroquinolones, antidiabetic compounds and antihypertensive medicinal agents.

EFFECT: invention provides gastral retentive composition with sustained release effect, which stays in stomach; medical agent has maximal absorption with improved therapeutic action there.

24 cl, 2 ex

Изобретение относится к гастроретентивным композициям, в частности к таблеткам, и способу изготовления указанных композиций.

Важным фактором, влияющим на всасывание лекарственных средств в желудочно-кишечном тракте, принимаемых пероральным способом, является время 5 их прохождения в желудочно-кишечном тракте.

Известно, что некоторые активные вещества, например метформин и ципрофлоксацин, всасываются только в области, расположенной от желудка до тонкой кишки, т.е. в верхней части желудочно-кишечного тракта.

Поэтому, чтобы достичь максимальной эффективности при минимальном 10 количестве активного вещества, было бы полезно, чтобы композиция удерживалась в желудке продолжительное время и обеспечивала там возможность замедленного высвобождения активного вещества.

Чтобы получить композиции с таким замедленным высвобождением в желудке, 15 были уже предприняты некоторые попытки, основанные на применении как многослойных таблеток, таких как таблетки в патенте US 6, 797, 283 (Edgren et al.) и патентной заявке US patent application 20030232081, или на применении таблеток, которые достаточно малы для проглатывания и которые набухают после 20 проглатывания, как, например, в патентах US 6, 635, 280 (Shell et al.) и US 6, 660, 300 (Timmins et al.).

Однако эти композиции нельзя считать полностью удовлетворительными, и все еще существует необходимость в композициях, которые способны удерживаться в верхних 25 отделах желудочно-кишечного тракта и высвобождать активное вещество в желудке в течение нескольких часов.

Неожиданно и поразительно, но изобретатели обнаружили, что эти цели могут 30 быть полностью достигнуты с помощью гастроретентивных композиций, включающих активное вещество, гранулированное вместе со смесью слабого гелеобразующего средства, сильного гелеобразующего средства и средства, образующего газ.

В настоящем изобретении «слабое гелеобразующее средство» представляет собой соединение, имеющее вязкость менее 175 сантипуазов, если оно находится в форме 2,6%-ной (мас./об) водной дисперсии при 25°C.

«Сильное гелеобразующее средство» представляет собой соединение, имеющее 35 вязкость, по меньшей мере, 600 сантипуазов, если оно находится в форме 1%-ного (мас./об) водного раствора при 25°C.

Без намерения быть связанным рамками определенного механизма, полагают, что 40 слабое гелеобразующее средство помогает матриксу быстрее набухать из-за его способности к быстрому увлажнению, а шипучее средство, которое высвобождает газ в результате реакции со средой желудка, помогает держать таблетки в желудке в плавающем состоянии. Применение сильного гелеобразующего средства обеспечивает устойчивость набухшего матрикса таблетки и помогает задерживать выделяемый газ 45 в матриксе таблетки.

Другими словами, так как кислое содержимое желудка проникает в сердцевину гелеобразного матрикса, оно реагирует со средством, выделяющим газ, для того 50 чтобы произошло выделение газа. Выделяемый газ оказывается заключенным в гелеобразном матриксе и медленно высвобождается на поверхность гелеобразного матрикса, так как лекарственное средство диффундирует или высвобождается из гелеобразного матрикса. Освобождающийся газ адсорбируется на поверхности гелеобразного матрикса, образуя слой пузырьков на поверхности, и помогает

контролировать растворение или вымывание лекарственного средства из матрикса. Композиция сохраняется в желудке в течение долгого времени, высвобождая в желудок почти все находящееся внутри лекарственное средство для дальнейшего всасывания.

5 В соответствии с настоящим изобретением гастроретентивная композиция представляет собой монолитную фармацевтическую композицию с эффектом замедленного высвобождения, которая сохраняется в желудке, где лекарственное средство обладает максимальным всасыванием, для улучшенного терапевтического 10 эффекта, действуя, таким образом, как система направленной доставки лекарственного средства.

Композиция полезна как для хорошо растворимых, так и/или частично растворимых или плохо растворимых лекарственных средств.

Благодаря такой специфической системе доставки лекарственного средства 15 композиция в соответствии с изобретением в особенности полезна для антибактериальных соединений, относящихся к классу фторхинолонов, таких как циклопрофлоксацин, офлоксацин, пефлоксацин, грепафлоксацин, еноксацин, амифлоксацин, флероксацин, темафлоксацин, ломефлоксацин, норфлоксацин, 20 спарфлоксацин, левофлоксацин, гатифлоксацин и моксифлоксацин; для амоксициллина и производных цефалексина в форме основания или их соли, а также для антидиабетических соединений, таких как метформина гидрохлорид, гликлазид; для антигипертензивных средств, таких как дилтиазема гидрохлорид, метопролола тартрат или сукцинат.

25 Количество активного вещества колеблется от 10 до 90%, предпочтительно от 20 до 80% и даже еще более предпочтительно от 50 до 75% по массе от общей массы композиции.

Слабое гелеобразующее средство выбирают из группы, включающей совместно 30 обработанную микрокристаллическую целлюлозу и натриевую соль карбоксиметилцеллюлозы, предпочтительно продаваемой под торговой маркой AVICEL® CL611, AVICEL® RC 581 и AVICEL® RC 591.

Сильное гелеобразующее средство выбирают из группы, содержащей 35 метилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу с исключением низкозамещенной гидроксипропилцеллюлозы, гидроксиэтилцеллюлозу, этилцеллюлозу, натриевую соль карбоксиметилцеллюлозы, ксантановую камедь, гуаровую смолу, каррагенан, смолу плодов рожкового дерева, натрия альгинат, 40 агар-агар, желатин, модифицированные крахмалы, сополимеры карбоксивиниловых полимеров, сополимер акрилатов, сополимеры оксиэтилена и оксипропилена и их смеси.

Общее количество слабых и сильных гелеобразующих средств колеблется от 2 до 40%, предпочтительно от 3 до 30% и даже еще более предпочтительно от 5 до 25% по массе от общей массы композиции.

45 Соотношение слабого гелеобразующего средства и сильного гелеобразующего средства колеблется от 1:1 до 1:10, предпочтительно от 1:2 до 1:8 и еще более предпочтительно от 1:3 до 1:5.

Соотношение активного вещества и слабого и сильного гелеобразующего средства 50 колеблется от 1:99 до 99:1, предпочтительно от 1:1 до 20:1 и еще более предпочтительно от 2:1 до 15:1.

Средство, образующее газ, представляет собой соединение, которое образует газ, когда оно контактирует с кислой средой, такой как среда желудка. Указанное

средство, образующее газ, выбирают из группы, состоящей из водорастворимых карбонатов, сульфитов и бикарбонатов, таких как натрия карбонат, натрия бикарбонат, натрия метабисульфит, кальция карбонат и их смеси.

5 Количество средства, образующего газ, колеблется от 5 до 30%, предпочтительно от 10 до 25% и даже более предпочтительно от 12 до 22% по массе от общей массы композиции.

10 Средство, образующее газ, может присутствовать в композиции в соответствии с изобретением внутри гранул активного вещества или в качестве эксипиента композиции, или в том и другом виде.

15 Таким образом, в соответствии с первым воплощением, по меньшей мере, часть средства, образующего газ, присутствует внутри гранул активного вещества, т.е., по меньшей мере, часть средства, образующего газ, гранулирована вместе с активным веществом и смесью слабого и сильного гелеобразующих средств, необязательно с другими гранулирующими средствами; оставшаяся часть средства, образующего газ, представлена в виде смеси с эксипиентами композиции, т.е. негранулирована вместе с активным веществом.

20 В соответствии со вторым воплощением, общее количество средства, образующего газ, расположено в смеси с эксипиентами композиции, т.е. негранулировано вместе с активным веществом и смесью слабого и сильного гелеобразующих средств, необязательно с другими гранулирующими средствами.

25 Гастроретентивная композиция в соответствии с изобретением включает активное вещество, гранулированное со смесью:

(A) слабого гелеобразующего средства, выбиаемого из группы, включающей совместно обработанную микрокристаллическую целлюлозу и натриевую соль карбоксиметилцеллюлозы, и

30 (B) по меньшей мере, одного сильного гелеобразующего средства, выбиаемого из группы, состоящей из метилцеллюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы, гидроксипропилцеллюлозы с исключением низкозамещенной гидроксипропилцеллюлозы, гидроксиэтилцеллюлозы, этилцеллюлозы, натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы, ксантановой камеди, гуаровой смолы, каррагенана, смолы плодов рожкового дерева, натрия альгината, агар-агара, желатина,

35 модифицированных крахмалов, сополимеров карбоксивиниловых полимеров, сополимеров акрилатов, сополимеров оксиэтилена и оксипропилена и их смеси, предпочтительно оно является ксантановой камедью,

40 (C) необязательно связующего средства, выбиаемого из группы, состоящей из HPMC с низкой вязкостью, PVP, сополимера полиметакриловой кислоты (Эудрагит E 100) и их смеси,

композиция также включает средство, образующее газ.

45 В соответствии с третьим воплощением изобретения, активное вещество также может быть гранулировано, по меньшей мере, вместе с одним вспомогательным средством (D), выбиаемым из группы, включающей разбавитель или антистатическое средство, такое как коллоидный диоксид кремния или их смесь.

50 Количество связующего средства (C) колеблется от 0 до 10%, предпочтительно от 0,5 до 5% и даже более предпочтительно от 1 до 3% по массе от общей массы композиции.

Гранулы, применяемые в композиции настоящего изобретения, получают с помощью влажной грануляции с использованием спиртового или водно-спиртового раствора указанного связующего средства (C). Предпочтительно спирт, применяемый

для грануляции, является этиловым спиртом или изопропиловым спиртом.

Композиция в соответствии с изобретением, кроме того, включает эксипиенты, выбираемые из группы, состоящей из разбавителей, смазывающих средств, увлажняющих средств, подсластителей, ароматизаторов, красителей и их смеси.

Обычно применяемый разбавитель может быть лактозой, двухосновным фосфатом кальция, микрокристаллической целлюлозой и их смесью.

В качестве смазывающих средств обычно применяют стеараты, в частности стеарат магния, глицерилбегенат, коллоидный диоксид кремния и их смесь.

Увлажняющие средства могут быть полисорбатами, лаурилсульфатами натрия и их смесью.

Предпочтительно композиция в соответствии с изобретением представляет собой таблетку.

Таблетки могут быть покрыты пленкой из подходящих полимерных материалов, которые обычно используют в этой области техники в качестве пленочной оболочки. Пленочная оболочка улучшает внешний вид композиции, скрывает неприятный вкус и/или улучшает стабильность композиции, обеспечивая защиту от влаги, и не оказывает влияния на скорость высвобождения лекарственного средства из композиции.

Изобретение, кроме того, относится к способу изготовления композиции в соответствии с изобретением.

В соответствии с первым воплощением, способ включает следующие стадии:

(1) активное вещество перемешивают в сухом виде со смесью (A) слабого гелеобразующего средства и (B) сильного гелеобразующего средства и необязательно, по меньшей мере, с одним вспомогательным средством (D), выбираемым из группы, включающей разбавитель или антистатическое средство или их смесь;

(2) необязательно, полученную сухую смесь гранулируют, по меньшей мере, вместе с одним связующим средством (C), растворенным в спиртовом растворе или смеси спирта и воды,

(3) средство, образующее газ, перемешивают в сухом виде с гранулами, полученными на стадии (2), необязательно с эксипиентами, выбираемыми из группы, включающей разбавители, смазывающие средства, увлажняющие средства, подсластители, ароматизаторы, красители и их смеси.

(4) смесь затем прессуют в таблетки;

(5) необязательно таблетки покрывают оболочкой.

В соответствии со вторым воплощением, способ включает следующие стадии:

(1) активное вещество перемешивают в сухом виде со смесью (A) слабого гелеобразующего средства и (B) сильного гелеобразующего средства и необязательно, по меньшей мере, с одним вспомогательным средством (D), выбираемым из группы, включающей разбавитель или антистатическое средство или их смесь, и, по меньшей мере, с частью средства, образующего газ;

(2) необязательно, полученную сухую смесь гранулируют, по меньшей мере, вместе с одним связующим средством (C), растворенным в спиртовом растворе или смеси спирта и воды,

(3) оставшуюся часть средства, образующего газ, если она существует, перемешивают в сухом виде с гранулами, полученными на стадии (2), необязательно с эксипиентами, выбираемыми из группы, включающей разбавители, смазывающие средства, увлажняющие средства, подсластители, ароматизаторы, красители и их смеси.

(4) смесь затем прессуют в таблетки;

(5) необязательно таблетки покрывают оболочкой.

Далее изобретение будет проиллюстрировано с помощью примеров, приведенных ниже.

5 Сведения, подтверждающие возможность осуществления изобретения
Пример 1

Ингредиент	Масса (мг/таблетку)	% (мас./мас.)
Метформина гидрохлорид	510,0	57,47
10 Avicel CL 611	30,00	3,45
Ксантановая камедь	145,00	16,67
PVP K 30	17,00	1,95
Натрия бикарбонат	176,00	20,23
Магния стеарат	2,0	0,23

15 Метформина гидрохлорид (взятый на 2% больше необходимого количества), Avicel CL 611, ксантановую камедь смешивают вместе в подходящей мешалке, такой как мешалка с большими сдвиговыми усилиями или планетарная мешалка.

20 Смесь гранулировали с помощью раствора PVP K 30 в изопропиловом спирте и воде. Влажную массу высушивали в сушилке до тех пор, пока не получали содержание влаги, равное от 3,5 до 5,5%.

Высушеннную массу калибровали через сито 20 меш и смешивали в подходящем смесителе с бикарбонатом натрия и стеаратом магния.

25 Полученную смесь прессовали в таблетки с помощью роторного таблеточного пресса на 16 позиций (машина типа Fette или Suvac) при массе таблетки 880 мг со следующими параметрами таблетирования:

скорость машины: от 25 до 27 об/мин;

форма таблеток - двояковыпуклая каплетка;

30 размер - длина 19 мм и ширина 9 мм;

прочность - от 120 до 160 Н.

Таблетки тестировали на растворимость в 0,1 N HCl с помощью прибора USP II типа при 100 об/мин. Результаты исследования растворимости приведены ниже:

35 Время в часах	Суммарный процент высвобождения (выраженный с помощью массы)
1	31,10
2	45,20
4	65,40
6	78,00
40 8	88,10
12	97,70

Пример 2

45 Ингредиент	Масса (мг/таблетку)	% (мас./мас.)
Ципрофлоксацин, основание	500,00	72,99
Avicel CL 611	10,00	1,46
Ксантановая камедь	30,00	4,38
Коллоидный диоксид кремния	25,00	3,65
PVP K 30	10,00	1,46
50 Натрия бикарбонат	85,00	12,41
Магния стеарат	25,00	3,65

Ципрофлоксацин, Avicel CL 611, ксантановую камедь, коллоидный диоксид

кремния и бикарбонат натрия смешивают вместе в подходящей мешалке, такой как мешалка с большими сдвиговыми усилиями или планетарная мешалка.

Смесь гранулировали с помощью раствора PVP K 30 в изопропиловом спирте.

5 Влажную массу высушивали в сушилке до тех пор, пока не получали содержание влаги, равное от 1,5 до 3,0%. Высушеннную массу калибровали через сито 20 меш и смешивали со стеаратом магния в подходящем смесителе. Полученную смесь прессовали в таблетки с помощью роторного таблеточного пресса при массе таблетки 685 мг со следующими параметрами таблетирования:

10 форма таблеток - двояковыпуклая каплетка;
размер - длина 16 мм и ширина 8 мм;
прочность - от 100 до 160 Н.

15 Таблетки покрывали пленкообразующим раствором, имеющим следующий состав (%):

20	Моногидрат лактозы	19,17
	Тальк	2,87
	Диоксид титана	1,43
	Полисорбат 80	0,1
	Вода	76,39

Покрытие таблеток осуществляли таким образом, чтобы оно составляло от 1,5 до 2% от массы композиции в сердцевине таблетки.

Таблетки тестировали на растворимость в 0,1 N HCl с помощью прибора USP II

25 типа при 50 об/мин. Результаты исследования растворимости приведены ниже:

Время в часах	Суммарный процент высвобождения (выраженный с помощью массы)
1	37,18
2	56,09
30 4	77,14
6	92,59
8	98,26

Формула изобретения

- 35 1. Гастроретентивная композиция, содержащая активное вещество, гранулированное вместе с первым желатинирующим агентом, представляющим собой смесь микрокристаллической целлюлозы с натрийкарбоксиметилцеллюлозой, со вторым желатинирующим агентом, представляющим собой соединение, вязкость 40 1%-го водного раствора которого при 25°C составляет, по меньшей мере, 600 сПс, и с газообразующим агентом, в которой активное вещество выбрано из антибактериальных соединений типа фторхинолонов, таких как циклопрофлоксацин, офлоксацин, перфлоксацин, грепафлоксацин, эноксацин, амифлоксацин, флероксацин, темафлоксацин, ломефлоксацин, норфлоксацин, спарфлоксацин, левофлоксацин, 45 гатифлоксацин, моксифлоксацин, амоксициллин и производные цефалексина в форме его основания или соли, а также из антидиабетических соединений, таких как гидрохлорид метформина, гликлацид, и антигипертензивных лекарственных средств, таких как гидрохлорид дилтиазема, тартрат или сукцинат метопролола.
- 50 2. Гастроретентивная композиция по п.1, в которой второй желатинирующий агент выбран из группы, состоящей из метилцеллюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы, гидроксипропилцеллюлозы, за исключением гидроксипропилцеллюлозы с низким уровнем замещения, гидроксиэтилцеллюлозы, этилцеллюлозы,

натрийкарбоксиметилцеллюлозы, ксантановой камеди, гуаровой камеди, камеди из бобов рожкового дерева, альгината натрия, агар-агара, желатина, модифицированных крахмалов, сополимеров карбоксивинилполимеров, сополимера акрилатов, сополимеров оксиэтилена и оксипропилена и смесей перечисленного.

⁵ 3. Гастроретентивная композиция по п.1 или 2, в которой активное вещество гранулируется также с (С) связующим агентом и необязательно с (D) добавками, выбранными из группы, включающей разбавители, антистатики или их смеси.

¹⁰ 4. Гастроретентивная композиция по п.1 или 2, которая содержит также экспципиенты, выбранные из группы, состоящей из разбавителей, смазывающих агентов, увлажняющих агентов, подсластителей, ароматизаторов, красителей и смесей перечисленного.

¹⁵ 5. Гастроретентивная композиция по п.1 или 2, в которой газогенерирующий агент выбран из группы, состоящей из водорастворимых карбонатов, сульфитов и бикарбонатов, таких как карбонат натрия, бикарбонат натрия, метабисульфит натрия, карбонат кальция и их смеси.

²⁰ 6. Гастроретентивная композиция по п.3, в которой связующий агент выбран из группы, состоящей из НРМС (гидроксипропилметилцеллюлозы) с низкой вязкостью, PVP (поливинилпропилен), сополимера полиметакриловой кислоты (Эудрагит Е 100) и их смесей.

²⁵ 7. Гастроретентивная композиция по п.1 или 2, в которой количество активного вещества варьирует от 10 до 90%, предпочтительно от 20 до 80%, более предпочтительно от 50 до 75 мас.% от общей массы композиции.

³⁰ 8. Гастроретентивная композиция по п.1 или 2, в которой общее количество первого и второго желатинирующих агентов колеблется от 2 до 40%, предпочтительно от 3 до 30%, более предпочтительно от 5 до 25 мас.% от общей массы композиции.

³⁵ 9. Гастроретентивная композиция по п.1 или 2, в которой отношение первого желатинирующего агента ко второму желатинирующему агенту колеблется от 1:1 до 1:10, предпочтительно от 1:2 до 1:8, более предпочтительно от 1:3 до 1:5.

⁴⁰ 10. Гастроретентивная композиция по п.1 или 2, в которой отношение активного вещества к первому и второму желатинирующим агентам колеблется от 1:99 до 99:1, предпочтительно от 1:1 до 20:1, более предпочтительно от 2:1 до 15:1.

11. Гастроретентивная композиция по п.1, в которой вторым желатинирующим агентом является ксантановая камедь, а газогенерирующим агентом - бикарбонат натрия.

⁴⁵ 12. Гастроретентивная композиция по п.1, в которой активное вещество гранулируется также вместе с PVP.

13. Гастроретентивная композиция по п.11 или 12, в которой активным веществом является циклопрофлоксацин или гидрохлорид метформина.

⁵⁰ 14. Гастроретентивная композиция по п.11 или 12, в которой количество активного вещества колеблется от 10 до 90%, предпочтительно от 20 до 80%, более предпочтительно от 50 до 75 мас.% от общей массы композиции.

15. Гастроретентивная композиция по п.11 или 12, в которой общее количество первого и второго желатинирующих агентов колеблется от 2 до 40%, предпочтительно от 3 до 30%, более предпочтительно от 5 до 25 мас.% от общей массы композиции.

16. Гастроретентивная композиция по п.11 или 12, в которой отношение первого желатинирующего агента ко второму желатинирующему агенту колеблется от 1:1

до 1:10, предпочтительно от 1:2 до 1:8, более предпочтительно от 1:3 до 1:5.

17. Гастроретентивная композиция по п.11 или 12, в которой отношение активного вещества к первому и второму желатинирующему агентам колеблется от 1:99 до 99:1, предпочтительно от 1:1 до 20:1, более предпочтительно от 2:1 до 15:1.

18. Гастроретентивная композиция по п.14, в которой активным веществом является циклопрофлоксацин или гидрохлорид метформина.

19. Гастроретентивная композиция по п.15, в которой активным веществом является циклопрофлоксацин или гидрохлорид метформина.

10 20. Гастроретентивная композиция по п.16, в которой активным веществом является циклопрофлоксацин или гидрохлорид метформина.

21. Гастроретентивная композиция по п.17, в которой активным веществом является циклопрофлоксацин или гидрохлорид метформина.

15 22. Гастроретентивная композиция по п.13, которая содержит также эксципиенты, выбранные из группы, состоящей из разбавителей, смазывающих агентов, увлажняющих агентов, подсластителей, ароматизаторов, красителей и смесей перечисленного.

23. Способ производства композиции по п.1 или 2, включающий:

20 (1) сухое смешивание активного вещества со смесью, состоящей из (A) первого желатинирующего агента, представляющего собой смесь микрокристаллической целлюлозы с натрийкарбоксиметилцеллюлозой, (B) второго желатинирующего агента необязательно, по меньшей мере, одной добавки (D), выбранной из группы, включающей разбавители или антистатики либо их смеси, и газогенерирующего агента с (C) связующим агентом;

(2) гранулирование полученной сухой смеси, по меньшей мере, с одним связующим агентом (C), растворенным в спирте или в смеси спирта с водой;

30 (3) сухое смешивание газогенерирующего агента с гранулами, полученными на стадии (2), и необязательно с эксципиентами, выбранными из группы, включающей разбавители, смазывающие агенты, увлажняющие агенты, подсластители, ароматизаторы, красители и смеси перечисленного;

(4) прессование смеси в таблетки;

35 (5) необязательно нанесение пленочного покрытия на таблетки, полученные на стадии (4).

24. Способ производства композиции по п.1 или 2, включающий:

40 (1) сухое смешивание активного вещества со смесью, состоящей из (A) первого желатинирующего агента, представляющего собой смесь микрокристаллической целлюлозы с натрийкарбоксиметилцеллюлозой, (B) второго желатинирующего агента, необязательно, по меньшей мере, одной добавки (D), выбранной из группы, включающей разбавитель или антистатик либо их смесь, и, по меньшей мере, части газогенерирующего агента;

45 (2) гранулирование полученной сухой смеси, по меньшей мере, с одним связующим агентом (C), растворенным в спирте или в смеси спирта с водой;

(3) сухое смешивание оставшейся части газогенерирующего агента, если таковой используется, с гранулами, полученными на стадии (2), и необязательно с эксципиентами, выбранными из группы, включающей разбавители, смазывающие агенты, увлажняющие агенты, подсластители, ароматизаторы, красители и смеси перечисленного;

(4) прессование смеси в таблетки;

(5) необязательно нанесение пленочного покрытия на таблетки.