



(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 197 228** ⁽¹³⁾ **C2**
(51) МПК⁷ **A 61 K 9/20, 9/16**

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

(21), (22) Заявка: 98108536/14, 30.09.1996
(24) Дата начала действия патента: 30.09.1996
(30) Приоритет: 29.09.1995 DE 19536394.9
(43) Дата публикации заявки: 10.02.2000
(46) Дата публикации: 27.01.2003
(56) Ссылки: EP 0354442 A, 14.02.1990. SU 1440327 A3, 23.11.1988. SU 1356951 A3, 30.11.1987.
(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу: 29.04.1998
(86) Заявка РСТ: EP 96/04262 (30.09.1996)
(87) Публикация РСТ: WO 97/12603 (10.04.1997)
(98) Адрес для переписки: 103064, Москва, ул. Казакова, 16, НИИР канцелярия "Патентные поверенные Квашнин, Сапельников и партнеры", пат.пов. Квашнину В.П., рег.№ 0004

(71) Заявитель: БАСФ АГ (DE)
(72) Изобретатель: ЦАЙДЛЕР Юрген (DE), РОЗЕНБЕРГ Йорг (DE), НОЙМАНН Йорг (DE), БРАЙТЕНБАХ Йорг (DE)
(73) Патентообладатель: БАСФ АГ (DE)
(74) Патентный поверенный: Квашнин Валерий Павлович

(54) ТВЕРДЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ, ПОЛУЧАЕМЫЕ ЭКСТРУЗИЕЙ СОДЕРЖАЩЕГО ИЗОМАЛЬТ РАСПЛАВА ПОЛИМЕРА И АКТИВНОГО ВЕЩЕСТВА

(57) Изобретение относится к технологии лекарственных средств и касается твердой лекарственной формы, получаемой экструдированием и последующим формованием свободного от растворителей расплава, содержащего наряду с одним или с

несколькими активными веществами: А) от 2 до 90 мас.% термопластичного водорастворимого полимера, Б) от 5 до 89,9 мас.% изомальта и В) от 0 до 5 мас. % лецитина. Полученные формы обладают высокой скоростью высвобождения и хорошей стабильностью. 6 з.п. ф-лы.



(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 197 228** ⁽¹³⁾ **C2**
(51) Int. Cl.⁷ **A 61 K 9/20, 9/16**

RUSSIAN AGENCY
FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21), (22) Application: 98108536/14, 30.09.1996
(24) Effective date for property rights: 30.09.1996
(30) Priority: 29.09.1995 DE 19536394.9
(43) Application published: 10.02.2000
(46) Date of publication: 27.01.2003
(85) Commencement of national phase: 29.04.1998
(86) PCT application:
EP 96/04262 (30.09.1996)
(87) PCT publication:
WO 97/12603 (10.04.1997)
(98) Mail address:
103064, Moskva, ul. Kazakova, 16, NIIR
kantsel'arija "Patentnye poverennye
Kvashnin, Sapel'nikov i partnery", pat.pov.
Kvashninu V.P., reg.№ 0004

(71) Applicant:
BASF AG (DE)
(72) Inventor: TsAJDLER Jurgen (DE),
ROZENBERG Jorg (DE), NOJMANN Jorg
(DE), BRAJTENBAKh Jorg (DE)
(73) Proprietor:
BASF AG (DE)
(74) Representative:
Kvashnin Valerij Pavlovich

(54) **SOLID MEDICINAL FORMS PREPARING BY EXTRUSION OF ISOMALT-CONTAINING POLYMER MELT AND ACTIVE SUBSTANCE**

(57) Abstract:
FIELD: medicine, pharmaceutical
technology, pharmacy. SUBSTANCE: invention
relates to solid medicinal form preparing by
extrusion and the following shaping
solvent-free melt that comprise both one or
and some active substances: A) from 2 to 90

wt.-% of thermoplastic water-soluble
polymer; B) from 5 to 89.9 wt.-% of isomalt,
and C) from 0 to 5 wt.-% of lecithin.
Prepared forms show high rate of release of
drug and good stability. EFFECT: improved
quality and properties of forms. 7 cl, 13 ex

Изобретение относится к лекарственным формам, в частности к твердой лекарственной форме, получаемой экструдированием и последующим формованием свободного от растворителей расплава.

Известна твердая лекарственная форма, получаемая литьем под давлением или экструдированием и последующим формованием свободного от растворителей расплава, содержащего, по меньшей мере, одно активное вещество и, по меньшей мере, один термопластичный водорастворимый полимер (см. заявку EP 0 240 904 A 2, кл. A 61 K 9/20, 14.10.1978).

Если существует необходимость в получении быстро выделяющей активное вещество твердой лекарственной формы, то нужно использовать вспомогательные вещества с высокой скоростью дезинтеграции и хорошей растворимостью в воде, которые к тому же не должны ухудшать способность содержащего активное вещество расплава полимера к термопластической переработке. До настоящего времени для этого использовали обычно такие спирты на основе сахаров, как маннит или сорбит, или такие сахара, как, например, лактоза.

Известная лекарственная форма с добавкой спирта или сахара перерабатывается на операции формования, в первую очередь при каландрировании, из-за высокой клейкости. Кроме того, и скорость высвобождения активного вещества является неудовлетворительной. К этому добавляется также недостаточная механическая прочность таблеток из-за сильного растрескивания и связанного с ним образования расколов, что также является побудительным мотивом для улучшений.

Задачей настоящего изобретения является разработка лекарственной формы, которая отличается высокой скоростью высвобождения активного вещества и в то же время сохраняет очень хорошую перерабатываемость и формоустойчивость.

Поставленная задача решается предлагаемой твердой лекарственной формой, получаемой экструдированием и последующим формованием свободного от растворителей расплава, содержащего наряду с одним или с несколькими активными веществами:

А) от 2 до 90 мас.% термопластичного водорастворимого полимера,

Б) от 5 до 89,9 мас.% изомальта и

В) от 0 до 5 мас.% лецитина.

Согласно предпочтительному признаку изобретения предлагаемая твердая лекарственная форма содержит:

А) от 10 до 90 мас.% термопластичного водорастворимого полимера,

Б) от 5 до 89,9 мас.% изомальта и

В) от 0 до 5 мас.% лецитина.

В качестве активных веществ пригодны такие соединения, которые в условиях экструдирования расплава показывают достаточную термическую стабильность.

Подходящими активными веществами являются, например, ацebutолол, ацетилцистеин, ацетилсалициловая кислота, ацикловир, альбразолам, альфакальцидол, аллантоин, аллопуринол, амброксол, амикацин, амилорид, аминоксусная кислота, амиодарон, амитриптилин, амлодипин, амоксициллин, ампициллин, аскорбиновая

кислота, аспартам, астемизол, атенолол, беклометазон, бенсеразид, гидрохлорид бензалкония, бензокаин, бензойная кислота, бетаметазон, беафибрат, биотин, бипериден, бисопролол, бромацепам, бромгексин, бромкриптин, будесонид, буфексамак, буфломедил, буспирон, кофеин, камфора, каптоприл, карбамазепин, карбидопа, карбоплатин, цефаклор, цефалексин, цефатроксил, цефазолин, цефиксим, цефотаксим, цефтазидин, цефтриаксон, цефуроксим, целедилин, хлорамфеникол, хлоргексидин, хлорфенирамин, хлорталидон, холин, циклоспорин, циластатин, циметидин, ципрофлоксацин, цисаприд, цисплатин, кларитромицин, клавулановая кислота, кломибрамин, клоназепам, клонидин, клотримазол, кодеин, колестирамин, кромоглициновая кислота, цианокобаламин, ципротерон, десогестрел, дексаметазон, декспантенол, декстрометорфан, декстропропаксифен, диазепам, диклофенак, дигоксин, дигидрокодеин, дигидроэрготамин, дигидроэрготоксин, дилтиазем, дифенгидрамин, дипиридамола, дипирон, дисопирамид, домперидон, допамин, доксоциклин, эналаприл, эфедрин, эпинефрин, эргокальциферол, эрготамин, эритромицин, эстрадиол, этинилэстрадиол, этопозид, Eucalyptus Globulus, фамотидин, фелодипин, фенофибрат, фенотерол, фентанил, флавин мононуклеотид, флуконазол, флунаризин, фторурацил, флуоксетин, флурбипрофен, фурсосемид, галлопамил, гемфиброзил, гентамицин, Gingko Biloba, глибенкламид, глипизидин, глозапин, Glycyrrhiza Glabra, гризеофульвин, гуаифенезин, галоперидол, гепарин, гиалуроновая кислота, гидрохлортиазид, гидрокодон, гидрокортизон, гидроморфон, гидроксид ибратропия, ибупрофен, имипенем, индометацин, иогексол, иопамидол, изосорбид динитрат, изосорбид мононитрат, изотретионин, кетотифен, кетоконазол, кетопрофен, кеторолак, лабаталон, лактулоза, лецитин, левокарнитин, леводопа, левоглютамид, левоноргестрел, левотироксин, лидокаин, липаза, липрамин, лизиноприл, лоперамид, лоразепам, ловастатин, медроксипрогестерон, ментол, метотрексат, метилдопа, метилпреднизолон, метоклопрамид, метопролол, миконазол, мидазолам, миноциклин, миноксидил, мизопростол, морфин, мультивитамины и минералы, N-метилэфедрин, нафтидрофурил, напроксен, неомицин, никардипин, ницерголин, никотинамид, никотин, никотиновая кислота, нифедипин, нимодипин, нитразепам, нитрендипин, низатидин, норэтистерон, норфлоксацин, норгестрел, нортриптилин, нистатин, офлоксацин, омепразол, ондансетрон, панкреатин, пантенол, пантотеновая кислота, парацетамол, пенициллин G, пенициллин V, фенобарбитал, феноксифиллин, феноксиметилпенициллин, фенилэфрин, фенилпропаноламин, фенитоин, пироксикам, полимиксин В, повидон-йод, правастатин, празепам, празозин, преднизолон, преднизон, промокриптин, пропafenон, пропранолол, проксифиллин, псевдоэфедрин, пиридоксин, хинидин, рамиприл, ранитидин, резерпин, ретинол, рибофлавин, рифампицин, рутозид, сахарин, сальбутамол, салькатонин, салициловая кислота, симваостатин,

соматропин, соталол, спиронолактон, сукральфат, сульбактам, сульфаметоксазол, сульфасалазин, сульпирид, тамоксифен, тегафур, тепренон, теразозин, тербуталин, терфенадин, тетрациклин, теофиллин, тиамин, тиклопидин, тимолол, транэксамовая кислота, третиноин, триамцинолон ацетонид, триамтерен, триметоприм, троксэрутин, урацил, вальпроевая кислота, ванкомицин, верапамил, витамин Е, волиниевая кислота, зидовудин.

Особенно хорошо подходят для использования в рамках изобретения активные вещества, которые используются для приготовления лекарственных форм с быстрым высвобождением активного вещества.

Предпочтительным активным веществом является верапамил или его физиологически переносимые соли, особенно предпочтителен верапамил-гидрохлорид. Предпочтителен также парацетамол.

В качестве подлежащих термопластической переработке водорастворимых полимерных компонентов А) следует назвать:

- алкилцеллюлозы, например метилцеллюлозу,
- гидроксиалкилцеллюлозы, например гидроксиметил-, гидроксизтил-, гидроксипропил- и гидроксibuтилцеллюлозу,
- гидроксиалкилметилцеллюлозы, например гидроксизтилметилцеллюлоза и гидроксипропилметилцеллюлоза,
- поливинилпирролидон,
- сополимеры из N-винилпирролидона и винилацетата с содержанием винилацетата до 50 мас.%,
- карбоксиалкилцеллюлозы, например карбоксиметилцеллюлозы,
- полисахариды, например альгиновую кислоту и ее соли со щелочными металлами и аммонийные соли,
- полиэтиленгликоли,
- а также смеси этих водорастворимых полимеров.

Компонент А) должен размягчаться или плавиться в общей смеси всех компонентов в интервале температур от 50 до 180°C, предпочтительно от 80 до 140°C так, чтобы массу можно было перерабатывать с помощью экструзии. При необходимости такую переработку проводят при этих температурах с добавлением пластификаторов.

Термин "водорастворимый" означает, что в 100 г воды при температуре 20°C растворяется не менее 0,5 г, предпочтительно не менее 2 г, полимера, причем образующийся при этом раствор может быть коллоидным.

Предпочтительными полимерными компонентами А) наряду с поливинилпирролидоном являются полиэтиленгликоли и особенно предпочтителен сополимер, который получают в результате свободнорадикальной полимеризации 60 мас.% N-винилпирролидона и 40 мас.% винилацетата. Предпочтительны также гидроксипропилцеллюлозы.

Особенно предпочтительное содержание полимерного компонента А) в предлагаемой твердой лекарственной форме составляет 10-50 мас.%.
5

Содержащийся в предлагаемой твердой лекарственной форме изомальт также известен под торговой маркой Палатинит®. Изомальт представляет собой гидрированную изомальтулозу, которая состоит из примерно равных частей изомерных дигидрата 1-О- α -D-глюкопиранозил-D-маннита и 6-О- α -D-глюкопиранозил-D-сорбита.

Размер частиц изомальта может изменяться в широких пределах, предпочтительны частицы размером от 0,1 до 0,8 мм.
10

Поступающий в продажу изомальт получают в две стадии: на первой проводят ферментативную изомеризацию сахарозы в изомальтулозу
15

(6-О- α -D-глюкопиранозил-D-фруктозу), которую затем гидрируют водородом над никелем Ренея.

Изомальт используют предпочтительно в количестве от 10 до 70 мас.%. Особенно предпочтительное содержание составляет от 20 до 60 мас.%.
20

Количество активного вещества определяется его терапевтической эффективностью. Его можно вводить в форму в количествах от 0,1 до 70 мас.%, предпочтительно от 10 до 60 мас.%, особенно предпочтительно от 20 до 50 мас.%.
25

Приведенные данные по количествам относятся в каждом случае к общей массе лекарственной формы, которую принимают за 100 мас.%.
30

Для дальнейшего улучшения показателей перерабатываемости предлагаемая твердая лекарственная форма может содержать еще до 5 мас.%, предпочтительно от 2 до 5 мас.%, лецитина.

Кроме того, предлагаемая твердая лекарственная форма может содержать обычные фармацевтические вспомогательные вещества, такие как наполнители, смазывающие средства, средства для разделения форм, средства для улучшения реологических показателей, пластификаторы, красители и стабилизаторы в количествах до примерно 50 мас.%.
35

Для получения предлагаемой твердой лекарственной формы можно проводить непосредственное сплавление физической смеси компонента активного вещества с полимером А) или же смешивать его с уже имеющимся расплавом полимера.
40

В остальном смешение активных веществ с расплавом проводится известным способом в экструдерах, предпочтительно в одно- или в двухшнековых экструдерах в интервале температур от 50 до 180°C, предпочтительно от 80 до 140°C. Формование содержащего активное вещество расплава полимера с образованием предлагаемой твердой
45

лекарственной формы может проводиться, например, с помощью каландрирования экструдата, а также по известному способу переработки с измельчением экструдата вращающимися ножами на равные по объему еще пластичные кусочки с застывшей
50

поверхностью с последующим прессованием из них таблеток в обычных установках для таблетирования. Полученная таким способом крошка после округления граней может использоваться и для заполнения капсул из смол и желатина.
55

Вспомогательные вещества можно
60

смешивать с расплавом или с раствором, состоящими из активных веществ и полимера А). Вспомогательные вещества можно также вводить в расплав полимера вместе с активным веществом. Кроме того, можно сразу расплавлять смеси, состоящие из вспомогательных веществ, активного вещества и полимера. В общем случае предпочитают проводить совместное плавление физической смеси из вспомогательных веществ, активных веществ и полимеров.

Предлагаемая твердая лекарственная форма применяется в виде таблеток, пилюль, гранул или капсул или же других предназначенных для перорального применения лекарственных форм. Предпочтительно предлагаемая твердая лекарственная форма имеет такой состав, который обеспечивает высокую скорость высвобождения активного вещества.

При желании, твердая лекарственная форма может снабжаться обычным покрытием для улучшения ее внешнего вида и/или вкуса (драже). Можно также получать таблетки с пленочным покрытием в специальном процессе в результате орошения их раствором в воде или в органическом растворителе или же дисперсией органического полимера.

Благодаря подбору состава предлагаемой твердой лекарственной формы может быть обеспечена не только высокая скорость высвобождения активного вещества, но также и исключительная легкость переработки.

Это особенно важно для переработки активных веществ, склонных к прилипанию, например, таких, как верапамил-гидрохлорид. Возникающие в ходе работы с расплавом и при форматировании проблемы исключаются в случае предлагаемой твердой лекарственной формы.

Описываемые в следующих далее примерах лекарственные формы получают известным способом каландрирования. Они показывают хорошую механическую стабильность и не склонны к клейкости.

Примеры от 1 до 7

Экструдирование/каландрирование - общие признаки:

Тип экструдера - двухшнековый экструдер

Число зон нагрева - четыре обечайки и экструзионная головка

Форма таблеток - круглые, чечевицеобразные, масса 300 мг

Производительность - 20-25 кг в час.

Определение скорости высвобождения активного вещества:

Способ с лопастной мешалкой - Фармакопёя США XXIII (таблетки верапамила-гидрохлорида) стр. 1625.

Число оборотов - 50 об/мин.

Среда для размешивания - соляная кислота с концентрацией 0,1 моль/л.

В качестве полимера А) берут сополимер, полученный из 60 мас.% N-винилпирролидона и 40 мас.% винилацетата (в Фармакопее ФРГ это "кополивидон").

Приведенные количества во всех случаях относятся к мас. %.

Пример 1 (пример сравнения)

Верапамил-гидрохлорид - 26,67%

Кополивидон - 40,00%

Маннит - 28,33%

Лецитин - 5,00%

Общая масса - 363 мг

Условия экструзионной переработки:

Обечайка 1 - 80°C

Обечайка 2 - 100°C

Обечайка 3 - 115°C

Обечайка 4 - 115°C

Головка - 115°C

Исследование скорости высвобождения активного вещества показало, что через 30 минут выделилось 52,4% активного вещества.

Пример 2

Верапамил-гидрохлорид - 26,67%

Кополивидон - 40,00%

Изомальт - 28,33%

Лецитин - 5,00%

Общая масса - 368 мг

Условия экструзионной переработки:

Обечайка 1 - 100°C

Обечайка 2 - 120°C

Обечайка 3 - 130°C

Обечайка 4 - 130°C

Головка - 130°C

Исследование скорости высвобождения активного вещества показало, что через 30 минут выделилось 91,5% активного вещества.

Пример 3

Верапамил-гидрохлорид - 33,33%

Кополивидон - 31,67%

Изомальт - 32,00%

Лецитин - 3,00%

Общая масса - 242 мг

Условия экструзионной переработки:

Обечайка 1 - 80°C

Обечайка 2 - 100°C

Обечайка 3 - 110°C

Обечайка 4 - 110°C

Головка - 110°C

Исследование скорости высвобождения активного вещества показало, что через 30 минут выделилось 65,4% активного вещества.

Пример 4

Верапамил-гидрохлорид - 33,33%

Кополивидон - 23,67%

Изомальт - 40,00%

Лецитин - 3,00%

Общая масса - 246 мг

Условия экструзионной переработки:

Обечайка 1 - 80°C

Обечайка 2 - 100°C

Обечайка 3 - 110°C

Обечайка 4 - 110°C

Головка - 110°C

Исследование скорости высвобождения активного вещества показало, что через 20 минут выделилось 77,0% активного вещества.

Пример 5

Верапамил-гидрохлорид - 33,33%

Кополивидон - 13,67%

Изомальт - 50,00%

Лецитин - 3,00%

Общая масса - 252 мг

Условия экструзионной переработки:

Обечайка 1 - 80°C

Обечайка 2 - 100°C

Обечайка 3 - 110°C

Обечайка 4 - 110°C

Головка - 110°C

Исследование скорости высвобождения активного вещества показало, что через 20 минут выделилось 85,8% активного вещества.

Пример 6

Верапамил-гидрохлорид - 33,33%

Кополивидон - 13,67%
 Изомальт - 50,00%
 Лецитин - 3,00%
 Общая масса - 252 мг
 Условия экструзионной переработки:
 Обечайка 1 - 80°C
 Обечайка 2 - 100°C
 Обечайка 3 - 110°C
 Обечайка 4 - 110°C
 Головка - 110°C
 Исследование скорости высвобождения активного вещества показало, что через 30 минут выделилось 93,2% активного вещества.
 Пример 7 (пример сравнения)
 Верапамил-гидрохлорид - 30,00%
 Кополивидон - 70,00%
 Условия экструзионной переработки:
 Обечайка 1 - 90°C
 Обечайка 2 - 130°C
 Обечайка 3 - 130°C
 Обечайка 4 - 140°C
 Головка - 140°C
 Исследование скорости высвобождения активного вещества показало, что через 30 минут выделилось 93,7% активного вещества.
 Пример 8
 Верапамил-гидрохлорид - 32%
 Изомальт - 41,5%
 Кополивидон - 24%
 Гидрированное касторовое масло - 2,00%
 Тонкодисперсный оксид кремния - 0,5%
 Условия экструзионной переработки:
 Обечайка 1 - 80°C
 Обечайка 2 - 100°C
 Обечайка 3 - 110°C
 Обечайка 4 - 110°C
 Головка - 110°C
 Исследование скорости высвобождения активного вещества показало, что через 30 минут выделилось не менее 96,7% активного вещества.
 Примеры 9 и 10
 Таблетки парацетамола
 Экструзия/каландрирование - общие признаки:
 Тип экструдера - двухшнековый экструдер
 Форма таблеток - продолговатые, масса 700 мг
 Производительность - 20-25 кг в час.
 Растворение с лопастной мешалкой: Фармакопья США 23 (таблетки парацетамола).
 Указанные количества относятся в каждом случае к мас.%.
 Пример 9
 Парацетамол - 72%
 Поливинилпирролидон, значение K=30 - 4%
 Изомальт - 17,25%
 Тонкодисперсный оксид кремния - 1%
 Крахмалогликолят натрия - 5%
 Лаурилсульфат натрия - 0,75%
 Условия экструзионной переработки:
 Обечайка 1 - 80°C
 Обечайка 2 - 120°C
 Обечайка 3 - 120°C
 Обечайка 4 - 130°C
 Головка - 145°C
 Исследование скорости высвобождения активного вещества в приборе с лопастной мешалкой показало, что через 30 минут выделилось 100% активного вещества.

Пример 10
 Парацетамол - 72%
 Кополивидон - 4%
 Изомальт - 17,25%
 Тонкодисперсный оксид кремния - 1%
 Крахмалогликолят натрия - 5%
 Лаурилсульфат натрия - 0,75%
 Условия экструзионной переработки:
 Обечайка 1 - 80°C
 Обечайка 2 - 120°C
 Обечайка 3 - 120°C
 Обечайка 4 - 130°C
 Головка - 145°C
 Исследование скорости высвобождения активного вещества показало, что через 30 минут выделилось 98% активного вещества.
 Примеры от 11 по 13
 Таблетки комплекса витаминов группы В
 Экструзия/каландрирование - общие признаки:
 Тип экструдера - двухшнековый экструдер
 Число зон нагрева - четыре обечайки и экструзионная головка
 Форма таблеток - круглые, чечевицеобразные, масса около 240 мг
 Производительность - 20-25 кг в час.
 Приведенные количества во всех случаях относятся к мас.%.
 Пример 11
 Тиамин мононитрат - 0,572%
 Рибофлавин - 0,704%
 Пиридоксин гидрохлорид - 0,748%
 Цианкобаламин (0,1% в матрице мальтодекстрина) - 1,32%
 D-Пантотенат кальция - 2,64%
 Никотиновая кислота - 7,26%
 Фолиевая кислота - 0,066%
 Биотин - 0,02%
 Изомальт - 31,67%
 Гидроксипропилцеллюлоза (Клуцел® EF) - 50,00%
 Лецитин - 5,00%
 Обечайка 1 - 80°C
 Обечайка 2 - 100°C
 Обечайка 3 - 105°C
 Обечайка 4 - 105°C
 Головка - 110°C
 Пример
 Тиамин мононитрат - 0,65%
 Рибофлавин - 0,8%
 Пиридоксин гидрохлорид - 0,85%
 Цианкобаламин (0,1% в матрице мальтодекстрина) - 1,5%
 D-Пантотенат кальция - 3,00%
 Никотиновая кислота - 8,25%
 Фолиевая кислота - 0,075%
 Биотин - 0,015%
 Изомальт - 45,86%
 Гидроксипропилцеллюлоза - 35,00%
 Лецитин - 4%
 Обечайка 1 - 80°C
 Обечайка 2 - 90°C
 Обечайка 3 - 90°C
 Обечайка 4 - 100°C
 Головка - 115°C
 Пример 13
 Тиамин мононитрат - 0,3575%
 Рибофлавин - 0,44%
 Пиридоксин гидрохлорид - 0,4583%
 D-Пантотенат кальция - 1,65%
 Никотинамид - 4,537%
 Биотин - 0,0178%
 Изомальт - 74,538%

Гидроксипропилцеллюлоза - 10,00%
 Коллидон К 30 - 5%
 Лецитин - 3%
 Обечайка 1 - 80°C
 Обечайка 2 - 120°C
 Обечайка 3 - 130°C
 Обечайка 4 - 133°C
 Головка - 133°Cб

Формула изобретения:

1. Твердая лекарственная форма, получаемая экструдированием и последующим формованием свободного от растворителей расплава, содержащего наряду с одним или с несколькими активными веществами: А) от 2 до 90 мас. % термопластичного водорастворимого полимера, Б) от 5 до 89,9 мас. % изомальта и В) от 0 до 5 мас. % лецитина.

2. Лекарственная форма по п. 1,

содержащая А) от 10 до 90 мас. % термопластичного водорастворимого полимера, Б) от 5 до 89,9 мас. % изомальта и В) от 0 до 5 мас. % лецитина.

5 3. Твердая лекарственная форма по п. 1 или 2, содержащая в качестве полимера А) гомо- или сополимер N-виниллактама.

4. Твердая лекарственная форма по п. 3, содержащая сополимер из N-винилпирролидона и винилацетата.

10 5. Твердая лекарственная форма по п. 1 или 2, содержащая в качестве полимера А) гидроксипропилцеллюлозу.

15 6. Твердая лекарственная форма по одному из пп. 1-4, содержащая в качестве активного вещества верапамил или его физиологически переносимые соли.

7. Твердая лекарственная форма по одному из пп. 1-5, содержащая дополнительно обычные фармацевтические вспомогательные вещества.

20

25

30

35

40

45

50

55

60