

PRIHLÁŠKA VYNÁLEZU

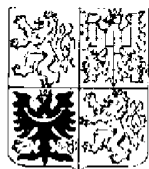
zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

959-98

(19)

ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **30. 09. 96**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **29.09.95**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **95/19536394**

(33) Země priority: **DE**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **12. 08. 98**
(Věstník č. 8/98)

(86) PCT číslo: **PCT/EP96/04262**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 97/12603**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁶:

A 61 K 9/20

(71) Přihlášovatel:

BASF AKTIENGESELLSCHAFT,
Ludwigshafen, DE;

(72) Původce:

Zeidler Jürgen Dr., Mutterstadt, DE;
Rosenberg Joerg Dr., Ellerstadt, DE;
Neumann Jörg Dr., Limburgerhof, DE;
Breitenbach Jörg Dr., Mannheim, DE;

(74) Zástupce:

Koreček Ivan JUDr., Na baště sv. Jiří 9,
Praha 6, 16041;

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Pevné lékové formy získatelné vytlačení-
m taveniny polymerů a účinných látek
s obsahem izomaltu**

(57) Anotace:

Předkádané řešení se týká pevných lékových forem získatelných vytlačení a následným vytvarováním taveniny bez obsahu rozpouštědla, která obsahuje vedle jedné či více účinných látek A/ 10 až 90 hmotnostních procent termoplasticky zpracovatelného vodo-rozpustného polymeru, B/ 5 až 85 hmotn. % izomaltu a C/ 0 až 5 hmotn. % lecitinu, přičemž souhrnné množství všech obsahových látek by mělo být 100 hmotnostních %.

CZ 959-98 A3

- 4 -

Pevné lékové formy získatelné vytlačení taveniny polymerů a účinných látek s obsahem izomaltu

Oblast techniky

Předkládaný vynález se týká pevných lékových forem získatelných vytlačení a následným vytvarováním taveniny bez obsahu rozpouštědel, která obsahuje vedle jedné či více účinných látek

A) 2 až 90 hmotnostních procent termoplasticky zpracovatelného polymeru,

B) 5 až 89,9 hmotnostních procent izomaltu a

C) 0 až 5 hmotnostních procent barviv,

přičemž udaná množství se vztahují na celkovou hmotnost dané lékové formy.

Vynález se dále týká receptury výroby lékových a lékových forem.

Dosavadní stav techniky

Úpravy s obsahem účinných látek, vyrobené vytlačení taveniny, jsou všeobecně dobře známé.

Vytlačování taveniny vodorozpuštěných polymerů s obsahem účinných látek, především kopolymerů vinylpyrrolidinu, je popsáno na příklad v EP-A 240 904 a EP-A 240 906.

-2-

Postup vytlačování taveniny je použitelný pro celou řadu účinných látek. Použitím různých pomocných látek je možno výrazným způsobem ovlivnit vlastnosti vyráběných formulací jako ku příkladu rychlost rozpouštění lékové formy v zažívacím traktu.

Chceme-li vyrobit rychle se uvolňující pevné lékové formy, musíme použít účinné látky s velkou rychlostí rozpouštění při odbovídání, vysoké vodorozpustnosti, které navíc nebudou negativně ovlivňovat formoplastickou zpracovatelnost polymerové taveniny obsahující účinné látky. Až dosud byly z tohoto účelu používány cukrové alkoholy jako mannitol nebo sorbitol nebo cukr jako ku příkladu laktulóza.

Nevýhodou známých sloučenin ale je, že vykazují částečně špatnou zpracovatelnost způsobenou tendencí ke zlepování při vlastním tvarevání, zejména při kalendrování. Navíc jsou nevzhovující z hlediska rychlosti uvolňování, takže nedostatečná mechanická zatížitelnost tablet kvůli výraznému zkřehnutí a tím i praskání byla podnětem k hledání možných zlepšení.

Podstata vynálezu

Úkolem předkládaného vynálezu tedy bylo vyvinout také lékové formy, které vykáží rychlé uvolňování obsahových účinných látek při současně velmi dobré zpracovatelnosti a dobré stabilitě.

Byly tedy vyvinuty výše zmíněné lékové formy.

- 3 -

Jako účinné látky přicházejí podle předkládaného vynálezu do úvahy všechny takové účinné látky, které za podmínek dobré zpracovatelnosti vytlačované taveniny vykáží také vyhovující tepelnou stabilitu.

Vhodnými účinnými látkami jsou ku příkladu :

acebutolol, acetylcysteiny, kyselina acetylsalicylová, aciclovir, albutamol, allokalcidol, allantoin, allopurinol, ambroxol, amikacin, amidleridy, kyselina aminooctová, amiodarony, amitriptyliny, amlodipiny, amoxicilin, ampicilin, kyselina askorbová, aspartam, astemizoly, atenolol, bclametasony, benzoniidry, bromalkaliumhydrochlorid, benzokaíny, kyselina benzoová, betametasony, bezafibráty, biotin, biperiden, bisoprolol, bromacepan, bromhexiny, bromkrizoliny, budasonidy, bufexamac, bufomedil, buspirony, kalciny, kamfor, captopril, karbamazepiny, karbidopa, karboplatin, cefaklor, cefalexin, cefatroxil, cefazolin, cefiximy, cefotaximy, ceftazidiny, ceftriaxony, cefuroximy, cefediliny, chloramfenicol, chlorderediny, chlorfeniramin, chlortalidony, choliny, ciclosporiny, citastatin, cimetidiny, ciprofloxacin, cisapridy, cisplatin, claritromycin, kyselina klavulaniková, klomibraminy, klonazepam, klonidiny, klotrimazoly, kodeiny, kolestyraminy, kyselina kromedlicinová, kyanokobalamin, cyproterony, dezogestrel, dexametazon, dexpanthenol, dextrometorfan, dextropropoxifeny, diazepam, diklofenak, digoxin, dihydrokodeiny, dihydroergotaminy, dihydroergotoxin, diltiazem, difenhydraminy, dipyridamoly, dipyrony, dizopyramidy, domperidony, dopaminy, doxocykliny,

enalapril, efedriný, epinefríný, ergokalciferol, ergotamíný,
erytromycin, estradiol, etinylestradiol, etoposidy,
eucalyptus globulus, famotidíný, felodipíný, fenofibráty,
fenoterol, fentanyl, flavín, mononukleotidy, flukonazoly,
flunarizíný, fluorouracil, fluoxetíný, flurbiprofen,
furosemidy, gallopamil, gemfibrozil, gentamicín, ginkgo
biloba, glibenklamid, glipicidy, glopazíný, glycyrrhiza
glabra, griseofulvín, guaifenesín, haloperidol, heparín,
kyseliná hyaluronová, hydrochlorotlaidy, hydrokodony,
hydrokortikony, hydromorfen, lisinaprilum hydroxidý,
ibuprofen, imipenem, indometacín, ishexol, isopamidol,
izosorbidní dinitráty, izosorbidní mononitráty, izotretinoin,
ketatín, ketokonazoly, ketoprofen, ketorolák, klistatín,
laktulóza, lisdin, levokarnitíný, levodopa, levoglutamidý,
levonorgestrel, levotyroxíný, lidokainý, lipasy, lipramín,
lisdopril, leperamidý, lenoxapam, lemetilol,
medroxyprogesterony, metol, metoloxetíný, metylidopa,
metylprednizolony, metoclopramidý, metoprolol, miconazolo,
midazolam, minocyklíný, minoxidil, misoprostol, morfiný,
multivitaminý a kineráty, N-metylfedriný, naftidrofuril,
naproxen, neomycín, nikardipíný, nifedipíný, nikotinamidý,
nikotíný, kyseliná nikotinová, nifedipíný, nimodipíný,
nitrazepam, nitrendipíný, nizatidíný, noretisterony,
norfloxacin, norgestrel, nortriptylíný, nyastín, ofloxacin,
omeprazoly, ondansetron, pankreatín, pantenol, kyseliný
pantotenová, paracetamol, penicilín G, penicilín V,
fenobarbital, fenoxifylíný, fenoxymetylpenicilín,
fenylefríný, fenylpropanolamin, fenytoín, piroxikam,
polymyxín B, povidón-jód, pravastatin, prazepam, prazosín,
prednizolony, prednison, promokriptíný, propafenony,

-5-

propranolol, proxyfýlin, pseudoefedrin, pyridoxin, quinidín, ramipril, ranitidín, reserpin, retinol, riboflavin, rifampicin, rutosid, sacharin, salbutamol, salcatonin, kyselina salicylová, simvastatin, somatropin, sotalol, spironolacton, sucralfat, sulbaktam, sulfametroxazol, sulfasalacin, sulpirid, tamoxifen, teqfur, teprenon, terazosin, terbutalin, terfenadin, tetracyklin, teofýlin, tiamin, tiklopidin, timolol, kyselina tranexamová, tretinoin, triamcinolonacetonyd, triamloren, trimetoprim, troxerutin, uracil, vankomycin, verapamil, vitamin E, valproic acid, valinic acid, zidovudin.

Obvyklá a vhodná jsou účinné látky, které jsou vhodné pro výrobu rychle se uvolňujících forem (tj. instant-release-formy).

Upřednostňovanou účinnou látkou je verapamil nebo jeho fyziologické soli, obvyklá a upřednostňovaný je hydrochlorid verapamilu. Dále je upřednostňován paracetamol.

Termoplasticky zpracovatelné, vodorozpuštné polymerkomponenty

A) jsou :

- alkylcelulózy jako metylcelulóza,
- hydroalkylcelulózy jako hydrometyl-, hydroetyl-, hydropropyl- a hydroxybutylcelulóza,
- hydroxyalkylmethylcelulózy jako hydroxyethylmethyl- a hydroxypropylmethylcelulóza,

- 6 -

- polyvinylpyrrolidon,
- kopolymery z N-vinylpyrrolidonu a vinylacetátu s až 50 hmotnostními procenty vinylacetátu,
- karboxyalkylcelulózy jako karboxymethylcelulózy,
- polysacharidy jako kyselina alantová a její alkalické a amonné soli
- polyetylen glykoly

také i směsi takovýchto vodorozpustných polymerů.

Komponenta A) by se měla v celkové směsi všech komponent nacházet nebo tavit při teplotním rozsahu od 50 do 130° C, přednostně pak od 80 do 140° C, takže měla být vytláčitelná. Případně je možno zpracovatelnost při těchto teplotách usnadnit přísadou změkčovačů.

"Vodorozpustný" znamená, že se ve 100 g vody o teplotě 20° C rozpustí minimálně 0,5 g, přednostně n alespoň 1 g polymeru, případně i koloidálně.

Upřednostňované polymerkomponenty A) jsou vedle polyvinylpyrrolidonu i polyetylen glykoly a zejména pak kopolymer, který se získá radikální polymerizací 60 hmotnostních procent N-vinylpyrrolidonu a 40 hmotnostních procent vinylacetátu. Přednostně jsou používány také hydroxypropylcelulózy.

- 7 -

Jako pomocnou látku obsahují lékové formy izomalt, který je známý také pod obchodním názvem Palatinit. Izomalt je v podstatě hydrovaný izomaltulóza, tvořená zhruba stejnými díly izomerů 1-O- α -D-glukopyranosyl-D-mannit dihydrát (1,1-GPM dihydrát) a 6-O- α -D-glukopyranosyl-D-sorbit (1,6-GPS).

Velikost zrna izomaltu může kolísat ve značném rozsahu, upřednostňována jsou zrna v rozsahu od 0,1 do 0,6 mm.

Na trhu prodávaný izomalt se vyrábí tak, že se v první operaci sacharóza enzymaticky přeskupí na izomaltulózu (6-O- α -D-glukopyranosyl-D-fruktóza) a následně se pak tato izomaltulóza hydrogenátem redukuje/Raney-Nickel.

Lékové formy mohou obsahovat přídatné látky v množství (hmotnostních procent) v množství od 1 do 99 hmotnostních procent, přednostně pak od 10 do 99 hmotnostních procent, zejména pak od 10 do 50 hmotnostních procent. Izomalt se používá v množství od 1 do 99,9 hmotnostních procent, přednostně pak od 10 do 99 hmotnostních procent, zejména pak od 10 do 60 hmotnostních procent.

Množství účinné látky se řídí také terapeutickou účinností. Účinná látka může být zapracována v množství od 0,1 do 70, přednostně od 10 do 60 hmotnostních procent, zejména pak od 10 do 50 hmotnostních procent.

Údaje o množství se vztahují vždy na celkovou hmotnost lékové formy (100 hmotnostních procent).

Pro další zlepšení zpracovatelských vlastností mohou lékové formy obsahovat ještě až 5 hmotnostních procent, přednostně pak 2 až 5 hmotnostních procent lecitinu.

Úpravy podle předkládaného vynálezu pak mohou dále obsahovat běžné farmaceutické pomocné prostředky jako plnidla, maziva, antiadhezní prostředky, regulátory tekutosti, změkčovadla, barviva a stabilizátory v množství až do 50 hmotnostních procent.

Aby bylo možno vybrat lékové formy podle předkládaného vynálezu může být komponenta účinných látek buď přímo rozložena ve formě fyzikální směsi s polymerem A) nebo smísena s již připravenou polymerovou laveninou.

Přednostně probíhá mísení účinných látek s laveninou jako je dobře známým způsobem ve vytlačovacích lisech, přednostně v jednom či dvoušnekových vytlačovacích lisech při teplotě od 50 do 180° C, přednostně pak od 80 do 140° C. Tvarování polymerové laveniny s obsahem účinných látek na úpravy podle předkládaného vynálezu se provádí na příklad kalandrováním extrudátu podle metody popsané v EP-A 240 906 nebo podle zpracovatelského postupu známého z DE-A 38 30 355 rozmělněním extrudátu rotujícími noži na objemově stejné, ještě tvarovatelné díly s vytvrzeným povrchem a následným vytlisováním do tablet v běžných tabletovacích strojích. Takto získané pelety je možno plnit po zaoblení i do pryskyřičnoželatinových kapslí.

Rovněž je možné přimíchat pomocné látky do laveniny nebo roztoku z účinných látek a polymerů A). Dále pak mohou být

-9-

pomocné látky společně s účinnou látkou zapracovány do polymerové taveniny. Dále je možno přímo tavit směsi z pomocných látek, účinné látky a polymerů. Všeobecně je běžné fyzikální směs z pomocných látek, účinných látek a polymerů roztavit společně.

Úpravy podle předkládaného vynálezu se používají jako léky ve formě tablet, pelet, granulátů nebo kapslí či v jiných orálně aplikovatelných formách. Přednostně jsou na bázi úprav podle předkládaného vynálezu vyráběny lékové formy vyznačující se rychlým uvolňováním účinných látek.

Podle přání je možno vytvořit farmaceutickou formu ošetřivou také účinným povlakem pro zlepšení vzhledu (vznebo chuti (druho), nebo ji upravit tzv. filmcoatingem, tedy námi říkem vodního nebo organického polymerového roztoku nebo disperze, anebo povrchy s takovým povlakem.

V důsledku uvolnění lékových forem podle předkládaného vynálezu je možno dosáhnout nejen rychlého uvolnění účinné látky, ale i vynikající zpracovatelnosti.

Problémy s manipulací taveninou a při jejím tvarování vyskytující se zejména u účinných látek, které mají výrazné tendence ke zkrupování, jako jsou na příklad hydrochlorid verapamilu, jsou u úprav podle předkládaného vynálezu odstraněny.

V níže uvedených příklad popsané lékové formy byly vyrobeny podle postupu kalandrování popsaného v EP-B 240 906.

- 10 -

Tyto formy vykazují dobrou mechanickou užitkovost a nemají žádné tendence k lepkavosti.

Příklady provedení vynálezu

Příklady 1 až 7

Vytlačování/kalandrování - všeobecně :

Typ vytlačovacího lisu : dvošnekový vytlačovací lis

Teplota vytlačení : 4-10 °C (lze i vyšší)

Chemická látka : marnitol, celulóza, maltóza - 100 mg

Teplota : 20 - 25 °C/h

Účel vytlačování : účinné látky

Metoda měření : BPH 2x111 (Výpočet hustoty) a 1015

Teplota měření : 20 °C

Měření - měřič : 0,1 mg / 1 µl

Účel měření (A) : typ použitých materiálů - všechny se měří na hustotních procentech - N-vinylpyrrolidon a 40% hmotnostních procentů vylučolátu ("Copolvyiden" podle DAB).

Údaje o množství se vztahují vždy na hmotnostní procento.

Příklad 1 (provozní příklad)

celulóza-100	26,67 %
Copolvyiden	40,00 %
Marnitol	28,33 %
lecitin	5,00 %
celková hmotnost	363 mg

- 11 -

Podmínky vytlačování :

	Vstřík 1	Vstřík 2	Vstřík 3	Vstřík 4	Hlavice
Teplota (° C)	60	100	115	115	115

Kontrola uvolňování účinné látky prokázala, že po 30 minutách bylo uvolněno 51,4 % účinné látky.

Příklad 3:

Vstřikání 1-40%	40,67 %
Čas vytlačení	40,00 s
Průměr	9,33 %
Isotilín	5,00 %
Číslo vzorku	368 mg

Podmínky vytlačování :

	Vstřík 1	Vstřík 2	Vstřík 3	Vstřík 4	Hlavice
Teplota (° C)	100	120	130	130	130

Kontrola uvolňování účinných látek prokázala, že po 30 minutách bylo uvolněno 91,5 % účinné látky.

- 12 -

Příklad 3

Verapamil-HCl	33,33 %
Copolyvidon	31,67 %
Izomalt	32,00 %
Lecitin	3,00 %
Četková hmotnost	242 mg

Podmínky vytlačování :

	Vstřík 1	Vstřík 2	Vstřík 3	Vstřík 4	Hlavice
Teplota (°C)	80	100	110	110	110

Kontrola uvolňování účinných látek proforma, po 30-60 minutách bylo uvolněno 65,4 % účinné látky.

Příklad 4

Verapamil-HCl	33,33 %
Copolyvidon	23,67 %
Izomalt	40,00 %
Lecitin	3,00 %
Četková hmotnost	246 mg

Podmínky vytlačování :

	Vstřík 1	Vstřík 2	Vstřík 3	Vstřík 4	Hlavice
Teplota (°C)	80	100	110	110	110

- 13 -

Kontrola uvolňování účinných látek prokázala, že po 20 minutách bylo uvolněno 77,0 % účinné látky.

Příklad 5

Verapamil	33,33 %
Copolyvidon	13,67 %
Isomalt	50,00 %
lecitin	3,00 %
Celková hmotnost	252 mg

Podmínky vytlačování :

	Verpik 1	Verpik 2	Verpik 3	Verpik 4	hlavní
Teplota (°C)	80	100	110	110	110

Kontrola uvolňování účinných látek prokázala, že po 20 minutách bylo uvolněno 85,8 % účinné látky.

Příklad 6

Verapamil-HCl	33,33 %
Copolyvidon	13,67 %
Isomalt	50,00 %
lecitin	3,00 %
Celková hmotnost	252 mg

- 14 -

Podmínky vytlačování :

	Vstřík 1	Vstřík 2	Vstřík 3	Vstřík 4	Hlavice
Teplota	80	100	110	110	110
(° C)					

Kontrola uvolňování účinných látek prokázala, že po 30 minutách bylo uvolněno 93,2 % účinné látky.

Příklad 7 (provozní příklad)

Verapamil-HCl	30,00 %
Copolyvidon	70,00 %

Podmínky vytlačování :

	Vstřík 1	Vstřík 2	Vstřík 3	Vstřík 4	Hlavice
Teplota	90	130	130	140	140
(° C)					

Kontrola uvolňování účinných látek prokázala, že po 30 minutách bylo uvolněno 93,7 % účinné látky.

Příklad 8

Verapamil-HCl	32 %
Izomalt	41,5 %
Copolyvidon	24 %
Hydrogenovaný ricinový olej	2,00 %
Vysokodisperzní dioxid křemíku	0,5 %

- 15 -

	Vstřík 1	Vstřík 2	Vstřík 3	Vstřík 4	Hlavice
Teplota (° C)	80	100	110	110	110

Kontrola uvolňování účinných látek prokázala, že po 30 minutách bylo uvolněno minimálně 96,7 % účinné látky.

Příklady 9 a 10

Paracetamol - tabletky

Vylučování / kalendrování - výškově

Typ vylučovacího lisu : dvoušroubový vylučovací lis

Forma tablet : podélná, hmotnost 700 mg

Tok hmoty : 20 - 25 kg/h

Paddle-metoda : USP 23 (Paracetamol Tablety)

Údaje o množství se vztahují vždy na hmotnostní procenta.

Příklad 9

Paracetamol	72 %
Polyvinylpyrrolidon, K-hodnota	4 %
Lizomall	17,25 %
Vysokodisperzní dioxid křemíku	1 %
Sodný škrobový glykolát	5 %
Sodný laurylsulfát	0,75 %

	Vstřík 1	Vstřík 2	Vstřík 3	Vstřík 4	Hlavice
Teplota (° C)	80	120	120	130	145

- 16 -

Kontrola uvolňování účinných látek prokázala, že po 30 minutách bylo uvolněno 100 % účinné látky. Paddle-metoda.

Příklad 10

Paracetamol	72 %
Copolyvidon	4 %
Izomalt	17,25 %
Vysokodisperzní dioxid křemiku	1,00 %
Sodný škrobový glykolát	5 %
Sodný karboxymethyl	0,75 %

	Vstřík 1	Vstřík 2	Vstřík 3	Vstřík 4	Hlavice
Teplota (° C)	80	120	120	130	145

Kontrola uvolňování účinných látek prokázala, že po 30 minutách bylo uvolněno 96 % účinné látky.

Příklady 11 až 13

Vitamin-B-Komplex - Tablety

Vytlačování / kalandrování - všeobecně :

Typ vytlačovacího lisu : dvoušnekový vytlačovací lis

Počet vstříků : 4 + hlavice

Forma tablet kulatá, čočkovitá, hmotnost 240 mg

Tok hmoty : 20 - 25 kg/h

Údaje o množství se vztahují vždy na hmotostní procento.

- 17 -

Příklad 11

Tiamin-Mononitrat	0,572 %
Riboflavin	0,704 %
Pyridoxin-HCl	0,748 %
Kyanokobalamin (uložen v 0,1%-ním Maltodextrinu)	1,32 %
Kalcium-D-Pantotenat	3,61 %
Kyselina nikotinová	8,96 %
Kyselina listová	0,066 %
Biotin	0,013 %
L-meth	31,67 %
Hydroxypropylcelulóza (HM 100-800)	10,00 %
Lactin	26,00 %

	Varřik 1	Varřik 2	Varřik 3	Varřik 4	Hlavice
Teplota (°C)	80	100	105	105	110

Příklad 12

Tiamin-Mononitrat	0,60 %
Riboflavin	0,8 %
Pyridoxin-HCl	0,80 %
Kyanokobalamin (uložení v 0,1 %-ním Maltodextrinu)	1,5 %
Kalcium-D-Pantotenat	3,00 %
Kyselina nikotinová	8,25 %
Kyselina listová	0,075 %
Biotin	0,015 %

- 18 -

Izomalt	45,86 %
Hydroxypropylcelulóza	35,00 %
lecilin	4 %

	Vstřík 1	Vstřík 2	Vstřík 3	Vstřík 4	Hlavice
Teplota (° C)	80	90	90	100	115

Příklad 13

Flamin-Megonilinal	0,3575 %
Kiboflavin	0,44 %
Pyridoxin 50%	0,4583 %
Kalcium-D-Pantothenat	1,65 %
Nikotinamid	4,537 %
Biotin	0,0178 %
Izomalt	74,538 %
Hydroxypropylmethylcelulóza	10,00 %
Kollidon K 30	5 %
lecitin	3 %

	Vstřík 1	Vstřík 2	Vstřík 3	Vstřík 4	Hlavice
Teplota (° C)	80	120	130	133	133

-19-

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Pevné lékové formy získatelné vytlačováním a následným tvarováním laveniny bez obsahu rozpouštědla, která obsahuje vedle jedno či více účinných látek

A) 2 až 90 hmotnostních procent termoplasticky zpracovatelného vodorozpuštného polymeru,

B) 5 až 89,9 hmotnostních procent izomaltitu a

C) 0 až 5 hmotnostních procent lecitinu,

přičemž celkové množství všech obsahových látek by mělo být 100 hmotnostních procent.

2. Lékové formy podle nároku 1, obsahující

A) 10 až 90 hmotnostních procent termoplasticky zpracovatelného vodorozpuštného polymeru,

B) 5 až 89,9 hmotnostních procent izomaltitu a

C) 0 až 5 hmotnostních procent lecitinu,

přičemž celkové množství všech obsahových látek by mělo být 100 hmotnostních procent.

- 20 -

3. Pevné lékové formy podle nároku 1 nebo 2 obsahující jako polymer A) homo- nebo kopolymer N-vinyl-laktamu.
4. Pevné lékové formy podle nároku 3 obsahující kopolymer N-vinylpyrrolidonu a vinylacetátu.
5. Pevné lékové formy podle nároku 1 nebo 2 obsahující jako polymer A) hydroxypropylcelulózu.
6. Pevné lékové formy podle jednoho z nároků 1 až 4 obsahující jako účinnou látku verapamil nebo jeho fyziologicky přijatelné soli.
7. Pevné lékové formy podle jednoho z nároků 1 až 5 obsahující dodatečně běžné farmaceutické pomocné látky.
8. Postup výroby lékových forem podle jednoho z nároků 1 až 6 vynalézající se tím, že se komponenty při teplotě od 50 do 180° C zpracují na taveninu.