

(19) HU

MAGYAR
NÉPKÖZTÁRSASÁG



ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) (13)
193731 B

(22) A bejelentés napja: 85.01.02. (21) 8/85
(33) FR:
(32) 84.01.02.
(31) 84 00015

(51) Int.Cl.
A 61 K 47/00

(41) (42) A közzététel napja: 1986.01.28.
(45) Megjelent: 1989.08.28.



(72) Feltalálók:
GROUILLER Hervé, CHRIST Fabien, Di-
jon, FR

(73) Szabadalmas:
Laboratoire d'Hygiene et de Dietetique, Pá-
rizs, FR

**(54) ELJÁRÁS GYÓGYSZEREK ORÁLIS ADAGOLÁSÁRA ALKALMAS
POLIKAPROLAKTON-ALAPÚ, KÖZÖMBÖS MÁTRIXOT
TARTALMAZÓ GALENUSI FORMA ELŐÁLLÍTÁSÁRA**

(57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás gyógyszerek orális adagolására alkalmas, polikaprolakton-alapú, szabályozható élettartamú és porozitású, közömbös mátrixot tartalmazó gyógyszerkészítmény előállítására. A mátrix polikaprolakton-komponensének molekulásúlya 2000 és 70000 között van, és olyan szemcsékből áll, amelyek átlagos átmérője 50–500 μm , a polikaprolakton kristályossági foka legalább 75%.

A találmány szerinti eljárás értelmében a polikaprolaktont, a gyógyszerhatóanyagot, valamilyen kenőanyagot és valamilyen csúsztatószerrel tartalmazó keveréket granulálják, utána kompresszióknak vetik alá, és az így kapott tablettákat hővel vagy ultrafrekvenciával kezelik.

A találmány tárgya eljárás gyógyszerek orális adagolására alkalmas, fiziológiai szempontból közömbös, polikaprolakton alapú, új mátrixot tartalmazó, szabályozott élettartamú és porozitású galenusi forma előállítására.

Ismert a galenusi formák területén fiziológiai szempontból közömbös mátrixok előállítása céljából olyan anyagok alkalmazása, mint például a cellulózszármazékok, vagy az akril- és poli(vinil-klorid)-kopolimerek. Úgy találták azonban, hogy ezek az anyagok alkalmasak ugyan a nedves úton történő granulálásra, azonban nem mindegyik alkalmas a szárazon végzett granulálásra. Így például az említett anyagok közül csupán a cellulózszármazékok — különösen az etil-cellulóz-származékok — granulálhatók és sajtolhatók száraz úton, a belőlük készített mátrixok hátránya azonban, hogy préselés után megduzzadnak, törékenyek és porozitásuk nem szabályozható a beágyazott hatóanyagtól függően. Ezen kívül az etil-cellulóz, valamint az akril- és poli(vinil-klorid)-kopolimerek hátránya, hogy alkalmazásukkal a hatóanyagtartalom a mátrixot tartalmazó gyógyszerkészítmény, azaz a hatóanyag és a többi galenusi adalékanyag (főként kenőanyag és csúsztatószer) összes tömegére vonatkoztatva legfeljebb 40%-ra korlátozódik.

Ismertes másrészt, elsősorban C. G. Pitt és munkatársai közleményei alapján [J. Biomed. Mater. Res., 13, 497 (1979); J. Pharm. Sci 68, 1534 (1979); C. A. 89, 30690; és C. a. 95, 192 291] polikaprolakton-filmek használata olyan, bőr alá helyezett implantátumok előállítása céljából, amelyek lehetővé teszik valamilyen gyógyszer szabályszerű időbeni felszabadulását (3—12 hónapos vagy ennél hosszabb felszabadulási időtartam C. P. Pitt és munkatársai első közleménye szerint (lásd a 498. oldalon a 4. sort); 2—14 hónapos időtartam (elméleti számítás alapján) vagy 20—200 napos időtartam, vagy ennél hosszabb időtartam (in vitro és in vivo mérések alapján) C. G. Pitt és munkatársai második közleménye alapján (lásd az I. táblázatot és az 1537—1538. oldalt).

Ezek a beültetésre (implantációra) alkalmas filmek — amelyek a gyógyszert (I) tömegükbe zárva, vagy (ii) felületi réteggként vagy „szendvics”-formában, vagy (iii) begöngyölve és lezárt formában tartalmazhatják — flexibilis burkolatként (kapszula vagy tasak) szolgálhatnak, amelyek a gyógyszert belső üregükben tartalmazzák. Ezek a filmek azonban nem alkalmasak orális adagolásra, mert a gyógyszer a gyomor-bélrendszeren való áthaladás normális időtartama alatt (néhány óra) nem szabadulhat fel belőlük, továbbá a gyógyszer felszabadulását a Pitt és munkatársai által hangsúlyozott „vizes barrier-réteg” jelenség is korlátozhatja.

A találmány értelmében olyan új műszaki megoldást javasolunk a száraz granulálás galenusi formájának megoldására, amely

lehetővé teszi a fentebb említett hátrányok — főként a cellulózszármazékok, valamint az akril- és poli(vinil-klorid)-kopolimerek hátrányainak — kiküszöbölését, és azzal az előnnyel jár, hogy (i) olyan tabletták készítését teszi lehetővé, amelyek préselés után nem duzzadnak, nem törékenyek, rugalmasak (tehát lárosodás nélkül ellenállnak például a rázó hatásnak), szerkezetük porózus és koherens, és a gyógyszert egészen 80%-ig terjedő mennyiségben befogadni képesek; (ii) lehetővé teszik a hatóanyag lebomlása nélkül a gyógyszert, a polikaprolaktont és a többi adalékanyagot magában foglaló gyógyszerkészítmények porozításának és élettartamának a szabályozását, különös tekintettel a gyógyszer felszabadulási időtartamának meghosszabbítására. Ez a műszaki megoldás — amely polikaprolakton-szemcsék alkalmazásán alapul — annyiban különbözik a polikaprolakton-filmek segítségével megvalósítható beültetési (implantációs) megoldástól, hogy orális adagolás után a hatóanyag vagy hatóanyagok a gyomor-bélrendszeren való áthaladás során a polikaprolakton biodegradálódása nélkül néhány óra alatt felszabadulnak a polikaprolakton-szemcsék közötti üregekből, míg a polikaprolakton-filmek pórusain át sokkal kisebb sebességgel diffundálnak csak át.

A C. A. 102, 154 742 irodalmi helyen referált közleményben olyan rendszert ismertettek, amelyben a hatóanyag (fogamzásgátló) hosszú időn át való felszabadulását úgy biztosítják, hogy a hatóanyagot egy polimerbe (polikaprolakton) ágyazzák be, és a megömlesztett keveréket rostos rendszerre extrudálják. A kapott készítmény implantációra alkalmas, és nem orális alkalmazásra.

A 102 265 számú európai szabadalmi bejelentés befecskendezhető mikrorészecskékre vonatkozik, a hatóanyagot polimerbe (polikaprolakton) mikrokapszulázzák, és így biztosítják annak lassú felszabadulását.

A találmány célja gyógyszerek orális adagolására alkalmas, szabályozott élettartamú és porozitású tabletták előállítása volt, új mátrix alkalmazásával.

A leírásban „hatóanyag” értünk minden, terápiás szempontból hatásos anyagot; „gyógyszer” értjük e hatóanyagot, vagy a legalább két hatóanyagból álló keverékeket; és „gyógyszerkészítmény” értünk minden olyan készítményt, amely egy gyógyszert fiziológiai szempontból elfogadható vivőanyaggal — adott esetben a közömbös mátrixszal és egyéb segédanyagokkal, különösen kenőanyaggal és csúsztatószerrel — együttesen tartalmaz.

„Közömbös mátrix” olyan mátrixot értünk, amely a szervezetben nem emésztődik, és a szervezet hatóanyagaival és folyadékaival nem lép kölcsönhatásba.

A találmány szerinti eljárásban alkalmazott gyógyszerek orális adagolására alkalmas, polikaprolaktont tartalmazó, közöm-

bős mátrixra jellemző, hogy a polikaprolakton-komponens átlagos molekulatömege körülbelül 2000 és körülbelül 70000 között van, és szemcséinek átlagos átmérője 50 és 500 millimikron közötti érték, valamint kristályossági fokuk legalább 75%.

A fenti polikaprolakton $[-(\text{CH}_2)_5\text{-CO-O-}]_n$ általános képletű poli(ϵ -kaprolakton), ahol n értéke 17-hez közelálló érték, ha az átlagos molekulatömeg 2000, és 615-höz közelálló érték, ha az átlagos molekulatömeg 70000. A találmány szerinti eljárással előállított gyógyszerkészítményben használt polikaprolakton átlagos molekulatömege előnyösen 30000 és 45000 közötti érték, kristályossági foka 85 és 95% közötti érték.

A mátrix porozitásának és élettartamának szabályozása céljából a találmány szerinti eljárásban préselést (kompressziót) végzünk, és utána adott esetben a kapott terméket (i) 45–70°C közötti hőmérsékleten legfeljebb 20 percig tartó hőkezelésnek vetjük alá, vagy (ii) legfeljebb 60 másodpercen át, különösen 10–60 másodpercen át körülbelül 1 MHz-től körülbelül 25 GHz-ig terjedő ultrafrekvenciával kezeljük.

A préselés (kompresszió) lehetővé teszi a mátrix szemcséinek egymással, és/vagy a gyógyszerrel és a többi adalékanyaggal való halmazképződését (agglomerációját), és ennek következtében a végtermék kohézióját; és lehetővé teszi, hogy a préselési erő függvényeként meghatározott porozitást biztosítsunk. A kompresszióelőnyösen 100 daN/cm² (azaz 10⁵ Pa) vagy ennél magasabb nyomáson, előnyösen 20 daN/cm² és 200 daN/cm² (azaz 2 x 10⁵ Pa és 2 x 10⁶ Pa) közötti nyomáson végezzük.

A porozitást a hőkezelés vagy az ultrafrekvenciával végzett kezelés segítségével is szabályozhatjuk. Ez az utóbbi módszer igen előnyös olyan gyógyszerkészítmények előállítása során, amelyek hatóanyaga 70°C fölötti hőmérséklettel szemben érzékeny. A hőkezelés elsősorban a felületi tartósságot biztosítja, míg az ultrafrekvenciás kezelés főként a mátrix tömegének a tartósságát segíti elő. A hőkezeléssel vagy ultrafrekvenciás kezeléssel olyan mátrixot kapunk, amelyek szemcséi közötti pórusok átlagos átmérője 100 μm és 0,002 μm közötti érték abban az esetben, ha a polikaprolakton-szemcsék átlagos átmérője 500 μm és 50 μm között van.

A találmány értelmében az orális adagolásra alkalmas, gyógyszert, polikaprolakton-mátrixot és egyéb adalékanyagokat — különösen kenőanyagot és csúsztatószeret — magában foglaló, porózus galenusi formát úgy állítjuk elő, hogy sorrendben:

a) a 2000–70000 közötti átlagos molekulatömegű, 50–500 μm átlagos szemcseátmérőjű, legalább 75% kristályossági fokú polikaprolakton, a gyógyszert, a kenőanyagot, a csúsztatószeret és adott esetben egyéb adalékanyagot tartalmazó ke-

veréket olyan porrá granuláljuk, amelynek átlagos szemcseátmérője 50 és 500 μm közötti érték;

b) a gyógyszerkészítmény komponenseit tartalmazó keveréket 100 daN/cm² és 2000 daN/cm² közötti nyomáson préselésnek (kompresszióknak) vetjük alá, és utána

c) adott esetben az így kapott terméket (i) 45–70°C közötti hőmérsékleten legfeljebb 20 percig tartó vagy ennél rövidebb időtartamú hőkezelésnek vetjük alá, vagy (ii) legfeljebb 60 másodpercen át, különösen 10–60 másodpercen át, körülbelül 1 MHz-től körülbelül 25 GHz-ig terjedő ultrafrekvenciával kezeljük.

A találmány szerint tabletták alakjában olyan gyógyszerkészítményeket állíthatunk elő, amelyek a gyógyszert 80 tömeg%-ig terjedő mennyiségben tartalmazhatják.

Ezek a gyógyszerkészítmények a polikaprolaktonon és a gyógyszeren kívül egy vagy több hagyományos galenusi segédanyagot — főként valamilyen kenőanyagot (különösen nátrium-, magnézium- vagy kálium-sztearátot), valamilyen csúsztatószeret (különösen kolloidális kovasavat), izesítószeret és/vagy színezőanyagot — tartalmaznak.

Előnyösen úgy járunk el, hogy a gyógyszerkészítmény összes súlyára vonatkoztatva 0,1–2 tömeg% kenőanyagot, különösen előnyösen 0,5 tömeg% kenőanyagot használunk.

Hasonlóképpen 0,1–2 tömeg% (előnyösen 0,5 tömeg%) csúsztatószeret alkalmazunk, a gyógyszerkészítmény összes súlyára vonatkoztatva.

A találmány egyéb előnyeit és jellemzőit az alábbi példákban mutatjuk be, amelyek azonban nem korlátozó jellegűek.

I. készítmény

Granulálás útján 120–200 μm szemcseméretű keveréket készítünk az alábbi komponensekből:

-- 89 tömeg% polikaprolakton, amelynek jellemzői a következők:

képlete: $[-(\text{CH}_2)_5\text{-CO-O-}]_n$;

n átlagos értéke 350;

lágylási hőmérséklete: 58°C;

sűrűsége: 0,2

molekulatömege körülbelül 40000;

szemcsemérete 120–200 μm ;

kristályossági foka 86 %;

— 10 tömeg% kálium-klorid;

— 0,5 tömeg% magnézium-sztearát, és

— 0,5 tömeg% kolloidális kovasav.

A fenti, granulált keverékből olyan tablettákat készítünk, amelyek átmérője 12 mm, és súlyuk 350 mg. (A préselést KORSH-féle tablettázó gépen végezzük). A tablettázást 300 daN/cm² nyomással hajtjuk végre.

Az így kapott tablettákat ezután hőkezelésnek vetjük alá 68°C hőmérsékletű térségben. A hőkezelés időtartamát változtatjuk annak vizsgálata céljából, hogy az idő-

tartam a tabletták élettartamára (tartósságára) milyen befolyást gyakorol.

A kapott eredményeket az 1. ábra mutatja be, ahol az ordinátatengelyen megadjuk a tabletták tartósságát kg-ban, az abszcisszán percekben kifejezett hőkezelési időtartamtól függően. Látható, hogy (i) a tabletták nem töredeznek, és (ii) 15 perces hőkezelés elegendő a tabletták maximális tartósságának az elérésére.

II. készítmény

Száraz granulálás útján 120—200 µm szemcseméretű terméket készítünk az alábbi komponensekből:

- 49 tömeg% az I. készítményben alkalmazott polikaprolakton;
- 50 tömeg% kálium-klorid;
- 0,5 tömeg% magnézium-sztearát, és
- 0,5 tömeg% kolloidális kovasav.

A fenti, granulált termékből olyan tablettákat készítünk, amelyek átmérője 12 mm, és súlyuk egyenként 350 mg. A tablettázást 300 daN/cm² nyomással hajtjuk végre.

Az így kapott tablettákat 68°C hőmérsékletű térségben hőkezelésnek vetjük alá változó időtartammal a kálium-klorid felszabadulása kinetikájának vizsgálata céljából.

A kapott eredményeket a 2. ábra mutatja. Az ábrán az ordinátatengelyen ábrázoltuk

a kálium-klorid felszabadulásának időtartamát órákban a hőkezelés időtartamának függvényében, amely utóbbit az abszcisszán percekben fejeztük ki. Megállapítható, hogy a kálium-klorid felszabadulásának időtartama a Higuchi-féle törvényt követi, és a felszabadulás maximális időtartama 14 perces hőkezeléssel elérhető. Az adott esetben a hőkezelés a felszabadulás időtartamát háromszorosára növeli.

III. készítmény

Olyan polikaprolakton alkalmazunk, amelynek jellemzői az alábbiak:

- n átlagértéke 300;
- sűrűsége 0,2;
- molekulatömege körülbelül 36000;
- szemcsemérete 100—400 µm;
- kristályossági foka 93%.

A fenti polikaprolakton port használjuk KCl-tartalmú, 12 mm átmérőjű, 350 mg tömegű tabletták készítésére, a II. készítménynél ismertetett módon, azonban a 68°C-on végzett hőkezelés helyett 2450 MHz ultrafrekvenciával, 100 W teljesítménnyel végzünk kezelést és e kezelés időtartamát változtatjuk. Vizsgáljuk a kezelés időtartamának befolyását a kálium-klorid felszabadulásának kinetikájára. Az eredményeket az I. táblázat mutatja.

I. táblázat

Az ultrafrekvenciás kezelés időtartamának befolyása a III. készítmény szerinti tablettákban lévő kálium-klorid-tartalom 50 tömeg%-a felszabadulásának időtartamára

A kezelés időtartama (másodpercekben)	A kálium-klorid-tartalom 50 tömeg%-a felszabadulásának időtartama (órákban)
0	2
15	3
30	4
45	5
60	5

A III. készítmény szerinti tabletták előállításánál a kompressziós ciklust is megvizsgáltuk, és ezekre vonatkozó eredményeinket a 3. ábrában látható görbe mutatja. A kompressziós ciklust képviseli a felső lyukasztókar elmozdulása (az abszcisszán ábrázoltuk mm-ben kifejezve), valamint a kompressziós erő (az ordinátán ábrázoltuk daN-egységben kifejezve). A kompressziós ciklus áll az AB összenyomási periódusból, a BC kompressziós periódusból és a CDA kilökési periódusból. Ha az ábrát összehasonlítjuk a hagyományos tabletták kompressziós ciklusával, akkor megállapítható, hogy az összenyomási periódus nagyon lényeges, és összetapadás nem lép fel. Másrészt megfi-

gyelhető, hogy a találmány szerinti tabletták mátrixai igen plasztikusak, és geometriai jellemzőiket megtartják, míg a hagyományos tabletták kilökésük után általában megduzzadnak.

Ugyanezeket a tablettákat felhasználtuk a kompressziós nyomás mátrix élettartamára kifejtett hatásának vizsgálatára. Erre vonatkozó eredményeinket a 4. ábrában látható görbe mutatja. Az ábrán az ordinátatengelyen daN-egységben fejeztük ki a kompressziós nyomás függvényében, amely utóbbit az abszcisszán ábrázoltuk daN/cm² egységben. Megállapítható, hogy a tabletták nem töredeznek, csak torzulnak a kompresszió hatására.

IV. készítmény

Száraz granulálás útján 50—500 µm szemcseméretű keveréket készítünk az alábbi komponensekből:

- 10, 20 vagy 40 tömeg% verapamil;
- 0,5 tömeg% magnézium-sztearát;
- 0,5 tömeg% kolloidális kovasav; és
- 89, 79 vagy 59 tömeg% polikaprolakton, amelynek jellemzői a következők:
 - n átlagos értéke: 400;
 - lágylási hőmérséklete 60°C;
 - sűrűsége 0,2;
 - molekulatömege körülbelül 45000;
 - szemcsemérete — 50—500 µm;
 - kristályossági foka 91 %.

Az ilyen módon granulált keverékből KORSH-féle tablettázógépen 12 mm átmérőjű tablettákat készítünk, amelyek vastagsága 3,2—3,5 mm. A tablettázáshoz 1500 daN/cm² nyomást alkalmazunk.

Ezután a tablettákat, amelyek 40 tömeg% verapamilt tartalmaznak, 60°C hőmérsékletű térségben 10, illetve 15, illetve 20 percig tartó hőkezelésnek vetjük alá.

Ezt követően megmérjük mindegyik úton kapott tablettá verapamil-tartalma felének a felszabadulási időtartamát ($T_{1/2}$ érték). E kinetikai vizsgálat eredményeit a II. táblázatban foglaltuk össze.

II. táblázat

A IV. készítmény szerinti tablettákban lévő verapamil-tartalom 50 tömeg%-a felszabadulásának kinetikai vizsgálata

Verapamil-tartalom (tömeg%-ban)	A hőkezelés idő tartama (percekben)	A verapamil-tartalom felének felszabadulási időtartama (perc)
10	0	250
20	0	240
40	0	110
40	10	185
40	15	260
40	20	310

A II. táblázatban foglalt eredmények azt mutatják, hogy a hatóanyag időbeni felszabadulása a találmány szerinti készítménnyel szabályozható.

V. készítmény

Tablettákat készítünk, amelyek a következő komponenseket tartalmazzák:

- 19 tömeg% polikaprolakton;
- 80 tömeg% fenofibrát;
- 0,5 tömeg% magnézium-sztearát; és
- 0,5 tömeg% kolloidális kovasav.

Ugyanúgy járunk el, mint a IV. készítmény előállításánál, és a IV. készítményben használt polikaprolaktont alkalmazzuk.

A fenofibrát (kémiai nevén 2-[4-(4-klór-benzoil)-fenoxi]-2-metil-propionsav-izopropil-észter) felszabadulásának kinetikai vizsgálata azt mutatja, hogy a hatóanyag in vivo időbeni felszabadulása szabályozható.

VI. készítmény

A III. készítmény előállítására vonatkozó leírás szerint járunk el, és szabályozott felszabadulást biztosító tablettákat készítünk a következő komponensekből:

- 40 tömeg% 2-[4-(4-klór-benzoil)-fenoxi]-2-metil-propionsav;

- 40 — 39 tömeg% polikaprolakton (azonos a III. készítményben alkalmazott polikaprolaktonnal);
- 0,5 tömeg% magnézium-sztearát; és
- 0,5 tömeg% kolloidális kovasav.

VII. készítmény

A IV. készítmény előállítására vonatkozó leírás szerint járunk el, és tablettákat készítünk a következő komponensekből:

- 50 — 59 tömeg% 2-[4-(4-klór- α -hidroxi-benzil)-fenoxi]-2-metil-propionsav;
- 40 tömeg% polikaprolakton;
- 0,5 tömeg% magnézium-sztearát; és
- 0,5 tömeg% kolloidális kovasav.

Összehasonlító példa

- 55 A kálium-klorid felszabadulását vizsgáltuk az ismert (hidroxi-propil)-metil-cellulózt tartalmazó készítményből (HPMC, 4 369 172 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás) és a találmány szerinti eljárással előállított, polikaprolaktont tartalmazó készítményből (PCI). (A kálium-kloridot mint hatóanyagot terápiás, renális vagy emésztési eredetű hipokalémia, valamint egyes izomzavarok esetén alkalmazzák.)

- 65 a) Összehasonlítottuk a hatóanyag (KCI) in vitro kioldódásának kinetikáját a talál-

mány szerinti II. készítménnyel analóg módon előállított mátrixból, egyrészt HPMC, másrészt PCI alkalmazásával. A kioldási görbét az 5. ábrán ismertetjük. Az ábrából látható, hogy a KCl 50%-a

- b) Megvizsgáltuk a hőkezelés befolyását a termék két sajátságára, a tartósságra és porozitásra.

A hőkezelés hatását a találmány szerinti I. készítménnyel analóg módon előállított HPMC/KCl (90/10) készítményre és a PCI/KCl (90/10) készítményre a 6. ábra mutatja. Megfigyelhető, hogy a hőkezelésnek nincs befolyása a HPMC/KCl készítmény tartósságára, viszont a PCI/KCl készítmény tartóssága a hőkezelés hatására lineárisan növekszik.

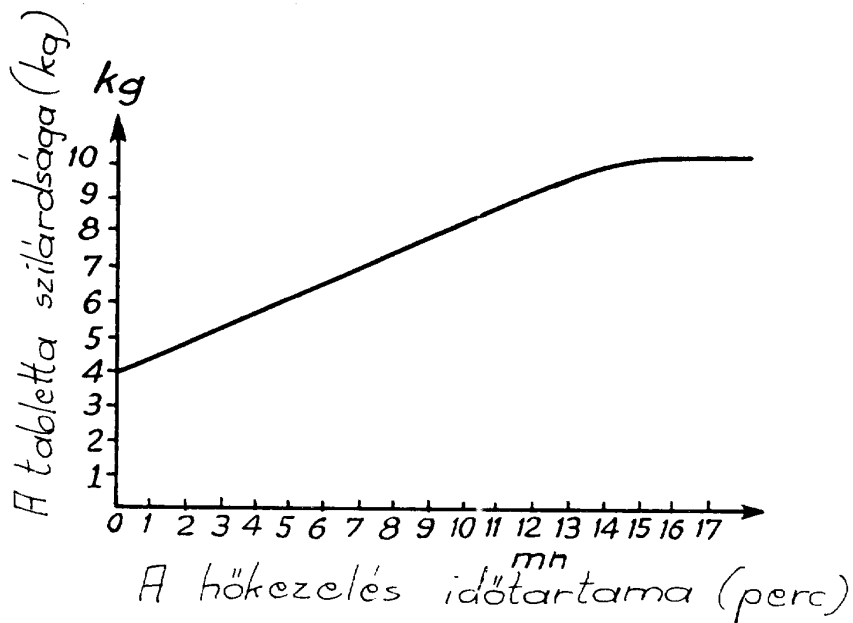
A hőkezelés hatását a hatóanyag (KCl) in vitro kioldódási sebességére a 7. ábrán ismertetjük, egyrészt HPMC/KCl (50/50), másrészt PCL/KCl (50/50) alkalmazásával előállított készítményekből.

Az ábrából látható, hogy a hőkezelésnek nincs befolyása a KCl kioldódási kinetikájára a HPMC/KCl készítmény esetén, viszont a hőkezelés lineárisan befolyásolja a PCI/KCl készítményben lévő KCl kioldódási kinetikáját: ennek maximuma 14 perc, azaz 14 perces hőkezeléssel a KCl 50%-ának kioldódási ideje 2 órától 6 órára növekszik.

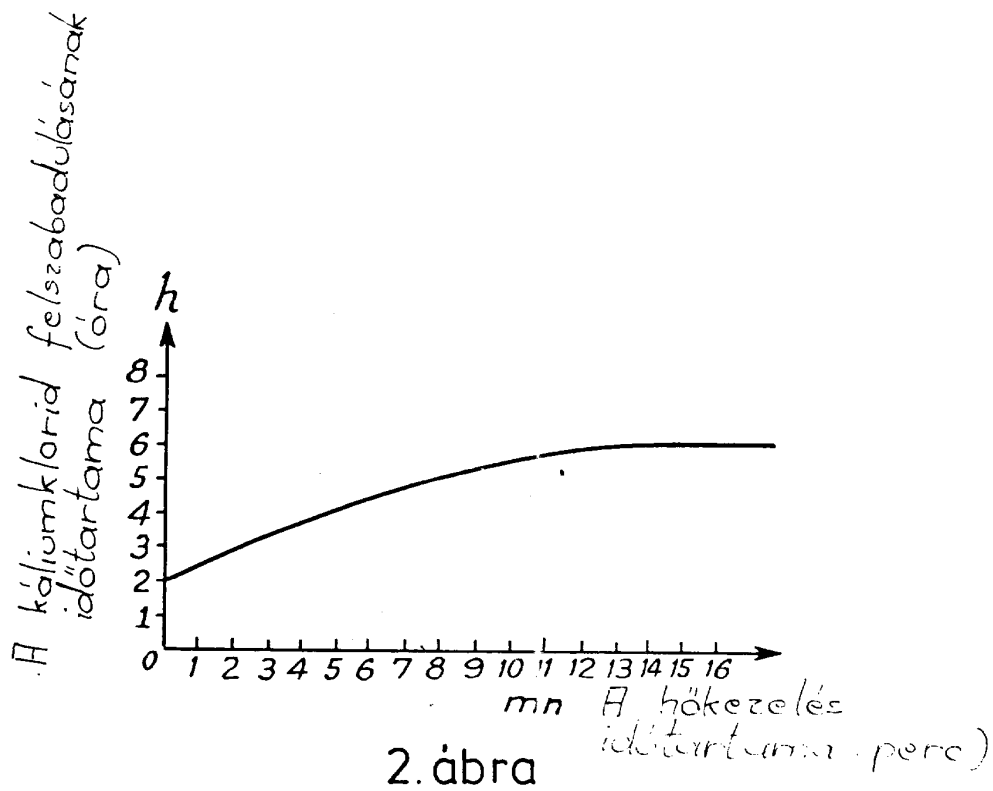
SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás orális adagolásra alkalmas, porózus, galenusi forma előállítására polikaprolakton-alapú mátrix segítségével, *azzal jellemezve*, hogy

- 5 — a 2000—70000 közötti átlagos molekulásúlyú, 50—500 μm átlagos szemcse-
átmérőjű, legalább 75% kristályossági fokú polikaprolakton, a gyógyszert, valamilyen kenőanyagot és valamilyen csúsztatószeret tartalmazó keveréket granuláljuk;
- 10 — az így kapott keveréket 100 daN/cm² és 200 daN/cm² közötti nyomással kompresszióknak vetjük alá; és utána
- 15 — adott esetben az így kapott tablettákat vagy (i) 45—75°C közötti hőmérsékleten 20 percig tartó vagy ennél rövidebb időtartamú hőkezelésnek vetjük alá, vagy (ii) 60 másodpercen át vagy ennél rövidebb ideig, különösen 10—60 másodpercen át körülbelül 1 MHz-től körülbelül 25 GHz-ig terjedő ultrafrekvenciával kezeljük.
- 20 2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy polikaprolakton-komponensként 80 és 95% közötti kristályossági fokú polikaprolaktont használunk.
- 25 3. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy az első lépésben a keverékben a keverék összes tömegére vonatkoztatva 80 tömegszázalék vagy ennél kevesebb gyógyszer alkalmazunk.
- 30 4. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy az első lépés során a keverék összes tömegére vonatkoztatva a keverékben 0,1 és 2 tömegszázalék közötti mennyiségben (előnyösen 0,5 tömegszázalék mennyiségben) valamilyen kenőanyagot alkalmazunk.
- 35 5. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy az első lépés során a keverékben a keverék összes tömegére vonatkoztatva 0,1 és 2 tömegszázalék közötti mennyiségben (előnyösen 0,55 tömegszázalék mennyiségben) valamilyen csúsztatószeret alkalmazunk.
- 40



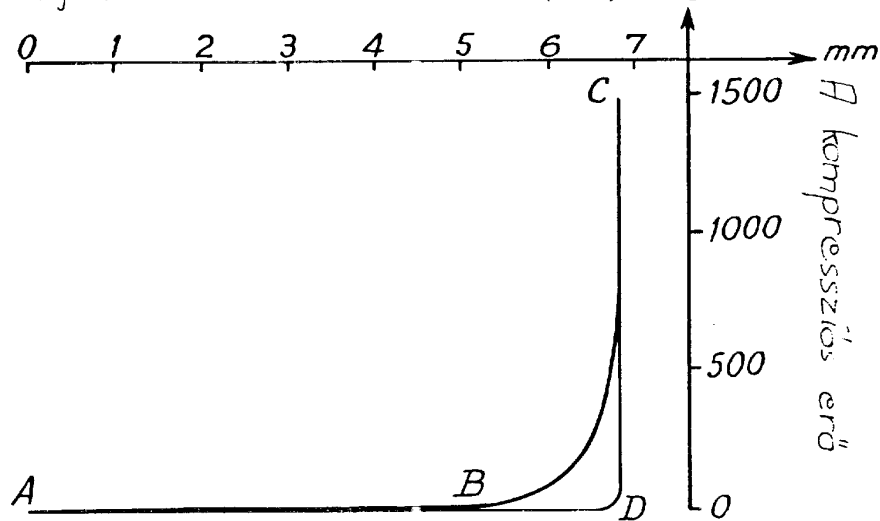
1. ábra



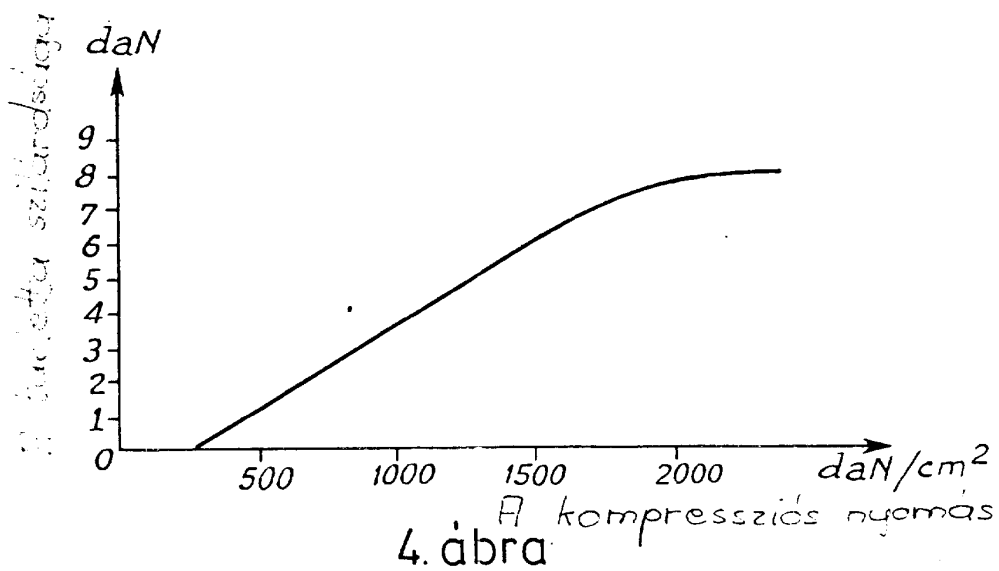
2. ábra

Int.Cl₄ A 61 K 47/00

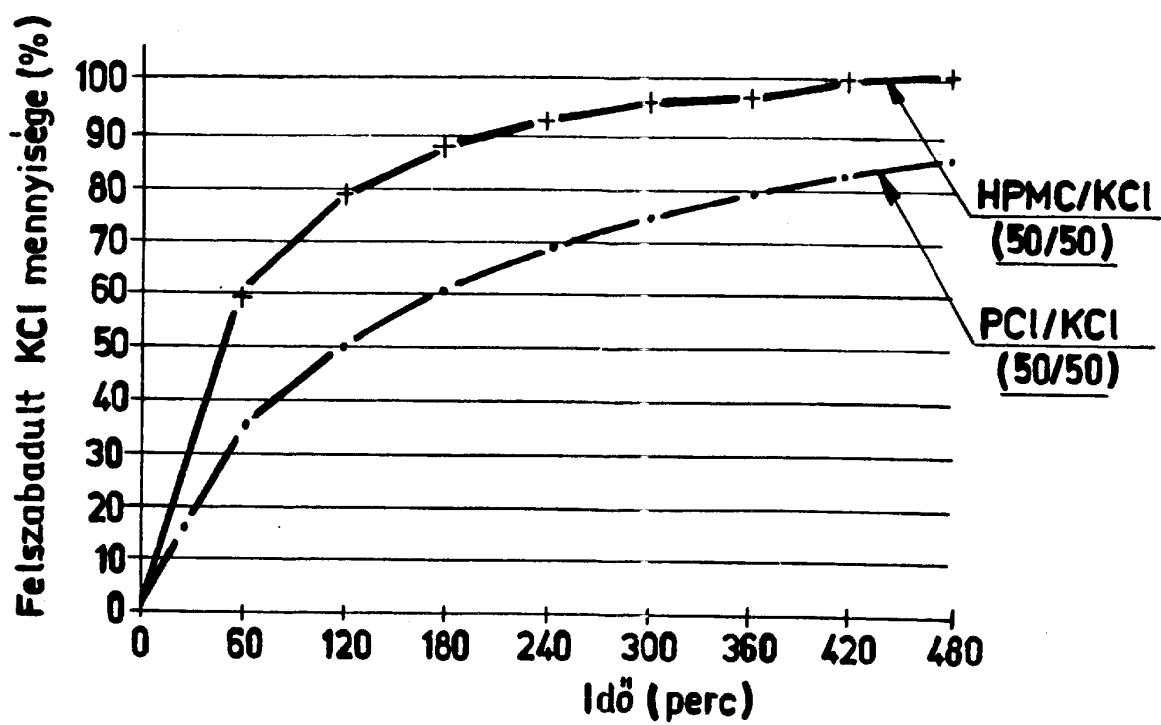
A lyukasztókar elmozdulása (mm) daN



3. ábra



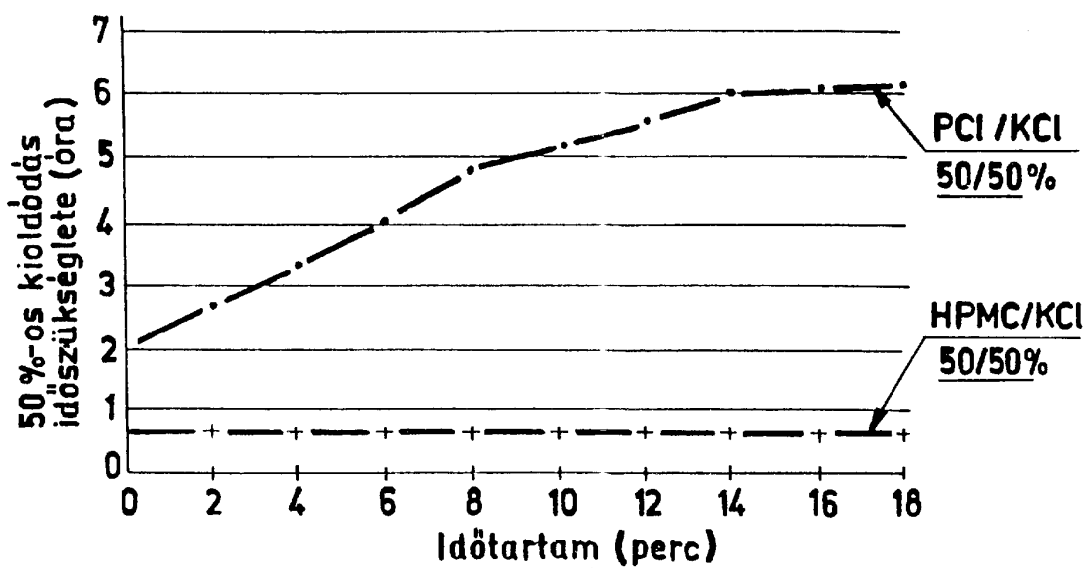
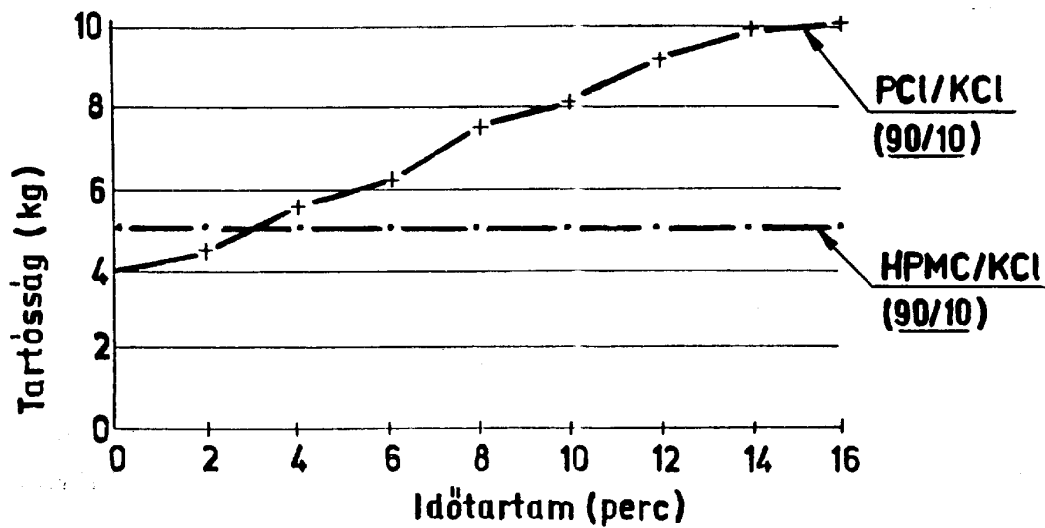
4. ábra



5. ábra

Int.Cl₄ A 61 K 47/00

6. ábra



7. ábra

Kiadja: Országos Találmányi Hivatal, Budapest
A kiadásért felel: Himer Zoltán osztályvezető

№ 4751. Nyomdaipari vállalat, Ungvár