



FI 000110233B



SUOMI - FINLAND
(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS
PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

(12) PATENTTIJULKAISU
PATENTSKRIFT

(10) FI 110233 B

(45) Patentti myönnetty - Patent beviljats

31.12.2002

(51) Kv.lk.7 - Int.kl.7

A61K 9/22, 9/16, A61J 3/06

(21) Patenttihakemus - Patentansökning

945465

(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag

21.11.1994

(24) Alkuperä - Löpdag

21.05.1993

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig

21.11.1994

(86) Kv. hakemus - Int. ansökan

PCT/EP93/01289

(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet

22.05.1992 DE 4216948 P

(73) Haltija - Innehavare

1 •Gödecke GmbH, Pfizerstrasse 1, 76139 Karlsruhe, SAKSA, (DE)

(72) Keksijä - Uppfinnare

1 •Rauchfuss,Roland, Sulzburger Strasse 7, 7800 Freiburg, SAKSA, (DE)

(74) Asiamies - Ombud: Kolster Oy Ab
Iso Roobertinkatu 23, 00120 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning

Menetelmä hidastetusti vapauttavien lääkevalmisteiden valmistamiseksi
Förfarande för framställning av läkemedel med fördröjd frigöring

(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer

(57) Tiivistelmä - Sammandrag

Keksinnön kohteena on jatkuvatoiminen menetelmä hidastetusti vapauttavien lääke-
muotojen valmistamiseksi suulakepuristi-
mella.

Uppfinningen avser ett kontinuerligt för-
farande för framställning av retarderade
läkemedelsformer medelst en extruder.

Menetelmä hidastetusti vapauttavien lääkevalmisteiden valmistamiseksi

Kuvaus

5 Julkaisusta EP-PS-0 043 254 (B1) tunnetaan menetelmä hidastetun lääkeaineenvapautuksen omaavien lääkevalmisteiden valmistukseen, joka menetelmä perustuu vähintään kahden lipidi- tai lipoidikomponentin selektiiviseen sulaprosessiin, joilla komponenteilla on hidastava vaikutus
10 näiden komponenttien kanssa sekoitettuihin lääkeaineisiin. Menetelmälle on tunnusomaista, että

(a) lääkeaine jaetaan hienojakoiseksi;

(b) hienojakoisessa muodossa oleva lääkeaine sekoitetaan sekä hienojakoisen, korkeassa lämpötilassa sulavan lipidi- tai lipoidikomponentin että hienojakoisen, alhaisessa lämpötilassa sulavan lipidi- tai lipoidikomponentin kanssa, jolloin molempien lipidi- tai lipoidikomponenttien painosuhde on alueella 1:5 - 5:1;

(c) tulokseksi saatu lääkeaineen ja lipidi- tai lipoidikomponenttien seos saatetaan lämpötilaan, joka on alhaisessa lämpötilassa sulavan komponentin sulamispisteen yläpuolella mutta kuitenkin korkeassa lämpötilassa sulavan komponentin sulamispisteen alapuolella, jolloin lääkeaine ja korkeassa lämpötilassa sulava lipidi- tai lipoidikomponentti dispergoituvat tasaisesti täysin sulaneeseen,
25 alhaisessa lämpötilassa sulavaan lipidi- tai lipoidikomponenttiin;

(d) tulokseksi saadun seoksen annetaan jäähtyä alhaisessa lämpötilassa sulavan komponentin sulamisen jälkeen sen sulamispisteen alapuolelle; ja
30

(e) tulokseksi saatava seos granuloidaan jäähtymisen aikana tai sen jälkeen, jolloin ilmoituksia "alhaisessa lämpötilassa sulava" ja "korkeassa lämpötilassa sulava" käytetään ottaen huomioon niiden keskinäisen suhteen, mihinkään erityisiin sulamispisteisiin rajoittumatta.
35

Vaikka mainittu menetelmä jo on osoittautunut teknisesti hyväksi, sillä on myös määrättyjä haittoja, jotka ovat erityisesti jatkuvatoimisen ja automaattisesti ohjatun valmistusprosessin esteenä. Siten sulaprocessia ei ole tähän mennessä ollut mahdollista suorittaa jatkuvatoimisesti. Patenttijulkaisussa tosin ehdotetaan muun muassa alhaisessa lämpötilassa sulavan komponentin sulattamista yksinään suulakepuristimen kitkalämmöllä ja tällä tavalla seoksen erillisen kuumentamisen pois jättämisen. Hiljakoin suoritettut kokeet ovat kuitenkin antaneet tulokseksi, ettei suulakepuristusmenetelmän kitkalämpö ole riittävä alhaisessa lämpötilassa sulavan komponentin täydellisesti sulattamiseksi. Tämän vuoksi saatu suulakepuristustuote on epähomogeenistä, eikä sitä voida käyttää lääkkeeksi granuloinnin tai muun jatkokäsittelyn perustana. Tähän mennessä ei siis ole ollut mahdollista suulakepuristaa osaksi sulanutta tuotetta. Jos kitkalämpöä yritetään lisätä ruuvin pyörimisnopeutta kohottamalla, niin alkaa yllättäen seoksen hajaantumista ilman, että työlämpötila oleellisesti kohoaa, ja usein äärimmäinen paineen kohoaminen ennen suutinlevyä rasittaa suulakepuristinta materiaalin tuhoutumiseen (Schneckenbruch), toivottua vaikutusta saavuttamatta. Sen mukaisesti on julkaisun EP-PS-0 043 254 mukaan ennen jokaista käyttöä sekoitettava vastaavasti mitoitetuissa astioissa, kuumennettava ja ennalta määrätyn aikataulun mukaan jäädytettävä jälleen. Tämä ei ainoastaan vaadi paljon aikaa, vaan pakostakin tähän liittyy myös paljon joutokäyntiä puhdistusta ja uudelleenpanostusta varten varsinaisten valmistusalkuseosten välillä. Tähänastisen valmistusmenetelmän mukaisesti 114 kg:n vetoisessa planeettasekoittimessa oli esimerkiksi yksin kuumennusaika sula-alueelle 58 - 60 °C oli yhden tunnin. Tämän lisäksi ei saa väheksyä ainehävikkiä, ts. lääke- ja apuaineiden hävikkiä, joka jää kiinni astian seinämille ja tavallisesti menetetään puhdistusprosessissa. Menetelmän edelleen

eräs haitta on, että sulaprosessin päättymisen jälkeen valmis seos on suurina möykkyinä tai sulakakkuina, jotka on poistettava ensin sula-astiasta käsikauhoilla ja sitten hienonnettava ennen kuin valmis hitaasti vapauttava seos
5 voidaan johtaa granulaattoriin.

Mutta myös kokeet lisäkuumennuksella olevan suulakepuristimen käyttämiseksi ovat alunalkuaan epäonnistuneet. Ensin ei nimittäin ollut lämpöä lisättäessä mahdollista valmistaa suulakepuristustuotetta. Lähtien läheisestä oletuksesta, että seoksen erittäin lyhyt viipymäaika
10 2 - 5 min suulakepuristimessa vaatii korkeaa sulalämpötilaa, valittiin sulalämpötilaksi korkeassa lämpötilassa sulavan komponentin sulamispistettä vain merkityksettömästi alhaisempi lämpötila-alue. Tällöin alhaisessa lämpötilassa sulava komponentti sulii odotuksen mukaisesti, mutta
15 samanaikaisesti esiintyi odottamatonta puristusvaikutusta, joka johti siihen, että alhaisessa lämpötilassa sulava komponentti erottui seoksesta ja pusertui sulassa muodossa suutinlevyn läpi. Siten suulakepuristimeen jäljelle jäävä seos erottui "voiteluaineesta" ja kovettui. Tällöin kitkavastus kohosi niin, että suulakepuristin pysähtyi. Kokeet tämän ongelman hallitsemiseksi ruuvin pyörimisnopeutta muuttamalla tai suutinten läpimittaa pienentämällä olivat
20 tuleksettomia. Lämpötilan alentaminen jätettiin pois, koska tällä toimenpiteellä oli odotettavissa vain tuloksen edelleen huononeminen. Tässä ajattelussa kiinnitettiin huomiota erityisesti siihen, että alhainen sulalämpötila pakostakin pidentää seoksen viipymäaika suulakepuristimessa ei-toivotulla tavalla, mutta tällöin haitalliseen puristusvaikutukseen ei voida vaikuttaa suotuisasti jo sen vuoksi, että suutinlevyn saavutettaessa koko alhaisessa lämpötilassa sulavan komponentin on lisäksi oltava sulassa tilassa ja pusertuu sen mukaisesti suulakepuristimessa vallitsevassa paineessa 200 - 600 kPa (N/m²) samoin kuten
30 korkeammissa lämpötiloissa. Jotenkin aikaansaatu lämpötila-

lan vaikutusta pusertumisvaikutukseen ei odotettu. Muuten oli odotettavissa, että hidas kuumentaminen ja siis alhaisemmat lämpötilat kuumennusvaiheessa eivät ainoastaan vähennä tuotantomäärää, vaan vaaditaan myös hyvin pitkää puristustietä ja täten kalliita laitteita.

Keksinnön tehtävänä on voittaa yllä mainitut haitat ja aikaansaada julkaisun EP-PS-0 043 254 mukainen täysiautomaattinen ja jatkuvatoimisesti toimiva sulaprosessi.

Nyt on yllättävällä tavalla ilmennyt, että haitallinen pusertumisvaikutus vastoin odotuksia ja tähän asti selittämättömästi häviää täydellisesti työlämpötilan yksinkertaisella alennuksella alimmalle mahdolliselle alueelle, ja että niin muodoin julkaisusta EP-PS-0 043 254 tunnettuja ja siellä ehdotettuja seoksia voidaan monista hyödyttömistä kokeista huolimatta ilman koostumuksen erityistä muutosta, erityisesti ilman minkäänlaisia lisäaineita kitkan modifioimiseksi, puristaa erinomaisesti edelleentyydyttäväksi suulakepuristustuotteiksi, kun hyvin hienonnettu ja esisekoitettu jauhemainen massa alistetaan paineessa 200 - 600 kPa (N/m^2) suulakepuristusprosessille lämpötilassa, joka on korkeintaan 4 °C alhaisessa lämpötilassa sulavan lipidi- tai lipoidikomponentin sulamispistettä korkeampi, ja julkaisun EP-PS-0 043 254 mukaisesti osittain sulanut ja hyvin sekoittunut massa suulakepuristetaan suutinlevyn läpi, jonka suutinhalkaisija on 1,2 - 4 mm.

Keksinnön mukaisesti lämpötila suulakepuristimessa ei saa olla enempää kuin 1 - 4 °C, edullisesti 1 - 3 °C, parhaiten kuitenkin vain 1 - 2 °C alhaisessa lämpötilassa sulavan komponentin sulamispistettä korkeampi. Myös kuumennusvaihan lämpötila on säädettävä vastaavasti niin, että tämä lämpötila-alue pysyy työstettävässä seoksessa koko ruuvipituudella. Ainoastaan vähän ennen suutinten läpi kulkemista lämpötila voidaan alentaa alhaisessa lämpötilassa sulavan komponentin jähmettymislämpötilan

alueelle, jos riittävällä kuljetusnopeudella huolehditaan siitä, että tämä komponentti voi jähmettyä vasta suutinlevyn läpi kulkemisen jälkeen.

5 Mutta myös kun lämpötila on yllä ilmoitetulla ihan-
teellisella alueella, saadaan käyttökelpoista, ts. granu-
loituva ja lääkkeeksi muutettavaa tuotetta vasta silloin,
kun suutinten läpimitta säädetään samanaikaisesti menetel-
mään sovitettuun kokoon. Jos suuttimen läpimitta on alle
10 1 mm, niin suutinlevy tukkeutuu, ja suulakepuristin pysäh-
tyy kasvavan kitkan kautta, mikä voi johtaa huomattaviin
konevaurioihin. Jos läpimitta toisaalta on mitoitettu
liian suureksi, ts. yli 4 mm, niin saadaan tosin käyttö-
kelpoiselta näyttävää tuotetta, joka on todellisuudessa
15 kuitenkin sulanut vain pinnalta. Ts. saadaan letkua, jossa
on sulanut seinämä ja jauhemaista täytettä. Myös tässä
päädytään oikean läpimitta-alueen löytämiseen. Tämä on
1,2 - 4 mm, edullisesti 1,3 - 3 mm, ja aivan erikoisen
edullisesti 1,5 - 2 mm.

20 Ruuvi(e)n pyörimisnopeus säädetään käytettyä suula-
kepuristinta ja työstettävää seosta vastaavasti niin, että
saavutetaan tavoiteltu menetelmäpaine 200 - 500 kPa (N/m^2).
Eräs tyypillinen pyörimisnopeusalue suulakepuristimella,
jonka ruuvin pituus on 1 200 mm, on painealueella 200 -
600 kPa (N/m^2) välillä 50 ja 200 r/min.

25 Keksinnön mukaisella menetelmällä on yllä mainitun
tekniikan tason mukaiseen tunnettuun menetelmään verrattu-
na huomattavia etuja. Yksikkömäärän valmistumisaikaa voi-
daan lyhentää jatkuvatoimisella valmistustavalla huomatta-
vasti. Tähän asti vaati esimerkiksi granulaatin 450 kg:n
30 valmistus 16 työtuntia. Sama määrä valmistuu keksinnön
mukaisella menetelmällä vain 4 työtunnissa. Puhdas valmis-
tusaika lyhenee tällöin noin 50 %:lla. Suulakepuristin
vaatii vähän tilaa ja toimii hyvin taloudellisesti. Esi-
merkiksi suulakepuristimella, jonka ruuvinpituus on vain

1 400 mm, voidaan valmistaa tunnissa 110 - 130 kg suulakepuristettua tuotetta.

Keksinnön mukaista menetelmää kuvataan lähemmin kuvion I avulla:

- 5 Varastosäiliöstä 1 johdetaan annosteluruuvilla 2 varsinaiseen suulakepuristimeen 3 esivalmistettua, hienojakoista seosta, joka sisältää:
- 37,5 kg hydrattua risiiniöljyä, sulamispiste: 80 - 85 °C
 60,0 kg steariinihappojauhetta, sulamispiste: 55 - 56 °C
 10 90 kg diltiatseemihydrokloridia
 255,5 kg laktoosi K:ta
 1,5 kg magnesiumstearaattia
 1,75 kg karboksimetyyliselluloosaa.

- 15 Suulakepuristin 3 jakautuu useampaan erilliseen temperoitavaan osaan a - f, ja sitä käytetään ohjattavissa olevalla moottorilla 4. Seosta kuljetetaan pyörimisnopeudella 170 - 180 r/min kuumennettavalla vaipalla 5 esikuumennettuun suulakepuristimeen 3.

- 20 Ruuvin läpimitta on 50 mm. Vaipan lämpötila on kaikissa suulakepuristimen osissa 58 - 60 °C; tämä vastaa työlämpötilaa 58 - 60 °C. Keskimääräisen viipymääjän 2 - 4 min jälkeen osaksi sulanut tuote suulakepuristetaan suutinlevyn 6 läpi. Suutinlevy 6 sisältää 20 suutinaukkoa, joiden sisämitta on 1,5 - 3 mm. Laite kuljettaa kuvatuissa
 25 olosuhteissa 110 - 120 kg suulakepuristettua tuotetta tunnissa. Suulakepuristettu tuote jäädytetään hienojen tasaisten säikeiden muodossa hitaasti etenevällä kuljetushihnalla pitkälle huoneenlämpötilaan ja johdetaan lopulta granulaattoriin 8. Valmis granulaatti päättyy lopulta
 30 kokoamissäiliöön 9.

- 35 Suulakepuristimen osat a - f temperoidaan yksinkertaisimmassa tapauksessa tasaisesti niin, että koko ruuvin pituudella (1 400 mm) vallitsee suulakepuristusprosessin läpi kuljettaessa sama työlämpötila. On kuitenkin myös mahdollista työskennellä alussa hieman korkeammassa lämpö-

tilassa ja alentaa tätä asteittain, kunnes suunnilleen viimeisessä osassa f työlämpötila alennetaan lähes alhaisessa lämpötilassa sulavan komponentin jähmettymispisteeseen. Tämän kautta jäähdytysvaihe lyhenee hieman ilman, että suuttimet tukkeutuvat.

Muuten voidaan käyttää ja käsitellä julkaisussa EP-PS-0 043 254 kuvattuja seoksia ilman muutosta.

Eräs erä 60-mg:isten diltiatseemivalmisteiden valmistamiseksi sisältää esimerkiksi

10 96 kg diltiatseemihydrokloridia
272 kg laktoosi K:ta
40 kg hydrattua risiiniöljyä
4,8 kg karboksimeetyyliselluloosaa
64 kg steariinihappoa

15 1,6 kg magnesiumstearaattia

Eräs erä 120-mg:isten diltiatseemivalmisteiden valmistamiseksi sisältää esimerkiksi

120 kg diltiatseemihydrokloridia
215,3 kg laktoosi K:ta

20 64 kg steariinihappo NF:ää
40 kg hydrattua risiiniöljyä
2,25 kg karboksimeetyyliselluloosaa
2,25 kg magnesiumstearaattia

Eräs erä 180-mg:isten diltiatseemivalmisteiden valmistamiseksi sisältää esimerkiksi

25 180 kg diltiatseemihydrokloridia
144,124 kg laktoosi K:ta
48 kg hydrattua risiiniöljyä
68,2 kg steariinihappo NF:ää

30 1,124 kg hydroksietyyliselluloosaa
2,3 kg magnesiumstearaattia

Eräs erä 240-mg:isten diltiatseemivalmisteiden valmistamiseksi sisältää esimerkiksi

13,5 kg laktoosi K:ta

35 24 kg diltiatseemihydrokloridia

- 12 kg hydrattua risiiniöljyä
10 kg steariinihappoa
0,175 kg hydroksietyyliselluloosaa
0,4 kg magnesiumstearaattia
- 5 Eräs erä norfenefriinivalmisteiden valmistamiseksi
sisältää esimerkiksi
58,5 kg norfenefriinihydrokloridia
152,1 kg laktoosi K:ta
5,85 kg titaanidioksidia
- 10 29,25 kg hydrattua risiiniöljyä
43,876 kg steariinihappo NF:ää
2,924 kg karboksimeetyyliselluloosaa
Eräs muu erä norfenefriinivalmisteiden valmistami-
seksi sisältää esimerkiksi
- 15 30 kg norfenefriinihydrokloridia
166 kg laktoosi K:ta
6 kg titaanidioksidia
30 kg hydrattua risiiniöljyä
44 kg steariinihappo NF:ää
- 20 4 kg karboksimeetyyliselluloosaa.

Patenttivaatimukset:

1. Menetelmä hidastetun lääkeaineenvapautuksen omaavan lääkevalmisteen valmistamiseksi, jossa

5 (a) lääkeaine jauhetaan hienojakoiseksi;

(b) hienojakoisessa muodossa oleva lääkeaine sekoitetaan sekä hienojakoisen, korkeassa lämpötilassa sulavan lipidi- tai lipoidikomponentin että hienojakoisen, alhaisessa lämpötilassa sulavan lipidi- tai lipoidikomponentin kanssa, jolloin molempien lipidi- tai lipoidikomponenttien painosuhde on alueella 1:5 - 5:1;

(c) tulokseksi saatu lääkeaineen ja lipidi- tai lipoidikomponenttien seos saatetaan lämpötilaan, joka on alhaisessa lämpötilassa sulavan komponentin sulamispisteen yläpuolella mutta kuitenkin korkeassa lämpötilassa sulavan komponentin sulamispisteen alapuolella, jolloin lääkeaine ja korkeassa lämpötilassa sulava lipidi- tai lipoidikomponentti dispergoituvat tasaisesti täysin sulaneeseen, alhaisessa lämpötilassa sulavaan lipidi- tai lipoidikomponenttiin;

(d) tulokseksi saadun seoksen annetaan jäähtyä alhaisessa lämpötilassa sulavan komponentin sulamisen jälkeen sen sulamispisteen alapuolelle; ja

(e) tulokseksi saatava seos granuloidaan jäähtymisen aikana tai sen jälkeen, jolloin ilmoituksia "alhaisessa lämpötilassa sulava" ja "korkeassa lämpötilassa sulava" käytetään ottaen huomioon niiden keskinäisen suhteen, mihinkään erityisiin sulamispisteisiin rajoittumatta, t u n n e t t u siitä, että kohdan (b) mukainen hyvin hiennonnettu ja esisekoitettu jauhemainen massa johdetaan suulakepuristinruuvien avulla esitemperoituun suulakepuristimeen ja saatetaan siten kohdan (c) mukaisesti lämpötilaan, joka on enintään 4 °C alhaisessa lämpötilassa sulavan lipidi- tai lipoidikomponentin sulamispistettä korkeampi, näin lämmitetty seos alistetaan paineessa 200 -

600 kPa (N/m^2) suulakepuristusprosessille ja se dispergoituu tällä tavalla, jolloin osaksi sulatettu ja hyvin sekoitettu seos suulakepuristetaan suutinlevyn läpi, jonka suuttimen läpimitta on 1,2 - 4 mm, ja jäädytetään seuraavaksi kohdan (d) mukaan, ja toivottaessa seuraavaksi granuloidaan.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että kohdan (c) mukainen lämpötila on 1 - 4 °C alhaisessa lämpötilassa sulavan lipidi- tai lipoidikomponentin sulamispistettä korkeampi.

3. Patenttivaatimuksen 1 ja 2 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että kohdan (c) mukainen lämpötila on 1 - 3 °C alhaisessa lämpötilassa sulavan lipidi- tai lipoidikomponentin sulamispistettä korkeampi.

4. Patenttivaatimuksen 1 - 3 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että kohdan (c) mukainen lämpötila on 1 - 2 °C alhaisessa lämpötilassa sulavan lipidi- tai lipoidikomponentin sulamispistettä korkeampi.

5. Patenttivaatimuksen 1 - 4 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että suuttimen läpimitta suutinlevyssä on kulloinkin 1,2 - 4 mm.

6. Patenttivaatimuksen 1 - 5 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että suuttimen läpimitta suutinlevyssä on kulloinkin 1,3 - 3 mm.

7. Patenttivaatimuksen 1 - 6 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että suuttimen läpimitta suutinlevyssä on kulloinkin 1,5 - 2 mm.

8. Patenttivaatimuksen 1 - 7 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että menetelmän sulapaine pidetään 200 - 600 kPa:ssa (N/m^2).

Patentkrav:

1. Förfarande för framställning av ett läkemedels-
preparat med fördröjd utlösning av den aktiva substansen,
5 varvid man

(a) finfördelar den aktiva substansen;

(b) blandar den aktiva substansen i finfördelad
form med både en finförelad, vid hög temperatur smältande
lipid eller lipoid komponent och en finfördelad, vid låg
10 temperatur smältande lipid eller lipoid komponent, varvid
viktförhållandet hos de bägge lipida eller lipoida kompo-
nenterna ligger i området från 1:5 till 5:1;

(c) bringar den resulterande blandningen av aktiv
substans och lipida eller lipoida komponenter till en tem-
15 peratur som ligger över smältpunkten hos den vid låg tem-
peratur smältande komponenten men under smätpunkten hos
den vid hög temperatur smältande komponenten, varvid den
aktiva substansen och den vid hög temperatur smältande
lipida eller lipoida komponenten jämnt dispergeras i den
20 helt smälta, vid låg temperatur smältande lipida eller
lipoida komponenten;

(d) låter den resulterande blandningen kallna efter
smältandet av den vid låg temperatur smältande komponenten,
till under dess smältpunkt; och

(e) granulerar den resulterande blandningen under
avkylningen eller efter denna, varvid benämningarna "vid
låg temperatur smältande" och "vid hög temperatur smältan-
de" används i relation till varandra utan inneslutande av
någon speciell smältpunkt, k ä n n e t e c k n a t av,
30 att man inför den välkrossade och i förväg blandade,
pulverformade massan enligt (b) medelst en extrudersnäcka
i en i förväg tempererad extruder och sedan enligt (c)
bringar massan till en temperatur som ligger högst 4 °C
över smälttemperaturen hos den vid låg temperatur smältan-
35 de lipida eller lipoida komponenten och sedan vid ett

tryck av 200 - 600 kPa (N/m^2) underkastar den sålunda uppvärmda blandningen en extrusionsprocess och dispergerar den på detta sätt, varvid den partiellt smälta och välblandade massan extruderas genom en munstycks-skiva med en
5 munstycksdiameter av 1,2 - 4 mm och sedan anslutningsvis enligt (d) avkyler och, ifall önskvärt, granulerar anslutningsvis.

2. Förfarande enligt patentkrav 1, k ä n n e t e c k n a t av, att temperaturen enligt (c) ligger 1 -
10 4 °C över smälttemperaturen hos den vid låg temperatur smältande lipida eller lipoida komponenten.

3. Förfarande enligt patentkrav 1 och 2, k ä n n e t e c k n a t av, att temperaturen enligt (c) ligger 1 - 3 °C över smälttemperaturen hos den vid låg temperatur
15 smältande lipida eller lipoida komponenten.

4. Förfarande enligt patentkraven 1 - 3, k ä n n e t e c k n a t av, att temperaturen enligt (c) ligger 1 - 2 °C över smälttemperaturen hos den vid låg temperatur
20 smältande lipida eller lipoida komponenten.

5. Förfarande enligt patentkraven 1 - 4, k ä n n e t e c k n a t av, att munstycksdiametern i munstycks-skivan i vart och ett fall uppgår till 1,2 - 4 mm.

6. Förfarande enligt patentkraven 1 - 5, k ä n n e t e c k n a t av, att munstycksdiametern i munstycks-skivan i vart och ett fall uppgår till 1,3 - 3 mm.
25

7. Förfarande enligt patentkraven 1 - 6, k ä n n e t e c k n a t av, att munstycksdiametern i munstycks-skivan i vart och ett fall uppgår till 1,5 - 2 mm.

8. Förfarande enligt patentkraven 1 - 7, k ä n n e t e c k n a t av, att förfarandets smälttryck hålls
30 vid 200 - 600 kPa (N/m^2).

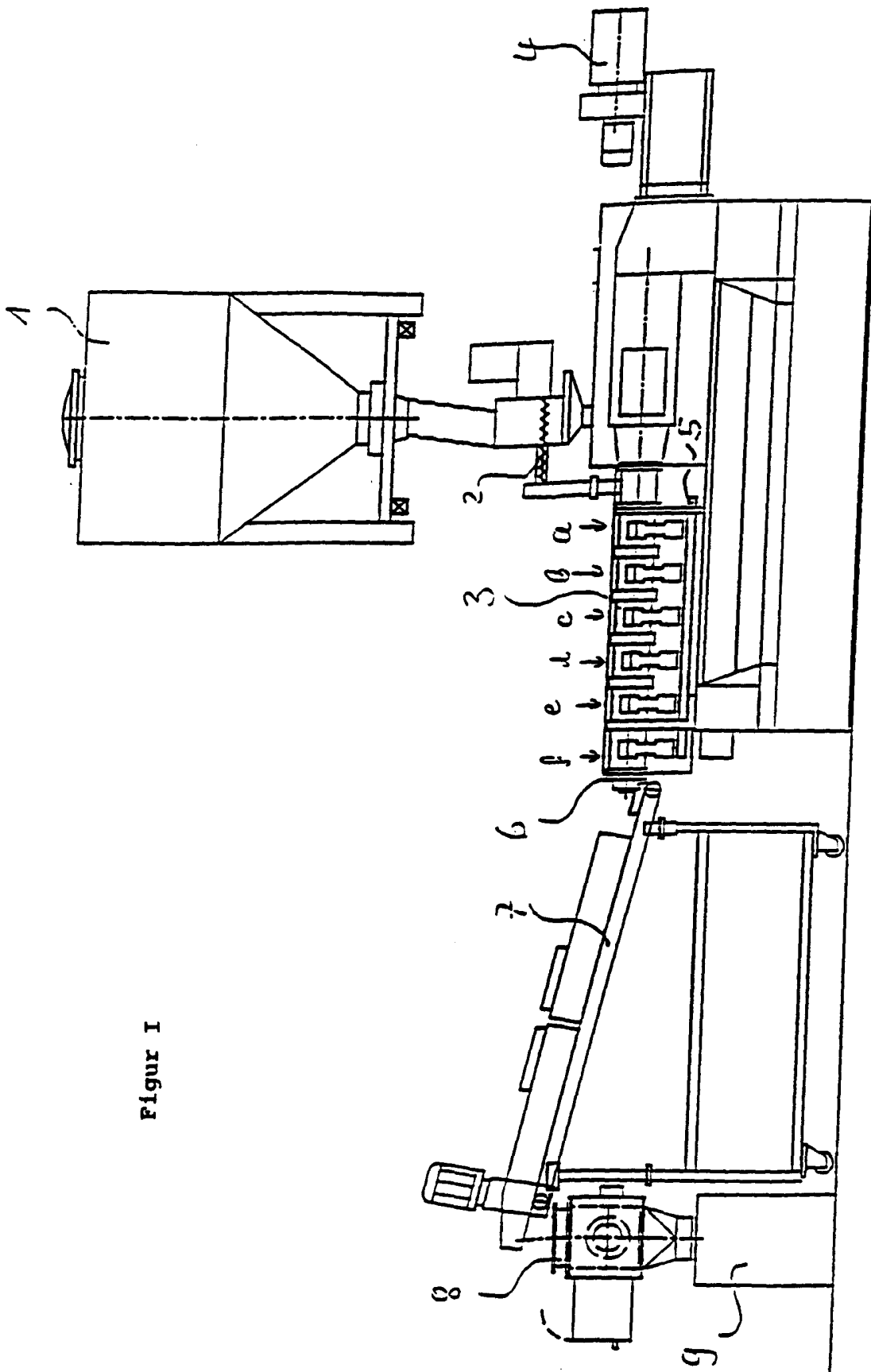


Figure I