

(19) Országkód:

HU



**MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG**

**ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL**

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

206 039 B

(21) A bejelentés száma: 1324/89
(22) A bejelentés napja: 1989. 03. 20.
(30) Elsőbbségi adatok:
170 529 1988. 03. 21. US

(51) Int. Cl.⁵

A 61 K 9/70
A 61 K 47/30

(40) A közzététel napja: 1991. 07. 29.
(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi
Közlönyben: 1992. 08. 28. SZKV 92/08

(72) Feltalálók:

Lo, Jeelin, Old Lyme, Connecticut (US)
Curtiss, Alan Clarkson, Old Lyme, Connecticut (US)

(73) Szabadalmas:

Pfizer Inc., New York, New York (US)

(54) Kigöngyölődni képes összegöngyöltett polimer mátrix eszköz és eljárás a kigöngyölődés fokozására

(57) KIVONAT

Eljárás laminált, hatóanyagot tartalmazó polimer mátrix eszköz vizes alkalmazási környezetben történő kigöngyölődésének fokozására, amely eszköz az alkalmazási környezetbe való helyezése előtt összegöngyöltött formában van rögzítve, és amely etilén-vinil-acetát kopolimer filmek közé foglalt, morantelt vagy vízoldható savaddíciós sóját magában foglaló polimer mátrixot tartalmaz.

Az eljárás során az összegöngyöltött formában való

rögzítés előtt az eszköz egyik oldalát valamely elasztomerrel vonják be, és kívánt esetben az elasztomerrel bevont eszközt melegítik, és adott esetben perforálják.

A találmány tárgya továbbá laminált eszköz hatóanyagnak vizes környezetben történő fokozott leadására, mely etilén-vinil-acetát kopolimer filmek közé foglalt polimer mátrixot tartalmaz, és amelyre jellemző, hogy egyik oldala elasztomerrel van bevonva és adott esetben perforált.

A találmány kigöngyölödni képes összegöngyölített polimer mátrix eszközre vonatkozik.

A találmány tárgya továbbá eljárás ezen laminált, hatóanyagot tartalmazó polimer mátrix eszköz vizes alkalmazási környezetben történő kigöngyölödésének fokozására, ezáltal a hatóanyagnak fokozott kibocsátására vizes közegbe.

A hatóanyagot tartalmazó polimer mátrix eszköz, ide számítva a laminált eszközt is, összegöngyölített zárt formában van jelen a vizes környezetbe való bevétel előtt. Az eljárásra az jellemző, hogy az eszköz egyik oldalát bevonjuk valamely elasztomerrel az összegöngyölített formává történő rögzítés előtt.

Valamely hatóanyagnak a bevitel szokásos környezetbe oly módon, hogy a hatóanyag szabályozottan, hosszabb időtartam alatt szabaduljon fel, jól ismert az állatgyógyászatban és a humángyógyászatban egyaránt. Számos eszközt fejlesztettek már ki a kívánt eredmény elérése érdekében.

Ilyen formák az emlős állatok esetében, különösen a kérődzőknél való alkalmazás céljára a változó mértani alakú polimer mátrix típusú eszközök. Különösen értékesek a kérődző állatoknál történő alkalmazásra az olyan mátrix típusú eszközök, amelyek mérete és összetétele lehetővé teszi azt, hogy olyan mértékben és alakban készüljenek és olyan alakba zárhatók, amely orálisan beadható emlősöknek és amely a szokásos környezetben eredeti vagy az eredetihez közeli, a bezárás előtti formává alakul vissza. Az itt alkalmazott mátrix eszköz megjelölés laminált mátrix eszközöket foglal magában.

Említett típusú, változó mértani alakú mátrix eszközöket ismertetnek a 4228 149 számú USA-beli szabadalmi leírásban. Olyan laminált eszközöket, amelyek rugalmas polimer réteget és olyan polimer filmet, amely egyik vagy mindkét oldalán ilyen réteggel van bevonva, szintén említenek ebben a szabadalmi leírásban. Perforált laminált eszközök vannak leírva a 4601 893 számú USA-beli szabadalmi leírásban.

Nem-korlátozott típusú előnyös, úgynevezett „egyszerű” mátrix eszközök vannak leírva a 4228 149 számú USA-beli szabadalmi leírásban. Ezek a mátrix eszközök egy rugalmas etilén-vinil-acetát (EVA) kopolimer réteget foglalnak magukban olyan közegként, amelyben a hatóanyag diszpergálva van. Ebben a szabadalmi leírásban ismertetett előnyös laminátum típusú eszközök olyanok, amelyekben a hatóanyagot tartalmazó réteg egyik vagy mindkét felülete be van vonva EVA-val, az éleken azonban nincs bevonva.

Előnyös laminátum típusú eszközöket ismertetnek a 4601 893. számú USA-beli szabadalmi leírásban, amelyekben a hatóanyagot tartalmazó középső réteg (magréteg) anyaga EVA. Különösen előnyösek azok az eszközök, amelyekben a középső réteg mindkét felületén EVA filmmel van bevonva.

A fent említett szabadalmi leírásban ismertetett eszközök orális beadásra alkalmasak és ezek a hatóanyagot szabályozottan adják le a kérődzőknek. Ezek az eszközök eredeti előállítási alakjukban általában derékszögűek. Annak érdekében, hogy az eszközök orálisan

beadhatók legyenek, ezeket hengeres vagy részben hengeres alakká, például összegöngyölített formává összetekerik és ilyen formában rögzítik valamely rögzítő anyaggal. Ezeknél a hajlékonyság, és különösen annak a polimer rétegnek a rugalmassága, amely a mátrixot vagy valamely laminátum eszköz középső rétegét (magrétegét) foglalja magában, fontos tényező abból a szempontból, hogy a bezárt (rögzített) eszköz mennyire képes kigöngyölödni az alkalmazási környezetben, például a kérődző állatok redős gyomrában, amikor a rögzítő anyag működésbe lép annak érdekében, hogy felszabadítsa a bezárt laminátumot (rétegelt lemezt).

Alkalmas rögzítő anyagok például a biológiailag lebontható kötőanyagok, a szalagok vagy az enyv, a vízzoldható ragasztók, a papír- vagy a zselatinkapszulák.

Az itt leírt eszközök felhasználhatók különböző gyógyszerek kérődzőknek történő beadására. Ezekben az eszközökben való beadásra alkalmas gyógyszerhatóanyagok például a féregölők, baktériumellenes szerek, béta-laktámok, aminoglikozidok, baktériumellenes és növekedést segítő anyagok, parazitaellenes szerek, fontos ásványi anyagok, vitaminok, szulfagyógyszerek, larvicidek és inszekticidek.

E találmány szerinti eszközök különösen értékesek a gyakorlatban féregfertőzések megelőzésére és a fertőzött kérődző állatok gyógyító kezelésére, különösen szarvasmarháknál. Erre a célra a féregellenes hatóanyagok és sóik, így a morantel, pirantel, levamisol, tetramizol, oxantel, piperazin és a dietil-karbamazin különösen értékesek.

A rögzített eszközök a használati környezetbe való bejuttatás után kigöngyölödnek eredeti vagy közel eredeti derékszögű alakjukká, így lehetővé teszik azt, hogy hosszú ideig megmaradjanak a kérődzők redős gyomrában. Hosszabb ideig tartó, rögzített formában való tárolás esetén ezek az eszközök hajlamosak lesznek a megállapodásra, például elvesztik rugalmasságukat és nem lesznek képesek kigöngyölödni rövid idő alatt, körülbelül két órán belül, nem tudják felvenni eredeti átmérőjüket, ugyanis a beadás után ennyi időre van szükség ahhoz, hogy biztosítva legyen a bennmaradásuk a kérődzők redős gyomrában és felvegyék derékszögű, szögletes alakjukat. Az említett mátrix eszközök öregsznek, és ez függvénye az időnek és a hőmérsékletnek, amely csökkenti a kigöngyölödési képességüket a megfelelő méretre az alkalmazási környezetben, például a redős gyomorban, és így visszatartathatók legyenek abban.

Munkánk során felismertük, hogy az itt leírt rögzített mátrix eszközök, ide számítva a laminátumokat is, kigöngyölödési képességét az alkalmazási környezetben – még hosszabb tárolási idő után is – jelentős mértékben növelhetjük oly módon, hogy az eszközöket egyik oldalon bevonjuk valamely elasztomerrel az összegöngyölített formává történő rögzítés előtt. Az elasztomerrel bevont oldal fokozza az eszközök rugalmasságát, így nagyobb mértékben nyerik vissza eredeti alakjukat és gyorsabban kigöngyölödnek a rögzített

formájukból. Az itt használt „elasztomer” megjelölés olyan anyagokra vonatkozik, amelyek ha megfeszítjük őket visszaalakulnak eredeti vagy közel eredeti formájukká.

Ilyen anyagok különösen a hőre keményedő és a hőre lágyuló gumyszerű műanyagok vagy a rugalmas képlékeny műanyagok, amelyek képviselői a szilikonok, például a poli-dimetil-sziloxán-ok, a sztirol-dién tömb-kopolimerek, poliuretánok, nitrilgumik, poliolefinok és kopoliészter-éterek.

A találmány szerinti fent leírt típusú mátrix eszközöket, ide számítva a laminátumokat is, összegöngyölített formában való rögzítésük előtt húzó-feszítő hatásnak tesszük ki. Az ily módon feszített eszközök használata esetén kevesebb hatóanyag szükséges ahhoz, hogy az eszközök ugyanolyan sebességgel adjanak le hatóanyagot, mint a nem-feszített hasonló felépítésű eszközök. Ilyen eszközök vannak leírva az EP 0334516 sz. nyilvánossághozoztatói iratban.

A találmány szerinti eljárásra az jellemző, hogy az eszközök egyik oldalát bevonjuk valamely elasztomerrel az összegöngyölített formává való rögzítés előtt.

Az itt leírt eljárást alkalmazzuk a 4602893 számú USA-beli szabadalmi leírásban ismertetett eszközök esetén is, amelyek morantelt vagy vízzoldható morantelt, így citrátot vagy tartarátot tartalmaznak. Ezekben az eszközökben a magrétegben lévő morantel mennyisége savaddíciós sóként számítva a magréteg 10–75 tömeg%-át teszi ki. Különösen értékes az eszközök szempontjából, ha a magréteg és a külső bevonórétegek etilén-vinil-acetát (EVA) kopolimert tartalmaznak szerkezeti anyagként.

Az egyszerű mátrix eszközöket a 4228149 számú USA-beli szabadalmi leírásban ismertetett módon állítjuk elő. Az eljárás abban áll, hogy a hatóanyagot, például a morantel-citrátot vagy -tartarátot, összekeverjük lágyított előformált polimerrel. Így például egy polimer-szalagot átengedünk hengerson, amelyet olyan hőmérsékletre melegítünk, amely elegendő a polimer meglágyításához anélkül, hogy elbontaná a hatóanyagot. A hatóanyagot fokozatosan adagoljuk a malom két hengere közötti nyílásba és a lágyított polimer-szalagot visszavezetjük mindaddig, ameddig a kívánt összetételt és homogenitást el nem érjük. A szalagot ezután a kívánt méretű lapokká formáljuk.

Az itt leírt eszközök, ide számítva a laminátum eszközöket is, vékony derékszögű eszközök, amelyek két sík lappal és négy keskeny éllel rendelkeznek. Az itt alkalmazott „lap” megjelölés a sík oldal (lap) megjelölés egyikére és nem az élre vonatkozik. Az elasztomerrel bevont oldal lesz az eszköz külső lapja összegöngyölített formává alakítás után.

Az eszközöket oly módon vonjuk be, hogy a választott elasztomert hozzákötjük az eszköz sík lapjához nyomással és melegítéssel vagy valamely kötőanyaggal. A gyakorlati módszer, amelyet alkalmazunk, függ a mátrix eszközben használt polimerektől és a hatóanyag természetétől. Amennyiben kötőanyagot használunk, annak közömbösnek kell lennie és összeférhetőnek kell lennie az eszközben alkalmazott polimerekkel,

a hatóanyaggal és az alkalmazási környezettel. Megfelelő kötőanyagok vannak leírva erre a célra az Encyclopedia of Polymer Science and Technology, John Wiley and Sons, 8, 1968, irodalomban.

Abban az esetben, ha az elasztomer kötését nyomás és hő alkalmazásával végezzük, akkor a körülményeket természetesen meghatározza az eszköz összetétele és az elasztomer milyensége.

Előnyös elasztomerek a szilikongumik, különösen azok, amelyek a polidimetil-sziloxán szerkezeten alap-
szanak. Ezek az anyagok biológiailag és kémiai-
lag közömbösek, nem mérgezők és nem izgató természetűek, fizikai tulajdonságaikat széles hőmérséklettartományban megtartják és gyógyszerészeti tisztaságú anyagokként elfogadhatók. Ezenkívül ezeknek az anyagoknak térhálósíthatóknak kell lenniük, ha kívánt esetben szélesebb tartományú elasztomerek előállítására van szükség.

Az elasztomer eszközt a mátrix eszköz sík felületéhez akkor kötjük megfelelő módon, ha az eszköz sík vagy lényegében sík helyzetben van. A bevont eszközt ezután összegöngyölítjük és oly módon rögzítjük, hogy az elasztomerrel bevont oldat az eszköz külső oldalán legyen. Abban az esetben, ha az eszközt bevontuk, a bevonó elasztomer feszítésének tesszük ki. Az így kialakított erő lehetővé teszi azt, hogy a bevont eszköz gyorsabban és nagyobb mértékben göngyölödjék ki, mint a nem-bevont eszköz.

A bevonási módszer módosítása, amely arra szolgál, hogy a bevont és rögzített eszköz összegöngyölítését tovább fokozzuk, abban áll, hogy az elasztomert a kötés előtt húzóerő hatásának tesszük ki. Egy további módszer ilyen módosítás végrehajtására abban áll, hogy az elasztomert meghúzzuk és hozzákötjük a mátrix eszközhöz, amely szintén húzott állapotban van.

Bár nem képezi közvetlenül a találmány tárgyát, az elasztomerrel bevont eszközöket kívánt esetben lágyító és melegítő lépésben meglágyíthatjuk a T/55986 számú magyar nyilvánossághozoztatói iratban leírt módon, amelynek címe Eljárás összegöngyölített mátrix eszköz kigöngyölödésének fokozására. A lágyítást természetesen az eszköznek elasztomerrel való bevonása előtt vagy után végezhetjük.

A lágyításra szolgáló hőmérséklet körülbelül 40 °C-tól körülbelül 80 °C-ig terjed. Az előnyös tartomány körülbelül 43 °C és körülbelül 60 °C között van. A lágyítási idő a lágyítási hőmérséklettől függően változik. Az idő és a hőmérséklet változik továbbá az eszközök lágyítási módjától, ahogy például a lágyítást végezzük. Az eszközök perforálva lehetnek vagy fel lehetnek vágva a közelítő vagy tényleges méretekre a lágyítás előtt, vagy azokat a lapokat, amelyekből az egyes eszközöket kivágjuk, lágyítjuk az egyes eszközök kivágása előtt.

Az előnyös polimer az egyszerű mátrix eszközök számára az előzőekben leírt EVA. Abban az esetben, ha az eszköz laminátum, akkor az EVA előnyös magrétegpolymerként és a laminátum külső rétegeiként való használatra.

A lapok mérete rögzítésük előtt függ természetesen

a kérődző állatoktól, amelyek számára készülnek az eszközök. A szarvasmarhák részére a teljes vastagság 2–4 mm, a hosszúság pedig 5–15 cm, míg a szélesség 4–10 cm. A juhok részére a megfelelő méretek a következők: vastagság 1–3 mm, hosszúság 5–10 cm és a szélesség 3–8 cm. A lapokat összegöngyölítjük és hengeres formákká rögzítjük tárolás és a kérődzőknek való beadás céljára. Általában a henger magassága megegyezik a fel nem tekert vagy nyitott lap szélességével. A szarvasmarhák számára készült eszközök átmérője 2,0–3,0 cm, míg a juhok számára készített eszközök átmérője 0,8–1,5 cm.

A kérődzők számára készített rögzített eszközöknek ki kell terülniük a kérődzők redős gyomrában olyan keresztmetszetre, amely megakadályozza a visszakerődésüket. A tapasztalat azt mutatja, hogy a kigöngyölítés ilyen mértéke körülbelül 2 óra alatt megy végbe a beadás után.

A hatóanyagot tartalmazó réteget, például a laminátum eszköz magrétegét, az előzőekben leírt lapként készítjük el. A magréteget ezután a két polimer film közé helyezzük el szendvics formában, amelyek a laminátum külső rétegét alkotják. A külső réteget a magréteghoz megfelelő nyomás és melegítés segítségével kötjük, de ügyelnünk kell arra, hogy a hatóanyagot vagy a laminátumot le ne bontsuk. A laminált lapot ezután a kívánt méretekre vágjuk. A méretrevágás előtt vagy után végezhetjük a kívánt mértékű perforálást és az elrendezést ismert módon. Az eszközt ezután összegöngyölítjük és rögzítjük.

Ha továbbá az itt leírt eszközöket húzó-feszítésnek tesszük ki, akkor ezt a lépést egyszerű mátrix esetében a kikészített rétegen végezzük az összegöngyölítés előtt. Laminátum eszköz esetén ezt a magrétegen magán vitelezzük ki a perforálás előtt vagy után. Mindegyik fenti esetben a húzó-feszítést a bevonó lépés előtt vagy után végezhetjük. Annak érdekében azonban, hogy a lehető legkisebbre csökkentsük az elasztomer bevonatnak a mátrixról való leválását, azt célszerűen a bevonó lépés előtt végezzük. A húzó-feszítésnek nem szabad túllépnie a polimer mátrix folyási határát. A feszítést normális esetben csak egy irányban hajtjuk végre, szokásosan hosszirányban végezzük. A feszítést végezhetjük azonban szélességben vagy ferdén (átlósan) is, vagy bármely említett irányban lépésenként vagy hasonló módon. A laminátumot ezután a kívánt méretűre vágjuk. A laminátum felvágása előtt vagy után a kívánt méretű és elrendezésű perforálást ismert módszerekkel végezzük el. Porózus anyagok használata esetén azokat belekeverjük a magrétegbe a kívánt anyaggal együtt.

Megjegyezzük, hogy jóllehet a mátrix eszközöket melegítjük a készítési folyamat során, de a melegítés idejét nem tekintjük lágyítási lépésnek. Az ismert eszközöket, például a 4228 149 és a 4601 893 számú USA-beli szabadalmi leírásokban ismertetett eszközöket melegítjük a készítés során és még a kikészített eszközöket is kezeljük a hosszú tárolásra vagy a szimulált hosszú tárolásra való előkészítés végett, például 40 °C-on 48 óráig melegítjük.

A perforált laminátum eszköz kigöngyölődése, akár kitettük húzó-feszítésnek, akár nem, bizonyos szempontból függ az eszközben lévő perforált lyukak számától. Egy 70 lyukat tartalmazó eszköz nagyobb mértékben hajlamos a kigöngyölődésre két óra alatt, mint az olyan eszköz, amely csak 55 vagy kevesebb lyukat tartalmaz. A lyukakat előnyösen szimmetrikusan helyezzük el, melyek mérete 0,5–10 mm átmérőjű lehet.

1. példa

50/50 tömegrész EVA (MU-760 típus, 19 tömeg% vinil-acetát tartalommal) és morantel-tartarát keverékét egyszer extrudáljuk annak érdekében, hogy egységes keveréket kapjunk. Az extrudált anyagot újból extrudáljuk és így 734 mm széles és 1,9 mm vastag magréteget kapunk.

Egy EVA filmet (MU-760) extrudálunk 210/215,6/210/215,6 °C-os hőmérsékleten (4 zóna) és 226,7/237,8/226,7 °C-os hőmérsékleten (3 zóna). A magréteget bevonjuk először egyik oldalán az extrudált 0,127 mm vastag EVA-filmmel és utána a másik oldalt is bevonjuk hengerek között 50–60 °C-on létesített nyomás segítségével és így laminátumot állítunk elő.

Ezután 0,025 mm vastag Silastic 382 Medical Grade Elastomer réteget (sziloxán-poliuretán szintetikus kaucsuk, Dow Corning) viszünk rá a laminátum egyik felére bevonókés segítségével. A Silastic-ot 50 °C-on 24 óra hosszat érleljük.

A laminált lapot ezután 622,3 mm szélesre alakítjuk, utána pedig 3 darab 206 mm széles szalaggá vágjuk szét. Mindegyik szalagot átengedjük egy lyukasztó és vágó gépen és így olyan eszközöket készítünk, amelyek 40, 55 vagy 70 darab 2,7 mm átmérőjű lyukat tartalmaznak. Mindegyik eszköz hossza 20,8 cm, szélessége 9,5 cm és vastagsága 2,16 mm.

Az eszközöket összegöngyölített formában rögzítjük a bevont oldallal legkívül valamely vízzeloldható ragasztószalag segítségével. Ezután az egészet 40 °C-on melegítjük 48 óra hosszat annak érdekében, hogy szobahőmérsékleten való hosszú ideig tartó tárolást utánozzunk. A 70 darab lyukkal ellátott eszközöket 40 °C-os vízbe tesszük és az eszközök kigöngyölődésének a mértékét meghatározzuk oly módon, hogy megmérjük az egyes eszközök keresztmetszeti átmérőjét változó időközökben.

A kapott eredményeket a következőkben adjuk meg.

70 lyukkal rendelkező eszközök kigöngyölődése (cm-ben)

Idő (perc)	Kontroll*	Silastic bevonat
0	2,6	2,8
10	3,4	5,2
30	3,8	5,9
45	3,9	6,3
60	4,1	6,6
90	4,2	6,8
120	4,2	7,2

*Nem volt bevonva elasztomerrel

2. példa

Az 1. példában ismertetett módszert megismétljük, de poliéter-uretánt (Quinn and Company, Malden USA) (Q-Thane) használunk Silastic helyett elasztomer bevonóanyagként. A poliéter-uretánt 160–210 °C-os csigahőmérsékleten és 171–210 °C-os szerszám-hőmérsékleten extrudáljuk, majd rákötjük a laminátum egyik oldalára oly módon két 60 °C-os henger között átengedjük a laminátumot nyomás alkalmazása közben.

Az ily módon előállított eszközök gyorsabban és nagyobb mértékben göngyölnének ki, mint a nem bevont eszközök.

3. példa

Az 1. példában leírt módszer szerint járunk el és három sorozat eszközt készítünk. Az első sorozatot 40 °C-on 96 óra hosszat, a második sorozatot 80 °C-on 4 óra hosszat és a harmadik sorozatot szobahőmérsékleten egy hétig tartjuk.

Mindegyik sorozat eszközei nagyobb sebességgel és nagyobb mértékben göngyölnének ki, mint a kontroll eszközök.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás laminált, hatóanyagot tartalmazó polimer mátrix eszköz vizes alkalmazási környezetben történő ki-göngyöldésének fokozására, amely eszköz az alkalmazási környezetbe való helyezése előtt összegöngyölített formában van rögzítve, és amely etilén-vinil-acetát kopolimer filmek közé foglalt, morantelt vagy vízdoldható savaddíciós sóját magában foglaló polimer mátrixot tartalmaz, *azzal jellemezve*, hogy az összegöngyölített formában való rögzítés előtt az eszköz egyik oldalát valamely elasztomerrel vonjuk be, kívánt esetben az elasztomerrel bevont eszközt melegítjük, és adott esetben perforáljuk.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy elasztomerként valamely poli(dimetil-sziloxán)-t alkalmazunk.

3. A 2. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy vízdoldható morantel-sóként annak tartarátját vagy citrátját alkalmazzuk.

4. A 3. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy az elasztomerrel bevont eszközt az összegöngyölített formában történő rögzítés előtt melegítjük.

5. A 4. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a melegítés előtt vagy után az eszközön egy vagy több makroperforációt készítünk.

6. Az 5. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a makroperforációkat az eszköz felületén szimmetrikusan osztjuk el.

7. A 6. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy olyan polimer mátrixot alkalmaztunk, amely morantel-tartarát és etilén-vinil-acetát 1 : 1 arányú elegyből áll, és a makroperforációkat 0,5–10 mm átmérőjűre készítjük.

8. A 4. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy melegítésként az eszközt egy hétig szobahőmérsékleten tartjuk.

9. Laminált eszköz, hatóanyagoknak vizes környezetben történő fokozott leadására, mely etilén-vinil-acetát kopolimer filmek közé foglalt polimer mátrixot tartalmaz, *azzal jellemezve*, hogy az eszköz egyik oldala elasztomerrel van bevonva és adott esetben perforált.

10. A 9. igénypont szerinti eszköz, *azzal jellemezve*, hogy elasztomerként szilikon-kaucsukkal van bevonva.

11. A 10. igénypont szerinti eszköz, *azzal jellemezve*, hogy egy vagy több makroperforációt tartalmaz.

12. A 9. igénypont szerinti eszköz, *azzal jellemezve*, hogy elasztomerként poli(dimetil-sziloxán)-nal van bevonva.

13. A 12. igénypont szerinti eszköz, *azzal jellemezve*, hogy összegöngyölt állapotban van.