

(19) DANMARK



PATENTDIREKTORATET
TAASTRUP

(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT



(11) 158568 B

(21) Patentansøgning nr.: 1608/81

(51) Int.Cl.⁵ B 01 J 13/08

(22) Indleveringsdag: 09 apr 1981

(41) Alm. tilgængelig: 10 okt 1981

(44) Fremlagt: 11 jun 1990

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 09 apr 1980 IT 21271/80

(71) Ansøger: *EURAND S.P.A.; 1, Via Privata Pasteur; 20092 Cinisello Balsamo, Milano, IT

(72) Opfinder: Massimo *Calanchi; IT

(74) Fuldmægtig: Firmaet Chas. Hude

(54) Fremgangsmåde til fremstilling af mikrokapsler i en flydende bærer

(56) Fremdragne publikationer

DE freml. skrift nr. 1185155

FR pat. nr. 2267150

US pat. nr. 3415758

Andre publikationer. Chemical Abstract bind 79 (1973)
nr. 96979f

(57) Sammendrag

1608-81

Mikrokapsler fremstilles i en flydende bærer, idet det er muligt at mikroindkapsle såvel vandopløselige som vandupløselige stoffer, og idet der benyttes enten ioniske eller ikke-ioniske systemer. Membranen, der omslutter mikrokapslernes kerne, dannes af en polymer valgt blandt phthalaterne og fortrinsvis dannes af hydroxypropylmethylcellulosephthalat.

DK 158568 B

Den foreliggende opfindelse angår en fremgangsmåde til fremstilling af mikrokapsler i en flydende bærer, hvilke mikrokapsler består af en kerne og en omsluttende membran og har størrelser, der kan være nogle få mikron såvel som nogle hundrede eller nogle tusinde mikron og generelt ligger i et bredt granulometrisk interval.

Den foreliggende opfindelse er baseret på det kemisk-fysiske fænomen, der kaldes koaservation eller flokkedannelse. Udtrykket flokkedannelse blev indført i den makromolekylære kemi af Kruyt og Bungenburg De Jong til beskrivelse af fase separationsfænomenet bestående af dannelse af dråber af en polymer i flydende form i stedet for i form af faste aggregater ud fra en homogen opløsning af polymeren. Denne fase separeret i form af væske og amorfe smådråber er koaservatet eller flokkulatet. Når væsken er i ligevægtstilstanden, dispergeres uopløselige eller dermed ublandbare partikler deri, og flokkulatet omslutter de nævnte partikler, idet overtrækningen fremmes af en formindskelse af systemets totale frie energi.

Tysk fremlæggeskrift nr. 1.185.155 omhandler en fremgangsmåde til mikroindkapsling med en cellulosemembran i et organisk opløsningsmiddel og med en efterfølgende indkapsling med en vandopløselig membran, men der sker ikke dannelse af en cellulosemembran i et vandigt opløsningsmiddel. Den opnåede dobbelte membran er behæftet med alvorlige begrænsninger, fordi den kun muliggør indkapsling af produkter, som er uopløselige i både vandige og organiske opløsningsmidler. Endvidere bliver cellulosederivaterne kun udskilt eller afsat i et organisk opløsningsmiddel.

Fransk offentliggørelsesskrift nr. 2.267.150 omhandler en fremgangsmåde til mikroindkapsling med en gelatinemembran, hvori carboxymethylcellulose kun anvendes som en fase-separator. Dette trykskrift giver heller ikke anvisning
5 på en membran af cellulosephthalat i vandig fase.

US patentskrift nr. 3.415.758 omhandler en fremgangsmåde til mikroindkapsling, ved hvilken en phthalatmembran benyttes i organisk fase, men indeholder ingen omtale af anvendelse af en opløsning af nævnte forbindelser i vandig fase.

10 Japansk patentskrift nr. 79-39.346, svarende til japansk offentliggjort ansøgning nr. 73-39.620, som er nævnt i Abstract 96.979 f i The Chemical Abstracts, vol. 79 (1973), side 324, omhandler ganske vist en fremgangsmåde til mikroindkapsling med hydroxypropylmethylcellulosephthalat, men
15 kun i organiske opløsningsmidler, og i beskrivelsen er det endvidere anført, at "dette materiale var ikke egnet til overtrækning ved hjælp af faseseparation som følge af dets opløselighedsproblem", og dette er en klar påvisning af, at tidligere kendte publikationer anså det for umuligt at be-
20 nytte en membran af cellulosephthalat i vandig fase.

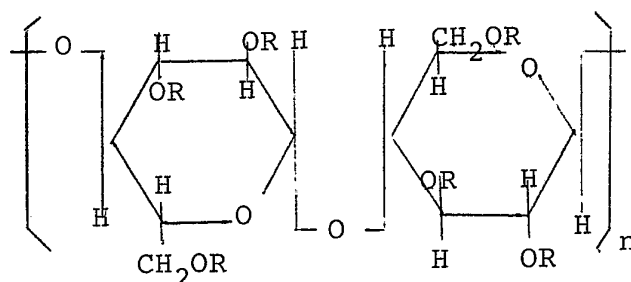
Den foreliggende opfindelse adskiller sig fra de kendte systemer til fremstilling af mikrokapsler, fordi der benyttes en mikroindkapslingsbærer, der ikke er omhandlet i nævnte trykskrifter. Med fremgangsmåden ifølge opfindelsen er det
25 muligt at mikroindkapsle vanduopløselige stoffer under anvendelse af ioniske såvel som ikke-ioniske systemer.

Det har nu overraskende vist sig, at alle cellulosephthalater kan anvendes i et vandigt opløsningsmiddel til dannelse af en mikroindkapslingsmembran, fordi det er muligt at opnå en
30 saltdannelse af den frie carboxybenzoylgruppe med et egnet salt til opnåelse af faseseparation.

Fremgangsmåden til fremstilling af mikrokapsler i en flyden-
de bærer omfatter følgende trin:

- (1) opløsning af den membrandannende cellulosepolymer i
et opløsningsmiddel, som er mikroindkapslingsbæreren,
- 5 (2) tilsætning af det til mikroindkapsling bestemte mate-
riale til nævnte opløsning,
- (3) dannelse af flokkulat ved tilsætning af et dertil eg-
net salt, der er i stand til at forårsage fasesepara-
tion, og/eller ved modificering af en passende kemisk-
10 fysisk variabel for systemet, såsom pH-værdien eller
temperaturen, der formindsker polymerens opløselighed
i bæreren,
- (4) afsætning af flokkulatet under dannelse af et kontinu-
ert polymerovertræk omkring kernerne af det til ind-
15 kapsling bestemte stof eller materiale,
- (5) størkning af polymeren og
- (6) eventuelle efterfølgende behandlinger,

og fremgangsmåden ifølge opfindelsen er ejendommelig ved,
at den membrandannende cellulosepolymer har følgende kemiske
20 formel:



hvor R er valgt blandt et hydrogenatom, en methyl-, hydroxy-
propyl-, 2-(2-carboxybenzoyl)propyl-, acetyl- og carbobenzoyl-
gruppe, idet carbobenzoylgruppen altid er til stede, og at

polymeren er opløselig i en vandig opløsning ved pH 5,0 - 5,5.

Mikroindkapslingprocessen ifølge opfindelsen udføres i en passende beholder under kontinuert omrøring og består kort fortalt i udfældning eller afsætning af et materiale, der er
5 egnet til dannelse af en væg rundt om partiklerne, der danner mikrokapslernes kerne. På grund af den dispergerede fases viskositet og volumenforhold kan den membrandannende polymer udfældes omkring partiklerne af det stof, der er dispergeret i bæreren, og når den først er påført, kan den forblive i en
10 sådan tilstand uanset omrøringen af systemet. Det udfældede eller afsatte materiale bygger hurtigt op til en maksimal tykkelse, der kan varieres ved ændring af forholdet mellem polymeren og det stof eller materiale, som skal overtrækkes, omrøringsgraden og omrøringstypen, og dette kan ske i over-
15 ensstemmelse med den beskyttelsesgrad, man ønsker at opnå.

Mikrokapslerne kan underkastes en supplerende behandling med henblik på hærkning af den polymere membran, hvilket kan bevirke en forbedring af stabilitet og uigennemtrængelighed til kernen med hensyn til de ydre omgivelser foruden
20 andre fordele. Hærkningen kan opnås ved tilsætning af ikke-opløsningsmidler for membranen eller stoffer, der reagerer med membranen under eller uden tilstedeværelse af katalysatorer, dehydratiserende stoffer, eller også ved at variere fremstillingstemperaturen eller fremstillingstiden. Endelig kan opnåelse af diskrete mikrokapsler i tør form fremmes
25 ved tilsætning af passende stoffer, der fungerer som dehydratiseringsmidler eller adsorbenter for bæreren.

Membrandannende polymer

Som polymer membran benyttes fortrinsvis hydroxypropylmethyl-
30 cellulosephthalat. HPMCP er det forkortede navn for dette materiale, som af det japanske firma Shinetsu Chemical Co. forhandles i to kvaliteter, HP50 og HP 55, hvormed menes, at den pH-værdi, ved hvilken materialet opløses, er 5,0 eller 5,5.

Hydroxypropylmethylcellulosephthalat opnås ud fra hydroxypropylmethylcellulose (U.S.National Formulary, 13.udgave) ved hjælp af esterifikation med phthalsyreanhydrid.

5 En sådan polymer har god stabilitet ved temperaturer mellem -3°C og $+43^{\circ}\text{C}$, styrke i tør tilstand samt lysbestandighed, og dens fysiske egenskaber er gunstige for dens anvendelse som membran. Opløseligheden af HPMCP afhænger af pH-værdien, således som det kendes fra litteraturen og er vist i den følgende tabel vedrørende forsøg udført af ansøgeren.

10 Opløsningstiden for HPMCP-membraner ved flere pH-værdier og i form af råmateriale ved en temperatur på 37°C (25 ml pufferopløsning i "DIFFUTEST" [®]-analyseapparatet - maksimal kontroltid 120 min.):

	pH	HP 50	HP 55
15	4,5	>120 min.	>120 min.
	5,0	25 "	>120 "
	5,5	11 "	90 "
	6,0	9 "	30 "
	6,5	8 "	28 "

20 Denne egenskab samt polymerens manglende toksisitet muliggør dens anvendelse indenfor det farmaceutiske område som pH-afhængig membran med henblik på opnåelse af et i maven bestandigt overtræk, dvs. et overtræk, der er uopløseligt ved en gastrisk pH-værdi, men opløselig ved en enterisk

25 pH-værdi. Denne anvendelse nævnes kun eksempelvis og ikke som nogen begrænsning, idet HPMCP indenfor det farmaceutiske område eksempelvis kan benyttes som forsinkelsesmiddel for lægemiddeladsorption, til smagsmaskering og som beskyttelsesmembran i ydre omgivelser. Det kan også

30 anvendes til flere forskellige formål på det industrielle område.

Mikroindkapslingsbærer

Som ovenfor anført består det første mikroindkapslingstrin i opløsning af polymeren i et opløsningsmiddel. Ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen opløses polymeren i en vandig opløsning af natriumbicarbonat.

Faseseparator

Som faseseparator kan følgende stoffer eller materialer benyttes:

(a) et opløsningsmiddel, hvori polymeren er uopløselig eller i ringe grad opløselig, og som kan blandes med bæreren,

(b) et materiale, der formindsker polymerens opløselighed i bæreren,

(c) et opløsningsmiddel af den under punkt (a) anførte art, hvori et materiale, der formindsker polymerens opløselighed i bæreren, er opløst,

(d) et salt, der forårsager faseseparation af polymeren i vandig opløsning. Ikke-begrænsende eksempler herpå er natriumsulfat, ammoniumsulfat, lithiumsulfat, natriumcitrat, monobasisk natriumphosphat, natriumhexamethaphosphat.

Efterbehandling af mikrokapsler, der er forsynet med HPMCP-membran

Mikrokapslerne kan fraskilles ved filtrering af mikroindkapslingsmediet og tørres. Hvis man ønsket af opnå en mere bestandig og mere uigennemtrængelig membran, der er lettere at tørre, kan mikrokapslerne behandles med opløsninger af membranhærdende syrer. Eksempler herpå er vinsyre, citronsyre og fortyndet saltsyre.

Stoffer eller materialer, der kan mikroindkapsles

Mikroindkapsling af alle faste stoffer kan udføres, når stofferne er uopløselige i den til mikroindkapsling benyttede bærer og i de opløsningsmidler, der eventuelt benyttes ved mikroindkapslingsprocessen. Disse stoffer skal også være ikke-reaktive overfor membranen og overfor de stoffer eller materialer, der benyttes ved mikroindkapslingsprocessen.

Hjælpestoffer for mikroindkapslingsprocessen

Brugen af membranhardtende syrer er allerede nævnt i det foregående. Der skal nu nævnes anvendelsen af overfladeaktive stoffer på det indledningsvise trin i mikroindkapslingen. Det har ved forsøg vist sig, at tilsætning af ringe mængder overfladeaktive stoffer gør udfældningen eller påføringen af membranen rundt om kernerne lettere.

Eksempler på overfladeaktive stoffer er natriumlaurylsulfat, natriumdioctylsulfosuccinat, "Tween" og "Span" (handelsnavne tilhørende Atlas Chemical Industries LTD). Membranens egenskaber, såsom plasticiteten og uigennemtrængeligheden, kan blandt andet forbedres ved tilsætning af blødgørere for HPMCP. Ikke-begrænsende eksempler herpå er dibutylphthalat, triacetin og acetylerede monoglycerider.

Additiver, der kan benyttes på det afsluttende mikroindkapslingstrin, er adsorbenter eller dehydratiserende midler. Brugen af sådanne forbedrer mikrokapslernes tørring. Ikke-begrænsende eksempler herpå er "Syloid" (varemærke tilhørende W.R.Grace & Co.), "Aerosil" (varemærke tilhørende Degussa AG), "Celkate" (varemærke tilhørende Johns-Manville) og natriumsulfat. Disse stoffer kan tilsættes i enhver mængde, selv om mængden generelt ligger mellem 5% og 30% af det stof, der skal mikroindkapsles.

Gelatine-HPMCP-membran

Hvis en gelatine-opløsning ved begyndelsen af mikroindkaps-
lingsprocessen sættes til en vandig bærer, vil der under
den efterfølgende tilsætning af faseseparator opnås sam-
5 tidig flokkulering af begge polymerer, så at en udfældning
eller afsætning af en membran af gelatine og HPMCP rundt
om kernerne finder sted. Koncentrationen af gelatineopløs-
ningen såvel som forholdet mellem gelatine og HPMCP kan
variøre indenfor et bredt interval, endog hvis gelatine-
10 koncentrationen i det første tilfælde fortrinsvis ligger
mellem 5 og 20%, og forholdet mellem gelatine og HPMCP
i det andet tilfælde ligger mellem 1:2 og 2:1, idet forhol-
det generelt er 1:1.

Også i dette tilfælde kan mikrokapslernes membran under-
15 kastes en hærdningsbehandling enten ved tilsætning af for-
tyndede syrer som tidligere nævnt eller ved tilsætning af
aldehyder, såsom glutaraldehyd, eller generelt ved tilsæt-
ning af stoffer, der er i stand til at reagere med gela-
tines carboxy- eller aminogrupeer.

20 Mikroindkapslingsproces

Alle procenter og forhold heri er henholdsvis vægt% og vægt-
forhold. HPMCP opløses f.eks. i en mængde på mellem 1 og 20%,
fortrinsvis 5%, i en opløsning af natriumbicarbonat i destil-
leret vand. Det til mikroindkapsling bestemte stof eller ma-
25 teriale dispergeres derefter i denne opløsning under passende
omrøring. Forholdet mellem stoffet og HPMCP kan ligge i intervallet
mellem 0,5:1 og 100:1, selv om det generelt ligger mellem

1:1 og 20:1. Faseseparatoren tilsættes hele tiden under omrøring, og om nødvendigt varieres temperaturen og pH-værdien. HPMCP separeret i form af flydende smådråber overtrækker det stof eller materiale, der skal mikroindkapsles.

- 5 Udfældningen af flokkulatet fremmes af tilsætning af et overfladeaktivt middel. Rækkefølgen af indtil nu beskrevne operationer kan ændres i overensstemmelse med behovene derfor. Det er f.eks. muligt at dispergere det til mikroindkapsling bestemte materiale i en opløsning af faseseparatoren og derefter langsomt at tilsætte HPMCP-opløsningen. HPMCP bringes til at størkne ved blot at forlænge omrøringstiden, ved tilsætning af et overskud af faseseparator, ved afkøling eller ved hjælp af en kombination af disse faktorer.
- 10

- Membranen kan hærdes yderligere ved syrning af dispersionen. De opnåede mikrokapsler kan fraskilles ved hjælp af filtrering og tørres. Tørring kan foretages lettere ved tilsætning af vandabsorberende stoffer.
- 15

Eksempel 1

- (a) 3,800 ml destilleret eller deioniseret vand og 48 g natriumbicarbonat anbringes i et 5 liter bægerglas. Under omrøring tilsættes 200 g HPMCP af kvaliteten HP 55.
- 20

(b) 150 ml af den således opnåede opløsning anbringes i et 1000 ml bægerglas.

- (c) 2 ml natriumlaurylsulfat i en 5% vandig opløsning og derefter 112,5 g nitrofurantoin tilsættes.
- 25

(d) 150 ml af en mættet lithiumsulfatopløsning tilsættes dråbevis, hvorved der opnås faseseparation af HP 55-membranen, der udfældes rundt om nitrofurantoin-krystallerne til dannelse af mikrokapslerne.

- (e) 11 g "syloid" tilsættes. Mikrokapslerne frafiltreres og tørres.
- 30

Eksempel 2

Proceduren ifølge eksempel 1 følges til og med punkt (d), hvorefter 10% citronsyre tilsættes, indtil mediets pH-værdi er indstillet på 4,2, og omrøring fortsættes i 15 min. Derefter standses omrøringen, og der henstilles til klaring. Den ovenpå svømmende væske fjernes og erstattes med en tilsvarende mængde destilleret vand. Operationen gentages to gange, hvorefter nitrofurantoin-mikrokapslerne fraskilles ved hjælp af filtrering og tørres.

Eksempel 3

(a) 950 ml destilleret vand og 12 g natriumbicarbonat udhældes i et 2 liter bægerglas. 50 g HPMCP af kvaliteten HP 50 tilsættes under omrøring.

(b) 200 ml af den således opnåede opløsning anbringes i et 1,5 liter bægerglas og fortyndes med 200 ml destilleret vand.

(c) 0,3 ml "Tween" 80 og 150 g nitrofurantoin tilsættes.

(d) 400 ml af en mættet opløsning af lithiumsulfat tilsættes dråbevis til opnåelse af fuldstændig og kontinuerlig udfældning af polymeren rundt om nitrofurantoin-krystallerne.

(e) 15 g "syloid" tilsættes, og mikrokapslerne fraskilles ved hjælp af filtrering og tørres.

Eksempel 4

Proceduren ifølge eksempel 3 følges til og med punkt (d). Derefter tilsættes en 10% citronsyreopløsning, indtil mediets pH-værdi er indstillet på 4,0, og omrøring fortsættes i 15 min.

Omrøringen standses, og der henstilles til klaring. Den ovenpå svømmende væske fjernes og erstattes med en tilsvarende mængde destilleret vand. Operationen gentages

to gange, hvorefter nitrofurantoin-mikrokapslerne fraskilles ved hjælp af filtrering og tørres.

Eksempel 5

140 ml af HP 50-opløsningen i vand fremstilles i overensstemmelse med eksempel 3(a) og anbringes i et 400 ml bægerglas. Derefter tilsættes 1 ml af en 1% vandig opløsning af dioctylnatriumsulfosuccinat og 35 g dipyridamol. 140 g en mættet lithiumsulfatopløsning tilsættes dråbevis til opnåelse af fase separationen af polymeren, der udfældes rundt om dipyridamol-krystallerne. Mikrokapslernes membran hærdes derefter ved indstilling af mediets pH-værdi på 4,0 med vinsyre. De således opnåede mikrokapsler vaskes tre gange med vand som beskrevet i eksempel 2, hvorefter de frafiltreres og tørres.

15 Eksempel 6

I et 700 ml bægerglas anbringes i rækkefølge 100 ml af en 5% vandig opløsning af HPMCP af kvaliteten HP 55 med en pH-værdi på 7,4, 100 ml destilleret vand og 1 ml af en 1% vandig opløsning af dioctylnatriumsulfosuccinat. Derefter tilsættes 40 g "Hycantone" under omrøring, og 250 ml af en 20% vandig opløsning af natriumsulfat tildryppes langsomt. De opnåede mikrokapsler frafiltreres, blandes med 1 g "Aerosil" og tørres derefter.

De tørrede mikrokapsler suspenderes i en 20% opløsning af paraffin i cyklohexan. Omrøring foretages i 15-30 min., hvorefter der filtreres og tørres. På denne måde lukker paraffinen membranens porer, så at mikrokapslernes uigennemtrængelighed for mavesaft forbedres.

Eksempel 7

400 ml af en 2,5% vandig opløsning af HPMCP af kvaliteten HP 50 placeret i et 1200 ml bægerglas. 30 g cimetidin tilsættes, og derefter tildryppes langsomt 400 ml af en 20% vandig opløsning af natriumhexametaphosphat. De opnåede mikrokapsler frafiltreres, blandes med 1 g "Aerosil" og tørres derpå.

Eksempel 8

100 ml af en 5% opløsning af HPMCP af kvaliteten HP 50 i deioniseret vand anbringes i et 400 ml bægerglas. 50 g noscapin tilsættes, og derefter tilsættes en 40% vandig opløsning af tribasisk natriumcitrat dråbevis under omrøring. For at lette udfældningen af flokkulatet omkring noscapinkrystallerne tilsættes 1 ml af en 1% opløsning af natriumdioctylsulfosuccinat. De opnåede mikrokapsler frafiltreres, blandes med 2 g "Celkate" og tørres.

Eksempel 9

I et bægerglas tilsættes følgende materialer under omrøring, medens temperaturen holdes konstant på ca. 50°C:

100 ml af en 5% vandig opløsning af HPMCP af kvaliteten HP 50, fremstillet som beskrevet i eksempel 3 og opvarmet til 50°C; 50 ml af en 10% vandig opløsning af gelatine med en pH-værdi på 6,0 og en temperatur på 50°C; 150 g nitrofurantoin.

Blandingen holdes hele tiden ved 50°C og under omrøring, og 150 ml af mættet vandig opløsning af lithiumsulfat tilsættes langsomt. Den samtidige udfældning af gelatine og HPMCP opnås således rundt om nitrofurantoinpartiklerne. På dette tidspunkt kan mikrokapslerne fraskilles ved hjælp af filtrering og tørres, eller membranen kan hærdes ved tilsæt-

ning af glutaraldehyd. I dette eksempel blev blandings
pH-værdi nærmere betegnet først bragt op på 6 ved tilsæt-
ning af nogle få dråber af en 10% svovlsyreopløsning, og
derefter tilsattes 2 ml af en 25% opløsning af glutar-
aldehyd.

Efter omrøring i 12 timer vaskes mikrokapslerne tre gange
med 200 ml destilleret vand og fraskilles derefter ved
hjælp af filtrering samt tørres i et fluidiseret leje.

Eksempel 10

10 Frigørelshastigheden for den aktive bestanddel fra mikro-
kapsler med HPMCP blev bestemt ved hjælp af metoden med
roterende flaske (RMB), en smule modificeret. De fundne
data for prøverne beskrevet i eksemplerne 1, 2, 3 og 4
er anført nedenfor.

15	HP 50		HP 55	
	1	2	1	2
Frigørelse i saft				
1 ^h pH 1,5	21,5%	19,2%	27,9%	29,3%
2 ^h pH 4,5	37,1%	31,9%	42,3%	44,9%
4 ^h pH 6,9	105,1%	72,1%	84,4%	91,0%

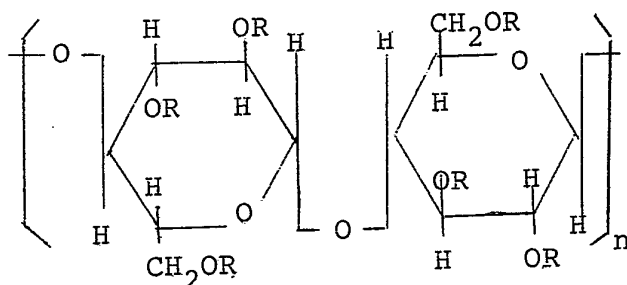
20 Med samme prøver, tid og pH-værdi for mikrokapselmembranen
blev opløsning iagttaget mikroskopisk. Efter en time ved
pH 1,5 er membranen intakt. Efter en yderligere time ved
pH 4,5 er membranen stadig intakt. Efter yderligere 2 timer
ved pH 6,9 er membranen derimod fuldstændig opløst.

P a t e n t k r a v .

1. Fremgangsmåde til fremstilling af mikrokapsler i en flyden bærer, hvilken fremgangsmåde omfatter følgende trin:

- (1) opløsning af den membrandannende cellulosepolymer i et opløsningsmiddel, som er mikroindkapslingsbæreren,
- 5 (2) tilsætning af det til mikroindkapsling bestemte materiale til nævnte opløsning,
- (3) dannelse af flokkulat ved tilsætning af et dertil egnet salt, der er i stand til at forårsage faseseparation, og/eller ved modificering af en passende kemisk-fysisk
- 10 variabel for systemet, såsom pH-værdien eller temperaturen, der formindsker polymerens opløselighed i bæreren,
- (4) afsætning af flokkulatet under dannelse af et kontinuert polymerovertræk omkring kernerne af det til indkapsling bestemte stof eller materiale,
- 15 (5) størkning af polymeren og
- (6) eventuelle efterfølgende behandlinger,

k e n d e t e g n e t ved, at den membrandannende cellulosepolymer har følgende kemiske formel:



hvor R er valgt blandt et hydrogenatom, en methyl-, hydroxypropyl-, 2-(2-carboxybenzoyl)propyl-, acetyl- og carbobenzoyl-gruppe, idet carbobenzoylgruppen altid er til stede, og at polymeren er opløst i en vandig opløsning ved pH 5,0 - 5,5

- 5 2. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at mikrokapslernes membrandannende polymer er hydroxypropyl-methylcellulosephthalat (HPMCP).
3. Fremgangsmåde ifølge krav 1 eller 2, k e n d e t e g n e t ved, at en anden polymer, såsom gelatine, er til stede i membranen.
- 10
4. Fremgangsmåde ifølge et eller flere af de foregående krav, k e n d e t e g n e t ved, at et blødgøringsmiddel er til stede i membranen.
5. Fremgangsmåde ifølge et eller flere af de foregående krav, k e n d e t e g n e t ved, at forholdet mellem materialet, der skal mikroindkapsles, og membranen ligger mellem 0,5:1 og 100:1 og fortrinsvis mellem 1:1 og 20:1.
- 15
6. Fremgangsmåde ifølge et eller flere af de foregående krav, k e n d e t e g n e t ved, at mikroindkapslingen fremmes ved tilsætning af et overfladeaktivt middel.
- 20
7. Fremgangsmåde ifølge et eller flere af de foregående krav, k e n d e t e g n e t ved, at mikrokapslernes membran behandles med et materiale, der er egnet til at hærde membranen, såsom en syre og/eller et aldehyd, såfremt også gelatine er til stede i membranen, ved en lav, sur pH-værdi.
- 25

8. Fremgangsmåde ifølge et eller flere af de foregående krav, k e n d e t e g n e t ved, at tørringen af mikrokapslerne fremmes ved tilsætning af materialer, der er egnede til absorption af vand og dehydratisering af membranen.

5

9. Fremgangsmåde ifølge et eller flere af de foregående krav, k e n d e t e g n e t ved, at mikrokapslernes membran gøres uigennemtrængelig ved hjælp af en behandling med voksarter.