

19



Octrooiraad
Nederland

11 194637

12 C OCTROOI

21 Aanvraag om octrooi: 9101306

51 Int.Cl.⁷
A61K9/16, C08J3/20, C08J5/16

22 Ingediend: 30.07.1991

30 Voorrang:
01.08.1990 GB 0009016885

43 Ter inzage gelegd:
02.03.1992 I.E. 1992/05

44 Openbaargemaakt:
03.06.2002 I.E. 2002/06

47 Dagtekening:
04.10.2002

45 Uitgegeven:
02.12.2002 I.E. 2002/12

73 Octrooihouder(s):
Société de Conseils de Recherches et
d'Applications Scientifiques (S.C.R.A.S.) te
Parijs, Frankrijk (FR).

72 Uitvinder(s):
Jean-Marc Ruiz te Trelaze (FR)

74 Gemachtigde:
Mr. G.L. Kooy c.s. te 2514 BB Den Haag.

54 Werkwijze voor het vervaardigen van deeltjes, bedoeld voor het over een verloop van tijd afgeven van een effectieve hoeveelheid actief bestanddeel.

Werkwijze voor het vervaardigen van deeltjes, bedoeld voor het over een verloop van tijd afgeven van een effectieve hoeveelheid actief bestanddeel

- De uitvinding heeft betrekking op een werkwijze voor het vervaardigen van deeltjes, bedoeld voor het over een verloop van tijd afgeven van een effectieve hoeveelheid actief bestanddeel, welke deeltjes één of meer actieve bestanddelen, gemengd met een bioresorbeerbaar en/of bioafbreekbaar polymeer of copolymeer bevatten, waarbij men in een eerste fase de deeltjes langs in de techniek welbekende wegen vervaardigt door de componenten te mengen, het resulterende mengsel te tableteren en/of te extruderen en daarna fijn te maken tot het gewenste afmetingentraject voor de deeltjes is bereikt.
- 10 Een dergelijke werkwijze is algemeen bekend voor het bereiden van microbolletjes als farmaceutische preparaten voor de aanhoudende afgifte van één of meer actieve bestanddelen. In deze beschrijving wordt de uitdrukking "actief bestanddeel" gebruikt voor het aanduiden van elke therapeutische actieve stof of mengsel, dat aan mens of dier zou kunnen worden toegediend voor diagnose, genezing, verlichting, behandeling of voorkoming van ziekte.
- 15 Microbolletjes zijn microdeeltjes, die in het algemeen worden gevormd onder gebruik van oplosmiddelen bij het mengen van het bioresorbeerbare en/of bioafbreekbare polymeer of copolymeer met het actieve bestanddeel. De daaropvolgende extrusie, dan wel tableteren gevolgd door malen, houdt de vorming in van een onregelmatig buitenoppervlak met een niet sferoïdevorm en de aanwezigheid van actief bestanddeel op het buitenoppervlak. De onregelmatigheid van dit oppervlak laat niet toe het barsteffect nauwkeurig te controleren. Daar er bovendien bij de eerste trap oplosmiddel is gebruikt, is volledige verwijdering hiervan nagenoeg onmogelijk.
- Gevonden werd nu een werkwijze die de bovengenoemde nadelen vermijdt.
- De uitvinding heeft derhalve betrekking op de in de aanhef omschreven werkwijze, met het kenmerk, dat men in de eerste fase de componenten in droge toestand mengt en vervolgens in een tweede fase de bij de eerste fase verkregen deeltjes omvormt tot bolvormige microkogels met een glad oppervlak door ze onder roeren te suspenderen in een gel met een viscositeit bij 60°C van hetzij 40–500 mPa.s als de gel hydrofiel is, hetzij 3.000–12.5000 mPa.s als de gel hydrofoob is, en de gel bij een temperatuur die gelegen is tussen de glastemperatuur van het polymeer of copolymeer en de smeltemperatuur of afbraaktemperatuur daarvan zodanig te verhitten dat de deeltjes verweken, en daarna de gel koelt en de verkregen microkogels
- 30 affiltreert.
- In tegenstelling met het uit de stand van de techniek over de bereiding van microbolletjes bekende worden volgens de onderhavige uitvinding in de eerste fase de deeltjes op een droge wijze vervaardigd zonder gebruik van enig oplosmiddel. Het vaste preparaat, dat wordt verkregen door menging van actief bestanddeel en polymeer langs droge weg, wordt volgens in de farmaceutische techniek welbekende methoden van tableteren of extruderen vervaardigd. De verdeling van het actieve bestanddeel over het polymeer is ongeveer hetzelfde als bij de boven gedefinieerde microbolletjes. Na malen en zeven worden de deeltjes onder krachtig roeren in een gel gesuspenderd, waarna het mengsel overeenkomstig de gebruikte bestanddelen met nauwkeurige regeling van temperatuur en tijd wordt verhit. De gesuspendeerde deeltjes verweken en gaan vanwege oppervlaktespanning bolvormig worden indien de gelviscositeit voldoende is, welke viscositeit zodanig moet zijn, dat agglomeratie wordt vermeden. Deze bewerking wordt "bolvorming" genoemd. Als de bolvorming bereikt is wordt de suspensie zeer snel gekoeld (door dompeling) en wordt de gel gedissocieerd door toevoeging van een wassende stof, die geen oplosmiddel voor het polymeer of oplosmiddel voor het actieve bestanddeel is. De gladde structuur van het oppervlak van de microkogels zorgt ervoor, dat de wassende stof niet wordt vastgehouden.
- 45 Opgemerkt zij nog dat in een artikel van E. Mathiowitz e.a. in *Journal of Controlled Release* 5, 13–22 (1987) wordt ingegaan op het toepassen van microbolletjes als drager van een actief bestanddeel. Als dragermateriaal wordt een betrekkelijk laag smeltend polymeer gekozen dat bioafbreekbaar is; in het uitvoeringsvoorbeeld is sprake van een copolyanhydride met een smeltpunt van 76°C. Ter bereiding van de microbolletjes wordt allereerst het actieve bestanddeel gemengd met het gesmolten copolyanhydride bij een
- 50 temperatuur van 81°C. Vervolgens wordt het verkregen mengsel gesuspenderd in een verdunningsmiddel waarin noch het copolyanhydride noch het actieve bestanddeel oplosbaar is. Voorbeelden van zulke verdunningsmiddelen zijn siliconenolie en olijfolie. De grootte van de te verkrijgen microbolletjes is afhankelijk van de snelheid waarmee de suspensie wordt geroerd. Vervolgens wordt afgekoeld en worden de verkregen microbolletjes gewassen met petroleumether. De microbolletjes hebben een glad oppervlak
- 55 waarop geen actief bestanddeel aanwezig is; de belading van de microbolletjes met werkzaam bestanddeel kan 30% zijn. In verband met de bij de werkwijze aangehouden temperatuur wijst Mathiowitz op de wenselijkheid het actief bestanddeel niet te laag te verhitten.

Bij de werkwijze volgens de uitvinding wordt daarentegen niet een temperatuur boven het smeltpunt van het toegepaste polymeer of copolymeer aangehouden, maar een temperatuur die is gelegen tussen de glastemperatuur en de smelttemperatuur of afbraaktemperatuur van het polymeer of copolymeer. Daarvan is het bij de onderhavige werkwijze niet vereist dat de toe te passen polymeren of copolymeren een laag
5 smeltpunt hebben. In tegendeel, zowel polymeren of copolymeren met een hoog dan wel laag smeltpunt als (co)polymeren zonder smeltpunt kunnen worden gebruikt.

De volgens de werkwijze van de uitvinding verkregen microkogels hebben een nagenoeg sferoïdale vorm en zijn verstoken van actief bestanddeel op de buitenbekleding. De microkogels van de uitvinding zijn bioresorbeerbare, niet irriterende farmaceutische preparaten, bestaande uit één of meer actieve bestandde-
10 len, innig gedispergeerd in een bioresorbeerbaar polymeer, dat bedoeld is voor het over een verloop van tijd afgeven van een effectieve hoeveelheid actief bestanddeel.

De microkogels laten een langdurige afgifte van actieve bestanddelen toe vanaf de plaatsen van parenterale toediening en minimaliseren de frequentie en dus het ongemak en de onaangenaamheden, die met gewone dagelijks toe te dienen injectiesamenstellingen vergezeld gaan. De microkogels van de
15 uitvinding ondergaan bioafbraak in het lichaam tot normale of nagenoeg normale metabolische producten, terwijl zij niet reactief zijn ten opzichte van lichaamsweefsels en zodanig kunnen worden uitgevoerd door regeling van het over het gewicht gemiddelde molecuulgewicht en het over het aantal gemiddelde molecuulgewicht, dat zij hydrolyse ondergaan en het actieve bestanddeel met een gewenste snelheid vanuit het depot afgeven.

20 Klassen van actieve bestanddelen, die men bij de uitvinding kan gebruiken, zijn middelen, die het centrale zenuwstelsel beïnvloeden, bijvoorbeeld narcotica, zoals morfine, narcoseantagonisten, zoals naloxon, antipsychotische middelen, zoals natriumpentobarbital en chloorpromazine, antidepressiva, zoals imipraminehydrochloride, stimulanten, zoals methylfenadaat en nikethamide, hallucinogenen, analgetica, zoals mumorfan, meperidine, en anorexigene middelen.

25 Andere klassen zijn farmacodynamische middelen, bijvoorbeeld antihypertensieve middelen, zoals reserpine, antianginale middelen, zoals papaverine, en geneesmiddelen voor de therapie van long-aandoeningen, zoals theofylline-ethyleendiaminezout. Verdere klassen zijn chemotherapeutische middelen, bijvoorbeeld antivirumiddelen, antiparasitische middelen, zoals emetinehydrochloride, antifungusmiddelen, zoals cycloheximide, antineoplastische middelen, zoals triethyleenthiofosforamide, middelen, die invloed
30 hebben op metabolische ziekten en endocriefuncties, bijvoorbeeld prostaglandinen, atherosclerosinen, zoals heparine, steroïden en biologisch verwante verbindingen, polypeptiden, zoals bacitracine, polymyxine B sulfaat, natuurlijke en synthetische hormonen, zoals progesteron, steroïde en niet steroïde anti-inflammatoire middelen, zoals hydrocortison, middelen, die invloed hebben op thrombose, zoals kristallijn trypsine, vitaminen, zoals vitamine B12, anti-epilepsiemiddelen, zoals fenobarbital, en dergelijke. Genoemde
35 geneesmiddelen zijn natuurlijk ter toelichting bedoeld en niet limitatief.

Endocrine middelen vormen een bijzonder geschikte klasse van verbindingen van de uitvinding en kunnen worden gedefinieerd als hetzij natuurlijke hormonen, hetzij synthetische geneesmiddelen, die in zekere mate werken als of antagonistisch werken tegen natuurlijke hormonen, zoals triptoreline of somatu-
40 line. Endocrine middelen zijn, maar niet uitsluitend, zowel steroïden als niet steroïden, die werken als vruchtbaarheidsregelaars, progestogenen, oestrogenen, androgenen, antiandrogenen, corticoïden, anabole middelen en anti-inflammatoire middelen.

Men kan voor de samenstelling van de microkogels elk bioafbreekbaar polymeer gebruiken. Goede voorbeelden zijn, zonder beperking:

- homopolymeren en copolymeren van ϵ -caprolacton
- 45 – gedenatureerde proteïnen
- homopolymeren en copolymeren van melkzuur en glycolzuur
- polyorthoesters
- polyanhydriden
- poly(β -hydroxyboterzuur)
- 50 – polyfosfazen
- polyalkylcyaanacrylaten
- polyacetalen
- polysacchariden, cellulosepolymeren en
- polypeptiden.

55 Als men glycolzuur of melkzuur gebruikt voor het bereiden van het polymeer is het duidelijk, dat de hydrolyseproducten van het polymeer glycolzuur of melkzuur bevatten, die normale metabolieten van het lichaam zijn. Als het polymeer uit de andere boven opgesomde verbindingen is bereid, hebben de

hydrolyseproducten een verwante eenvoudige structuur en hebben geen schadelijk of onvriendelijk effect op het lichaam.

Polymeren en copolymeren, die voor de samenstellingen van de uitvinding geschikt zijn, kunnen worden bereid volgens de werkwijzen, beschreven in de Amerikaanse octrooischriften 2.703.316 en 2.758.987 en

5 het Europese octrooischrift 0.244.114.

Bij de werkwijze volgens de uitvinding wordt het toe te passen bioresorbeerbare en/of bioafbreekbare polymeer of copolymeer bij voorkeur eerst fijngemaakt alvorens het droog wordt gemengd met het gewenste actieve bestanddeel. In dit stadium toe te voegen farmaceutisch inerte toevoegsels, die met het polymeer of copolymeer kunnen worden gemalen, zijn PVP, mannitol, carbowas, polyethyleenglycolen, glyceriden en

10 ethylcellulose.

Het droge mengen heeft bij voorkeur plaats bij een temperatuur die gelegen is boven de glastemperatuur van het toegepaste polymeer of copolymeer en beneden de smelttemperatuur of afbraaktemperatuur daarvan. Zo kan bijvoorbeeld voor een D,L-melkzuur-co-glycolzuurpolymeer (50:50) de aan te houden temperatuur 75°C zijn. Het tabletteren en/of extruderen van het resulterende mengsel geeft klassieke

15 tabletten of andere in de farmaceutische techniek welbekende vormen, die voor het fijnmaken kunnen worden gesneden in stukken van bijvoorbeeld 1 cm. Het fijnmaken kan geschieden met een ijskoude inrichting.

De in de tweede fase van de werkwijze volgens de uitvinding toe te passen gel kan hydrofoob of hydrofiel zijn. Hydrofiële gellen, zoals PVP, carboxymethylcellulose, poloxameer en water zijn geschikt voor

20 hydrofobe actieve stoffen. De gelviscositeit bedraagt bij 60°C bij voorkeur 80–200 mPa.s als hydrofiële gel wordt gebruikt en 5.000–11.000 mPa.s als hydrofobe gel wordt gebruikt en bij een voorkeursuitvoering 100 mPa.s als hydrofiële gel wordt gebruikt en 9.000 mPa.s als hydrofobe gel wordt gebruikt.

Het roeren moet tijdens het suspenderen van het actieve bestanddeel-polymeermengsel in de gel vanaf het begin van het proces worden volgehouden teneinde de deeltjes in de gel te dispergeren. Wanneer

25 bijvoorbeeld bereiding voor injectie wordt beoogd, kan het filtreren plaatshebben door een 0,45–10 µm PTFE-membraan.

Bij de werkwijze van de uitvinding worden slechts mechanische systemen gebruikt. De werkwijze van de uitvinding verschilt van automatisch verstuiven, panbekleding, bekleding in een zwevend bed, micro-inkapseling door coacervatie en microinkapseling door verdamping van oplosmiddel, welke werkwijzen geen

30 van alle tot homogene microkogels leiden.

Voor een goed verloop van de onderhavige werkwijze zijn de volgende verschillende polymeerparameters van belang:

- kristallijnheid,
- hoeveelheid en type katalysator,
- 35 – polymerisatiegraad,
- over het gewicht gemiddeld molecuulgewicht en over het aantal gemiddeld molecuulgewicht,
- het polydispersiteitsgetal, dat overeenkomt met de verhouding tussen het over het gewicht gemiddelde molecuulgewicht en het over het aantal gemiddelde molecuulgewicht en
- de glastemperatuur of T_g.

40 Deze laatste parameter is van belang voor het verweken in een gegeleerde drager. Met bovengenoemde polymeerparameters is een regeling van het afgifteprofiel van de microkogels mogelijk.

De onderlinge hoeveelheden actief bestanddeel en polymeer kunnen over een breed traject worden gevarieerd, afhankelijk van het gewenste effect. Het actieve bestanddeel is aanwezig in een hoeveelheid, die over een verloop van tijd wordt afgegeven. Dit houdt noodzakelijkerwijze een hoeveelheid actief

45 bestanddeel in, die groter is dan de gebruikelijke enkelvoudige dosis. De hoeveelheden kunnen variëren van 1% actief bestanddeel en 99% polymeer tot 99% actief bestanddeel en 1% polymeer. Verhoudingen, die goede resultaten hebben laten zien, zijn 1 deel actief bestanddeel op 10–30 delen polymeer.

De farmacokinetische resultaten, die door gebruik van microkogels volgens de uitvinding zijn verkregen, zijn ongewoon goed, vergeleken bij niet sferoïdale deeltjes. De microkogels volgens de uitvinding vertonen

50 een beperkt barsteffect vergeleken bij niet sferoïdale deeltjes en laten in een waterige fysiologische omgeving een voordelige aanhoudende afgifte van actief bestanddeel toe.

Een onderzoek met aftastingselektronenmicroscopie laat zien, dat het microkogeloppervlak homogeen is zonder niet microingekapselde kristallen van actief bestanddeel.

Het preparaat van de uitvinding kan worden samengesteld voor injectie met een spuit in subcutaan

55 cellenweefsel of spierweefsel door de microkogels in een vloeibare drager te suspenderen. Geschikte vloeibare dragers zijn water, normale natriumchlorideoplossing en oliën, zoals sesamololie, pindaolie en plantaardige olie. Toevoegsels kunnen als nodig of indien gewenst worden toegevoegd. Dit kunnen

dispergeermiddelen zijn, zoals polysorbate 80, verdikkers, zoals carboxymethylcellulose, conserveermiddelen, zoals chloorbutanol of methylparabeen of propylparabeen, en suspendeermiddelen, zoals aluminiummonostearaat. Men kan ook andere toevoegsels opnemen, zoals benzylalcohol.

De volgende voorbeelden lichten de uitvinding toe:

5

Voorbeeld I

In dit voorbeeld en ook in voorbeelden II–XIII werd een polylactide of poly(lactide-co-glycolide) met de volgende eigenschappen gebruikt:

- traject van inherente viscositeit van polymeer in chloroform (0,1% gew./vol.): 0,1–5,0 dl/g
- 10 – hoeveelheid lactide (D,L of L): 50 tot 100%
 - hoeveelheid glycolide: 0 tot 50%
 - gemiddeld molecuulgewichtstraject
- $\overline{M}_w$: 1000 – 200.000
- $\overline{M}_n$: 100 – 100.000

- 15 – traject polydispersiteitsgetal P : 2 – 10.

10 g Poly (D,L lactide-co-glycolide) 50/50 [η inh : 0,4 dl/g in chloroform (0,1% gew./vol.); T_g : 40°C met DAC (differentiële aftastingscalorimetrie)] werd fijngemaakt en gemengd met 250 mg D-Trp6 LHRH-acetaat. Het mengsel werd op een temperatuur van 75°C verweekt. Na tableteren werden de tabletten fijngemaakt. De resulterende deeltjes van 0,5–200 micron werden gesuspenderd in een carboxymethylcellulose Na-gel (10% gew./gew. in zuiver water; viscositeit: 100 mPa.s bij 60°C).

- 20 – Beheerste verhitting (20°C, 80°C, 20°C) laat een bij 80°C steeds voortgaande verweking toe van de deeltjes, die microkogels worden van PLGA 50/50, die het hormoonanaloog D-Trp6 LHRH-acetaat bevatten.

Voorbeeld II

- 25 10 g Poly (D,L lactide-co-glycolide) 50/50 [η inh : 0,8 dl/g in chloroform; T_g : 44°C met DAC] werd op soortgelijke wijze als in voorbeeld I verwerkt met 1 g D-Trp6 LHRH-acetaat.

Voorbeeld III

- 30 10 g Poly (D,L lactide-co-glycolide) 50/50 [η inh : 0,4 dl/g in chloroform; T_g : 40°C met DAC] werd op soortgelijke wijze als in voorbeeld I verwerkt met 250 mg D-Trp6 LHRH-pamoaat.

Voorbeeld IV

- 35 10 g Poly (D,L lactide-co-glycolide) 50/50 [η inh : 0,8 dl/g in chloroform; T_g : 44°C met DAC] werd op soortgelijke wijze als in voorbeeld I verwerkt met 1 g D-Trp6 LHRH-pamoaat.

Voorbeeld V

- 40 10 g Poly-L-Lactide [η inh : 1,2 dl/g in chloroform; T_g = 60°C met DAC] werd op soortgelijke wijze als in voorbeeld I verwerkt met 1,8 g Somatulineacetaat, met dien verstande dat de bij de verweking aangehouden temperatuur 85°C bedroeg.

Voorbeeld VI

- 45 10 g Poly-L-Lactide [η inh : 1,2 dl/g in chloroform; T_g : 60°C met DAC] werd op soortgelijke wijze als in voorbeeld V verwerkt met 1,8 g Somatulinepamoaat.

Voorbeeld VII

- 50 10 g Poly (D,L lactide-co-glycolide) 75/25 [η inh : 1,03 dl/g in chloroform; T_g : 55°C met DAC] werd op soortgelijke wijze als in voorbeeld I verwerkt met 1 g D-Trp6 LHRH-acetaat, met dien verstande dat de bij de verweking aangehouden temperatuur 82°C bedroeg.

Voorbeeld VIII

- 55 10 g Poly (D,L lactide-co-glycolide) 50/50 [η inh : 0,8 dl/g in chloroform; T_g : 44°C met DAC] werd op soortgelijke wijze als in voorbeeld I verwerkt met 1,4 g corticotropine (ACTH 1–39).

Voorbeeld IX

- 60 10 g Poly (D,L lactide-co-glycolide) 50/50 [η inh : 0,8 dl/g in chloroform; T_g : 44°C met DAC] werd op soortgelijke wijze als in voorbeeld I verwerkt met 250 mg gesproeidroogd D-Trp6 LHRH-acetaat.

Voorbeeld X

10 g Poly (D,L lactide-co-glycolide) 50/50 [η inh : 0,8 dl/g in chloroform; Tg : 44°C met DAC] werd op soortgelijke wijze als in voorbeeld I verwerkt met 1,8 g gesproeidroogd Somatulineacetaat.

5 *Voorbeeld XI*

10 g Poly (D,L lactide-co-glycolide) 50/50 [η inh : 0,8 dl/g in chloroform; Tg : 44°C met DAC] werd op soortgelijke wijze als in voorbeeld I verwerkt met 500 mg [D-Trp6, des Gly10] LHRH-ethylamide.

Voorbeeld XII

- 10 10 g Poly (D,L lactide-co-glycolide) 50/50 [η inh: 0,8 dl/g in chloroform; Tg : 44°C met DAC] werd op soortgelijke wijze als in voorbeeld I verwerkt met 250 mg Nafarelineacetaat.

Voorbeeld XIII

- 15 10 g Poly (D,L lactide-co-glycolide) 50/50 [η inh : 0,4 dl/g in chloroform (0,1% gew./vol.); Tg : 40°C met DAC] werd fijngemaakt en gemengd met 250 mg D-Trp6 LHRH-acetaat. Het mengsel werd op een temperatuur van 75°C verweekt. Na tabletteren werden de tabletten fijngemaakt. De resulterende deeltjes van 0,5–200 micron werden gesuspenderd in polysiloxanolie (viscositeit: 9.000 mPa.s bij 60°C). Beheerste verhitting (20°C, 80°C, 20°C) laat een bij 80°C steeds verdergaande verweking van de deeltjes toe, die microkogels worden van PLGA 50/50, die het hormoonanaloog D-Trp6 LHRH-acetaat bevatten.

20

Voorbeeld XIV

10 g Poly (ϵ -caprolacton-co-D,L lactide) 20/80 [η inh : 0,5 dl/g in chloroform; Tg : 18°C met DAC] werd op soortgelijke wijze als in voorbeeld XIII verwerkt met 250 mg D-Trp6 LHRH-acetaat, met dien verstande dat de bij verweking aangehouden temperatuur 35°C bedroeg.

25

Conclusies

1. Werkwijze voor het vervaardigen van deeltjes, bedoeld voor het over een verloop van tijd afgeven van een effectieve hoeveelheid actief bestanddeel, welke deeltjes één of meer actieve bestanddelen, gemengd met een bioresorbeerbaar en/of bioafbreekbaar polymeer of copolymeer bevatten, waarbij men in een eerste fase de deeltjes langs in de techniek welbekende wegen vervaardigt door de componenten te mengen, het resulterende mengsel te tabletteren en/of te extruderen en daarna fijn te maken tot het gewenste afmetingentraject voor de deeltjes is bereikt, met het kenmerk, dat men in de eerste fase de componenten in droge toestand mengt en vervolgens in een tweede fase de bij de eerste fase verkregen deeltjes omvormt tot bolvormige microkogels met een glad oppervlak door ze onder roeren te suspenderen in een gel met een viscositeit bij 60°C van hetzij 40–500 mPa.s als de gel hydrofiel is, hetzij 3.000–12.500 mPa.s als de gel hydrofoob is, en de gel bij een temperatuur die is gelegen tussen de glastemperatuur van het polymeer of copolymeer en de smeltemperatuur van het polymeer of copolymeer en de smeltemperatuur of afbraaktemperatuur daarvan zodanig te verhitten dat de deeltjes verweken, en daarna de gel koelt en de verkregen microkogels affiltreert.
2. Werkwijze volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat men hydrofiele gel gebruikt en de gelviscositeit bij 60°C 80–200 mPa.s bedraagt.
3. Werkwijze volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat men hydrofobe gel gebruikt en de gelviscositeit bij 60°C 5.000–11.000 mPa.s bedraagt.
4. Werkwijze volgens conclusie 2, met het kenmerk, dat men hydrofiele gel gebruikt en de viscositeit bij 60°C mPa.s bedraagt.
5. Werkwijze volgens conclusie 3, met het kenmerk, dat men hydrofobe gel gebruikt en de gelviscositeit bij 60°C 9.000 mPa.s bedraagt.