



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

⑤① Int. Cl.³: B 01 J 13/02

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein

Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

⑫ **PATENTSCHRIFT** A5

⑪

644 768

⑳ Gesuchsnummer: 8679/78

㉓ Inhaber:
Sandoz AG, Basel

㉔ Anmeldungsdatum: 15.08.1978

㉖ Priorität(en): 25.08.1977 US 827710

㉔ Patent erteilt: 31.08.1984

㉕ Patentschrift
veröffentlicht: 31.08.1984

㉗ Erfinder:
Jones Wing Fong, Parsippany/NJ (US)

⑤④ **Verfahren zur Herstellung von Mikrokugeln.**

⑤⑦ Mikroskopisch kleine Kugeln werden hergestellt, die Aktivstoffe, besonders Arzneimittel, enthalten, deren Freigabe bei Applikation mit kontrollierter Geschwindigkeit erfolgt.

Die Mikrokugeln können in zwei Formen, als Mikrokapseln und als Mikrokumpen, hergestellt werden.

Die Mikrokugeln, die aus aktivem Kernmaterial und einem Polymer bestehen, das die Freigabe des Aktivstoffes regelt, werden gebildet, indem eine Lösung des Polymers, die das Kernmaterial in gelöster oder dispergierter Form enthält, bei einer Temperatur zwischen -40 und -100°C mit einem Phasentrennungsmittel vermischt wird, in dem Polymer und Kernmaterial nicht löslich sind. Je nachdem, ob sich das Kernmaterial anfänglich in dispergiertem oder gelöstem Zustand befindet, werden Mikrokapseln oder Mikrokugeln hergestellt.

Durch Regelung der Verfahrensbedingungen können auch deren Agglomerate erhalten werden.

PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur Herstellung von Mikrokugeln, die polymeres Material und Kernmaterial enthalten, dadurch gekennzeichnet, dass man die Lösung eines Polymeren, die das Kernmaterial in gelöstem oder dispergiertem Zustand enthält, bei einer Temperatur zwischen -40 und -100°C mit einem Phasentrennungsmittel vermischt.

2. Verfahren nach Anspruch 1 zur Herstellung von Mikrokugeln, ausgebildet als Mikrokapseln, dadurch gekennzeichnet, dass man die Lösung eines Polymeren, die das Kernmaterial in Mikropartikelform dispergiert enthält, bei einer Temperatur zwischen -40 und -100°C mit einem Phasentrennungsmittel vermischt und hierbei zu Mikrokapseln gelangt, die aus einem Teilchen aus festem Kernmaterial, das von einer Kapsel aus polymerem Material umgeben ist, bestehen.

3. Verfahren nach Anspruch 1 zur Herstellung von Mikrokugeln, ausgebildet als Mikroklumpen, dadurch gekennzeichnet, dass man die Lösung eines Polymeren, die das Kernmaterial in gelöster Form enthält, bei einer Temperatur zwischen -40 und -100°C mit einem Phasentrennungsmittel vermischt und hierbei zu Mikroklumpen gelangt, die ein homogenes Gemisch aus polymerem Material und Kernmaterial enthalten.

4. Verfahren nach einem der Patentansprüche 1, 2 oder 3, in dem das verwendete Kernmaterial ein Arzneimittel ist.

5. Verfahren nach einem der Patentansprüche 1, 2 oder 3, in dem das verwendete Kernmaterial aus vorgebildeten Mikrokugeln besteht.

6. Verfahren nach einem der Patentansprüche 1, 2 oder 3, in dem das Polymere ein biologisch abbaubares Polymeres ist.

7. Verfahren nach Patentanspruch 6, in dem das Polymere Polymilchsäure, Polyglykolsäure, Polyhydroxybuttersäure oder eines von deren Copolymeren ist.

8. Verfahren nach einem der Patentansprüche 1, 2 oder 3, gekennzeichnet durch ein Phasentrennungsmittel in Form mindestens eines Lösungsmittels, in dem das Polymere und das Kernmaterial nicht löslich sind.

9. Verfahren nach Patentanspruch 8, gekennzeichnet durch ein Phasentrennungsmittel in Form eines polaren Lösungsmittels.

10. Verfahren nach einem der Patentansprüche 1, 2 oder 3 zur Herstellung von Mikrokugeln, ausgebildet als Mikrokugelaggregate, dadurch gekennzeichnet, dass als Phasentrennungsmittel ein polares Phasentrennungsmittel eingesetzt wird, das ein Polyalkohol ist.

11. Verfahren nach Patentanspruch 8, gekennzeichnet durch ein Phasentrennungsmittel in Form eines Gemisches von polarem und nichtpolarem Lösungsmittel.

12. Verfahren nach den Patentansprüchen 1, 2 oder 3, in dem die Lösung mit einem Phasentrennungsmittel bei einer Temperatur zwischen -50 und -70°C vermischt wird.

13. Mikrokugeln, hergestellt nach dem Verfahren gemäss einem der Ansprüche 1 bis 12.

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Mikrokugeln, die ein polymeres Material und ein insbesondere festes Kernmaterial enthalten durch Phasentrennung gemäss den Ansprüchen 1–12 und die so hergestellten Mikrokugeln.

Unter den Begriff Mikrokugeln fallen sowohl Mikrokapseln, die ein Teilchen aus Kernmaterial enthalten, das mit ei-

ner Aussenschicht aus polymerem Material bedeckt ist, als auch Mikroklumpen, die aus homogenen Gemischen eines Kernmaterials und eines Polymeren bestehen. Der Begriff Mikrokugel umfasst zudem nicht nur Mikrokapseln und Mikroklumpen, sondern auch die nahezu kugelförmigen Agglomerate, die aus mehreren Mikrokapseln oder Mikroklumpen bestehen. Mikrokugeln haben in der Regel einen Durchmesser von 1 bis 500, meistens von 20 bis 200 μ .

Es ist bekannt, Mikrokapseln durch Phasentrennung herzustellen, wobei das Kernmaterial einer gewünschten Teilchengrösse in einer kontinuierlichen Phase, die eine Lösung eines polymeren Überzugsmaterials enthält, dispergiert und das polymere Material durch allmähliches Präzipitieren des Polymeren auf das Kernmaterial gebracht wird, z. B. durch zufügen eines anderen Polymeren, das sich mit dem ersten nicht verträgt oder durch Zufügen eines Lösungsmittels, in dem das polymere Material nicht löslich ist, oder durch Abkühlen einer heissen Lösung bis auf Zimmertemperatur. Solche Verfahren führen gewöhnlich jedoch zu einer unkontrollierbaren Vereinigung der Kapseln und nicht zu separaten Mikrokugeln aus polymerem und Kernmaterial, obwohl die Phasentrennung an sich für ein breites Spektrum von Anwendungsmöglichkeiten geeignet ist.

Es wurde nun gefunden, dass diese Probleme gelöst werden können, indem die Phasentrennung bei niedrigen Temperaturen, und zwar zwischen -40 und -100°C , ausgeführt wird.

Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung von Mikrokugeln, die polymeres und Kernmaterial enthalten, gekennzeichnet durch den Verfahrensschritt, in dem eine Lösung eines Polymeren, die das Kernmaterial in gelöstem oder dispergiertem Zustand enthält, bei einer Temperatur zwischen -40 und -100°C mit einem Phasentrennungsmittel vermischt wird.

Zur Herstellung der Mikrokapseln wird in einem Lösungsmittel, in dem das Kernmaterial unlöslich ist, das Polymer gelöst, in die Polymerlösung das Kernmaterial in Mikropartikelform dispergiert und bei Temperaturen zwischen -40 und -100°C ein Phasentrennungsmittel zugefügt, wodurch das Polymer präzipitiert und die Partikel des Kernmaterials überzogen werden.

Zur Herstellung von Mikroklumpen werden Polymer und Kernmaterial beide in einem Lösungsmittel gelöst, wonach bei Temperaturen zwischen -40 und -100°C ein Phasentrennungsmittel zugefügt wird, wodurch Teilchen präzipitieren, die aus einem homogenen Gemisch eines polymeren und eines Kernmaterials bestehen.

Wann die Temperatur des Systems auf -40 bis -100°C gebracht wird, ist nicht kritisch, solange nur die Phasentrennung innerhalb dieses Temperaturbereiches stattfindet.

Das Kernmaterial der Mikrokugel kann aus Wirkstoffen für die Landwirtschaft, z. B. aus Insektiziden, Fungiziden, Herbiziden, Stoffen zur Bekämpfung von Nagetieren, Pestiziden, Düngemitteln, Virusteilchen zum Ernteschutz oder kosmetischen Wirkstoffen, z. B. aus Deodorantien, Duftstoffen, oder aus Nahrungszusatzmitteln, z. B. aus Geschmacksstoffen, Ölen, Fetten, oder aus pharmazeutischen Wirkstoffen, z. B. Arzneimitteln, bestehen. Mikrokugeln, die Arzneimittel als Kernmaterial enthalten, sind als pharmazeutische Formen mit verzögerter Abgabe des Wirkstoffes bei oraler und parenteraler Verabreichung geeignet.

Unter «Phasentrennungsmittel» wird nicht nur ein Lösungsmittel verstanden, in dem Polymer und Kernmaterial nicht löslich sind, sondern auch ein polymeres Material, das mit dem Überzugspolymer und mit dem Kernmaterial unverträglich ist. Das Phasentrennungsmittel ist vorzugsweise die Lösungsmittelform.

Das erfindungsgemäss bevorzugte Verfahren zur Herstellung von Mikrokapseln basiert auf Polymerphasentrennung. Wenn an eine Polymerlösung, in der beispielsweise feste Arzneimittelteilchen dispergiert sind, ein Phasentrennungsmittel zugefügt wird, trennt sich das Polymer zuerst ab als flüssige Phase und präzipitiert danach auf die dispergierten Arzneimittelteilchen. Sofern das Phasentrennungsmittel die erste Bedeutung hat und ein Lösungsmittel ist, lässt eine weitere Zufügung des Phasentrennungsmittels den Überzug als eine Kapselwand, die das ganze Arzneimittel umgibt, aushärten. Im Fall, dass das Phasentrennungsmittel die zweite Bedeutung hat und aus polymerem Material besteht, muss gleichzeitig oder anschließend ebenfalls ein Lösungsmittel zugefügt werden, welches die Oberfläche der Mikrokugeln härtet, wodurch eine Zusammenballung vermieden wird. Durch Anpassen der Verfahrensbedingungen können die überzogenen Arzneimittelteilchen in kontrollierter Weise entweder als separate Kapseln oder als grössere Agglomerate ausfallen. Unerwünschte massive Vereinigung tritt auf, wenn Adhäsion und Zusammenkleben der Kapseln unkontrolliert und schlagartig verlaufen. Das Verfahren bei niedriger Temperatur lässt die Mikrokugeln genügend fest werden und verhindert dadurch unerwünschtes Zusammenballen.

Das erfindungsgemäss bevorzugte Verfahren zur Herstellung von Mikroklumpen basiert ebenfalls auf Phasentrennung. Wenn einer homogenen Lösung eines Polymers und beispielsweise eines Arzneimittels ein Phasentrennungsmittel zugefügt wird, werden diese ausgeschieden und bilden homogene Mikroklumpen. Abhängig von den Verfahrensbedingungen werden sie in kontrollierter Weise als separate Kügelchen oder als Agglomerate ausgeschieden.

Im Zusammenhang mit der Verwendungsart des Produktes werden manchmal zusammengeballte Mikrokugeln, die grösser als die separaten Mikrokugeln sind, bevorzugt. Bei einem Arzneimittel, das für parenterale Verabreichung geeignet ist und den Aktivstoff mit kontrollierter Geschwindigkeit freigeben kann, sollen die Mikrokugeln so gross sein, dass die Freigabe während einer gewissen Zeitspanne gewährleistet ist und sie trotzdem eine Injektionsnadel passieren können. In solchem Fall ist die bevorzugte Grösse etwa 150 μ für eine Nr. 20 Standardnadel.

Für andere Verwendungsmöglichkeiten kann die Agglomeration so kontrolliert durchgeführt werden, dass Mikrokugeln grösser oder kleiner als 150 μ gebildet werden.

Der Temperaturbereich für das erfindungsgemässe Verfahren liegt zwischen -40 und -100°C , vorzugsweise zwischen -40 und -75°C , besonders zwischen -50 und -70°C . Die oberste Grenze wird durch das Bestreben bestimmt, eine massive Agglomeration zu vermeiden. Im allgemeinen besteht bei niedrigeren Temperaturen ein grösserer Spielraum, ohne dass eine unerwünschte Agglomeration stattfindet. Die unterste Temperaturgrenze wird durch den Gefrierpunkt der Lösungsmittel oder des Lösungsmittelgemisches bestimmt.

Beim erfindungsgemässen Verfahren können zur Herstellung der Mikrokugeln sowohl natürliche als auch synthetische Polymere verwendet werden. Brauchbare Polymere sind z. B. Cellulosepolymere, Polyvinylacetat, Polyvinylalkohol, Polyvinylchlorid, natürliches und synthetisches Gummi, Polyacrylate und Polystyrol. Wenn die Mikrokugeln der Erfindung für Injektionszwecke bestimmt werden, können biologisch abbaubare Polymere, wie Milchsäurepolymere, Polyglykolsäure, Polyhydroxybuttersäure und deren Copolymere verwendet werden. Das Polymer soll sich mit dem Kernmaterial vertragen können.

Zweifach verkapselte Mikrokapseln können gemäss der erfindungsgemässen Phasentrennungsmethode bei niedriger Temperatur hergestellt werden, wenn vorgebildete Mikro-

kapseln oder Mikroklumpen, in einer Polymerlösung dispergiert, als Kernmaterial verwendet werden. In manchen Fällen ist es erforderlich, vor der Zugabe der vorgebildeten Mikrokugeln die Polymerlösung auf -40 bis -100°C abzukühlen, ansonsten die Mikrokugeln in der Polymerlösung gelöst werden. Wenn die anfängliche Freigabegeschwindigkeit gedrosselt und die Freigabedauer verlängert werden muss, ist die zweifache Verkapselung eine nützliche Methode, da eine zusätzliche Polymerschicht die Freigabe hemmt. Diese Methode kann sogar mehrere Male angewendet und damit eine mehrfache Verkapselung erreicht werden.

Die mehrfache Verkapselung kann auf verschiedenartige vorgebildete Mikrokugeln mit oder ohne ein oder mehrere beispielsweise Arzneimittel in Partikelform angewendet werden. Zum Beispiel können zwei oder mehrere Arzneimittel separat mikroverkapselt werden, da sie einander nicht vertragen oder eine Verkapselungsmethode für die kombinierten Arzneimittel fehlt. Die vorgebildeten Mikrokapseln können vermischt und nachher als Kernmaterial für eine weitere Verkapselung eingesetzt werden. Dabei können Mikrokapseln entstehen, deren verschiedene Aktivstoffe sich in verschiedenen Kapselabteilen befinden. Über ein physikalisches Gemisch bieten solche aufgeteilten Mikrokapseln den Vorteil, dass eine Entmischung bei Lagerung verhindert wird.

Eine andere Verwendungsmöglichkeit der aufgeteilten Mikrokapseln ist die getrennte Aufbewahrung durch Verkapselung von Reaktionskomponenten und deren Reaktion auf Abruf, beispielsweise durch Ausüben von Druck oder durch Zerreißen, durch Ablauf von Zeit, durch Befeuchten, Belüften, Belichten, Erwärmen oder andere Auslöser.

Zur Herstellung von Mikrokapseln wird das Polymer, jedoch nicht das dispergierte Kernmaterial, das z. B. aus Arzneimittelteilchen besteht, gelöst. Diese Bedingung ist leichter bei niedriger Temperatur zu erfüllen wegen der dann geringeren Löslichkeit. Zur Herstellung von homogenen Mikroklumpen müssen bei der sehr niedrigen Temperatur sowohl das Polymer als auch das Arzneimittel in dem Lösungsmittel gelöst werden. Für die beiden bevorzugten Arzneimittelformen ausgebildet als Mikrokapseln und Mikroklumpen wird insbesondere ein Lösungsmittel verlangt, das relativ flüchtig ist, nicht mit Polymer und Arzneimittel reagiert, einen Gefrierpunkt hat, der unter der Verfahrenstemperatur liegt und bei der Verfahrenstemperatur noch mit dem Lösungsmittel, das für die Präzipitation verwendet wird, mischbar ist. Beim Verfahren können auch Lösungsmittelgemische verwendet werden, wenn es darum geht, den Gefrierpunkt zu erniedrigen, damit die niedrigen Verfahrenstemperaturen noch im flüssigen Zustand erreicht werden können. Ein anderes Beispiel ist, wenn sich das zu verkapselnde Arzneimittel einigermassen in dem Polymerlösungsmittel löst. In dem Fall kann ein zweites Lösungsmittel in solchen Mengen zugefügt werden, dass damit die Löslichkeit des Arzneimittels minimiert wird, ohne jedoch die Löslichkeit des Polymers zu beeinflussen. Andererseits kann ein Lösungsmittelgemisch verwendet werden, wenn Mikroklumpen hergestellt werden müssen und kein Lösungsmittel gefunden werden kann, das sowohl das Arzneimittel als auch das Polymer löst.

Wenn das Polymer ein biologisch abbaubares Polymer ist, wie z. B. Polymilchsäure, Polyglykolsäure und deren Copolymere, lassen sich Lösungsmittel, wie Toluol, Xylol, Chloroform, Methylendichlorid, Aceton, Äthylacetat, Tetrahydrofuran, Dioxan, Hexafluorisopropanol und deren Gemische verwenden.

Für die Herstellung von sowohl Mikrokapseln als auch Mikroklumpen wird für die Phasentrennung und für die nachfolgende Aushärtung ein Lösungsmittel benötigt, in dem das Polymer und das Kernmaterial, insbesondere ein

Arzneimittel, jedenfalls bei der Verfahrenstemperatur beide unlöslich sind.

Im weiteren soll dieses Phasentrennungsmittel bevorzugt entweder relativ flüchtig oder leicht durch Waschen mit einem anderen flüchtigen, für die Phasentrennung geeigneten Lösungsmittel entfernbar sein, einen Gefrierpunkt unter der Verfahrenstemperatur haben und bei dieser Temperatur mit dem Polymerlösungsmittel mischbar sein.

Das betreffende Phasentrennungsmittel kann non-polar sein, polare werden jedoch vorgezogen. Beispiele der non-polaren sind die Alkankohlenwasserstoffe, wie Hexan, Heptan oder Cyclohexan. Beispiele der polaren Mittel sind Wasser, Alkohole, wie Isopropanol oder Isobutylalkohol, Äther, Polyalkohole, wie 1,2-Glykole, z. B. Propylenglykol oder 1,3-Glykole, wie Trimethylenglykol, oder Triolen, wie Glycerol, oder auch Äther und Ester der Polyalkohole. Polyalkohole werden besonders bevorzugt zur Herstellung von Mikrokugelaggregaten mit grösseren Durchmessern. Auch Fluorkohlenwasserstoffe, wie Freon-11 oder Freon-113 von DuPont sind geeignet.

Als Phasentrennungsmittel können ebenfalls Lösungsmittelgemische verwendet werden, beispielsweise wenn der Gefrierpunkt eines Lösungsmittels erniedrigt werden muss, damit bei sehr niedriger Temperatur gearbeitet werden kann, oder wenn das Arzneimittel im Phasentrennungsmittel für das Polymer eine gewisse Löslichkeit aufweist. So kann z. B. das non-polare Heptan zugefügt werden, um die Löslichkeit eines Arzneimittels in Isopropanol zu vermindern. Dem Phasentrennungsmittel kann eine Komponente hinzugefügt werden, die die Mischbarkeit von Phasentrennungsmitteln und Polymerlösungsmitteln gewährleistet.

Ein Phasentrennungsmittel in Form eines Polymers, das sich nicht mit dem Überzugpolymer und dem Kernmaterial verträgt, soll bevorzugt mit dem Lösungsmittel dieser beiden Komponenten mischbar sein. Vorzugsweise ist das polymere Phasentrennungsmittel auch mit dem Lösungsmittel mischbar, das für die Härtung verwendet wird, wodurch Spuren des polymeren Phasentrennungsmittels aus den Mikrokugeln entfernt werden können.

Verwendbare polymere Phasentrennungsmittel sind u. a. Polybutadien und Polydimethylsiloxan.

Beispiel 1

1,0 g Poly-DL-Milchsäure, die im Hexafluorisopropanol bei 25 °C eine intrinsike Viskosität von 2,32 aufweist, wird in 50 ml Toluol gelöst und in einem Bad aus Isopropanol und fester Kohlensäure bis auf -65 °C gekühlt. Unter Rühren (160 U./min) wird 0,5 g mikroverfeinertes Mellerilpamoat [Salz der Methylen-bis(2-hydroxynaphthoesäure-3)] (Thiolidazin, Sandoz) in der polymeren Lösung dispergiert. 150 ml Isopropanol werden an die Dispersion zugetropft, wobei die ersten 50 ml in einer Stunde und die restlichen 100 ml in einer halben Stunde zugefügt werden. Das Kühlbad wird entfernt. Die gebildeten Mikrokapseln präzipitieren und die überstehende Flüssigkeit wird dekantiert. Der Rückstand wird zweimal mit Heptan gewaschen und getrocknet. Die Ausbeute beträgt 1,15 g (77%). Mikroskopisch (210×) werden kugelförmige Mikrokapseln mit einem Durchmesser von 25–50 µm wahrgenommen.

Beispiel 2

Das Verfahren gemäss Beispiel 1 wird wiederholt, wobei statt Isopropanol 150 ml Isobutylalkohol (2-Methyl-1-propanol) als Phasentrennungsmittel verwendet wird. Nachher wird 50 ml Heptan in 10 Minuten zugefügt, damit die Härtung der Kapselwand erleichtert wird. Die Ausbeute beträgt 1,37 g (91%) kugelförmige Mikrokapseln mit einem Durchmesser von 20 bis 30 µm.

Beispiel 3

Das Verfahren gemäss Beispiel 1 wird wiederholt, wobei statt Isopropanol 150 ml eines Gemisches von n-Propanol und Isopropanol (50:50 v/v) zugefügt werden, über 40 Minuten für die ersten 50 ml und 35 Minuten für die restlichen 100 ml verteilt. Nachher wird 50 ml Heptan zugefügt. Die Ausbeute beträgt 1,42 g (95%) kugelförmige Mikrokapseln mit einem Durchmesser von 22 bis 40 µm.

Beispiel 4

Das Verfahren gemäss Beispiel 1 wird wiederholt, wobei statt Isopropanol 150 ml Heptan verwendet werden, der Dispersion wird unter fortwährendem Rühren Gelegenheit gegeben, sich innerhalb 4 Stunden auf Zimmertemperatur zu erwärmen. Die Ausbeute beträgt 1,22 g (81%) Mikrokapselagglomerat mit Durchmesser 50–200 µm.

Beispiel 5

Das Verfahren gemäss Beispiel 1 wird wiederholt, wobei statt Isopropanol 150 ml eines Gemisches von Heptan und Isopropanol (15:85 v/v) verwendet wird. Die Ausbeute beträgt 1,1 g (73%) kugelförmige Mikrokapseln mit einem Durchmesser zwischen 25 und 35 µm.

Beispiel 6

Etwas grössere Mikrokapseln werden erhalten, wenn ein Gemisch von Propylenglykol und Isopropanol als Phasentrennungsmittel verwendet wird. Eine Lösung von 1,0 g Poly-D,L-Milchsäure (mit einer intrinsiken Viskosität von 2,32 in Hexafluorisopropanol bei 25 °C) in 50 ml Toluol wird in einem Isopropanolbad, das feste Kohlensäure enthält, bis auf -50 °C gekühlt. Die Temperatur, bis auf welche gekühlt wird, ist etwas höher als die gemäss Beispiel 1, damit das Propylenglykol (Gefrierpunkt -59 °C) flüssig bleibt. Unter Rühren (160 U./min) wird 0,5 mikroverfeinertes Mellerilpamoat in der Polymerlösung dispergiert. 100 ml eines Gemisches von Propylenglykol und Isopropanol (33:67 v/v) wird zu der Dispersion getropft, wobei die ersten 50 ml in einer Stunde und die restlichen 50 ml in 20 Minuten zugefügt werden. Danach wird 50 ml Heptan in 10 Minuten zugefügt. Das Kühlbad wird entfernt. Die Mikrokapseln präzipitieren und die überstehende Flüssigkeit wird dekantiert. Das Produkt wird einmal mit einem Gemisch von Heptan und Isopropanol (1:1 v/v), zweimal mit Isopropanol und dann zweimal mit Heptan gewaschen. Nach kurzem Trocknen an der Luft wird das Produkt mikroskopisch untersucht. Es besteht aus kugelförmigen Mikrokapseln mit einem Durchmesser zwischen 50 und 150, besonders 100 bis 125 µm. Nach Trocknen im Vakuum während 4 Stunden bei 50 bis 60 °C vermindert sich der Durchmesser bis 50–75 µm und bekommen die Kapseln ein gekerbtes Aussehen. Die Ausbeute beträgt 1,16 g (77%) und enthält 14,4% Mellerilpamoat.

Beispiel 7

Eine homogene Lösung von 1,0 g Poly-D,L-Milchsäure und 0,5 g Mellerilpamoat in 50 ml eines Gemisches von Toluol und Chloroform (1:1 v/v) wird unter Rühren (160 U./min) bis auf -65 °C gekühlt. Durch die Anwesenheit von Toluol kann bis auf -65 °C gekühlt werden, wobei das Chloroform (Gefrierpunkt -65 °C) noch flüssig bleibt.

Danach wird 150 ml Isopropanol zugetropft, wobei die ersten 100 ml in 1 ½ Stunden und die restlichen 50 ml in einer halben Stunde zugefügt werden. Das Produkt wird zweimal mit Heptan gewaschen, getrocknet und gewogen. Die Ausbeute beträgt 1,4 g (93%). Mikroskopisch werden homogene Mikrokapseln von 20 bis 50 µm wahrgenommen.

Beispiel 8

Grössere Mikroklumpen werden mit einem Gemisch von Propylenglykol und Isopropanol als Phasentrennungsmittel hergestellt. Eine homogene Lösung von 1,0 g Poly-D,L-Milchsäure und 0,5 g Mellerilpamoat in 50 ml Chloroform wird unter Rühren (160 U./min) bis auf -50°C gekühlt. 100 ml eines Gemisches von Propylenglykol und Isopropanol (35:65 v/v) werden zugetropft, wobei die ersten 50 ml in 70 Minuten und die restlichen 50 ml in 20 Minuten zugefügt werden. Danach wird 50 ml Heptan in 15 Minuten zuge-

tropft. Nach Dekantieren der überstehenden Flüssigkeit wird das präzipitierte Produkt einmal mit einem Gemisch von Heptan und Isopropanol (1:1 v/v), zweimal mit Isopropanol und zweimal mit Heptan gewaschen und liefert nach Trocknen 1,44 g (96%). Mikroskopisch werden homogene Mikroklumpen von 100 bis 125 μ wahrgenommen. Das Produkt enthält 15,1% Mellerilpamoat.

Beispiel 9

Eine Lösung von 0,22 g Poly-D,L-Milchsäure in 50 ml Toluol wird bis auf -65°C in einem Isopropanolbad ge-

kühlt, das feste Kohlensäure enthält. 0,75 g Mikrokapseln mit einem Durchmesser von etwa 35 μ , die 33% Mellerilpamoat enthalten und gemäss Beispiel 1 hergestellt wurden, werden unter Rühren (160 U./min) in der Polymerlösung dispergiert. 150 ml Isopropanol werden zu der Dispersion getropft. Im weiteren wird verfahren wie im Beispiel 1 beschrieben. Die Ausbeute beträgt 0,73 g (75%). Bei genauer mikroskopischer Beobachtung ($210\times$) ist eine dünne transparente Wand sichtbar, die aus Poly-D,L-Milchsäure besteht und die jede Mikrokapsel umhüllt.

Beispiel 10

Verglichen mit dem nicht verkapselten Mellerilpamoat weist das entsprechende mikroverkapselte Mellerilpamoat eine verlangsamte Freigabe des Arzneimittels auf. Im weiteren hat auch das doppelt verkapselte Mellerilpamoat (25–40 μ) im Anfang eine deutlich verlangsamte Freigabe verglichen mit den einfachverkapselten Mikrokapseln (50–200 μ). Dass trotzdem das doppelt verkapselte Material im ganzen eine grössere Freigabegeschwindigkeit hat, findet seine Ursache in seinem geringeren Durchmesser.

% Freigabe

Stunden	Nicht verkapseltes Arzneimittel	Einfach verkapseltes Arzneimittel Beispiel 4	Doppelt verkapseltes Arzneimittel Beispiel 9
1	48	42	23
4	–	42	37
6	–	44	46
24	100	65	78
30	–	75	100
48	–	77	–
72	–	100	–

Verfahren

Ein Muster, das 4 mg Mellerilpamoat enthält, wird in eine Flasche gebracht, die 1000 ml 0,2 M Phosphatpuffer enthält, und dessen pH-Wert 7,4 ist. Das Gemisch wird unter Rühren mit 500 U./min auf 37°C gehalten. An verschiedenen Momenten werden der Flasche Proben entnommen, deren Absorption mit einem UV-Spektrophotometer bei 224 nm gemessen wird. Der Prozentsatz freigegebenen Arzneimittels wird auf die maximale Absorption bezogen, die für jede Probe gemessen wird.

Beispiel 11

Eine Lösung von 0,25 g Poly-D,L-Milchsäure in 50 ml Toluol wird in einem Isopropanolbad, das feste Kohlensäure enthält, auf -65°C gekühlt. Mikroklumpen, die gemäss Beispiel 8 hergestellt wurden und 16% Mellerilpamoat enthalten, werden unter Rühren (160 U./min) in der Polymerlösung dispergiert. Das Verfahren gemäss Beispiel 1 wird wiederholt, wobei statt Isopropanol 100 ml eines Gemisches von Heptan und Isopropanol (20:80 v/v) verwendet wird, mit anschliessender Zugabe von 50 ml Heptan. Die Ausbeute beträgt 0,89 g (89%) doppelt verkapselte Mikroklumpen von 100 bis 150 μ , die 10,8% Mellerilpamoat enthalten.

Beispiel 12

Eine Dispersion von 0,6 g Bromocriptin (Sandoz) in einer Lösung von 1,4 g Poly-D,L-Milchsäure in 55 ml Toluol wird unter Rühren (140 U./min) in einem Isopropanolbad, das fe-

ste Kohlensäure enthält, auf -70°C gekühlt. Das Verfahren gemäss Beispiel 1 wird wiederholt, wobei anstatt Isopropanol 100 ml eines Gemisches von Heptan und Isopropanol (25:75 v/v) verwendet wird, mit anschliessender Zugabe von 50 ml Heptan. Die Ausbeute beträgt 1,71 g (86%) kugelförmige Mikrokapseln von 15 bis 40 μ . Mikroskopisch wird, wenn die Mikrokapseln in Öl aufgeschwemmt und mit polarisiertem Licht bestrahlt werden, wahrgenommen, dass ihre Arzneimittelteilchen durch die Kapselwand schillern.

Beispiel 13

1,0 g Pindolol (Sandoz), in einem Mörser mit einer Keule verfeinert und in einer Lösung von 1,0 g Poly-D,L-Milchsäure in 100 ml Toluol dispergiert, wird unter Rühren (150 U./min) in einem Isopropanolbad, das feste Kohlensäure enthält, bis auf -70°C gekühlt. Das Verfahren gemäss Beispiel 1 wird wiederholt, wobei anstatt Isopropanol 50 ml eines Gemisches von Heptan und Isopropanol (5:95 v/v) verwendet wird, mit anschliessender Zugabe von 50 ml Heptan. Die Ausbeute beträgt 1,82 g (91%) kugelförmige Mikrokapseln von 50 bis 75 μ . Mikroskopisch wird, wenn die Mikrokapseln in Öl aufgeschwemmt und mit polarisiertem Licht bestrahlt werden, wahrgenommen, dass die Arzneimittelteilchen durch die Kapselwand schillern.

Beispiel 14

1,0 g Dihydroergotaminmesylat (Sandoz) in einem Mörser mit der Keule pulverisiert und in einer Lösung von 1,0 g

Poly-D,L-Milchsäure in 100 ml Toluol dispergiert, wird unter Rühren mit 140 U./min in einem Isopropanolbad, das feste Kohlensäure enthält, bis auf -70°C gekühlt. Das Verfahren gemäss Beispiel 1 wird wiederholt, wobei anstatt nur Isopropanol jetzt 100 ml Isopropanol und anschliessend 100

ml Heptan zugegeben wird. Die Ausbeute beträgt 1,98 g (99%). Mikroskopisch wird, wenn die Mikrokapseln in Öl aufgeschwemmt und mit polarisiertem Licht bestrahlt werden, wahrgenommen, dass die Arzneimittelteilchen durch die Kapselwand schillern.