

PCTWELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales BüroINTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁷ : B01J 13/00	A2	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 00/06296 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 10. Februar 2000 (10.02.00)																																
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP99/04642 (22) Internationales Anmeldedatum: 3. Juli 1999 (03.07.99) (30) Prioritätsdaten: 198 34 025.7 28. Juli 1998 (28.07.98) DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): AVENTIS RESEARCH & TECHNOLOGIES GMBH & CO. KG [DE/DE]; D-65926 Frankfurt am Main (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): RUEPPEL, Diether [DE/DE]; Karl-König-Weg 1, D-65929 Frankfurt am Main (DE). HAHN, Bernd [DE/DE]; Friedrichsfelder Ring 16, D-65597 Hünfelden (DE). SCHNELLER, Arnold [DE/DE]; Berliner Strasse 37, D-64409 Messel (DE). BERGER, Klaus [DE/DE]; Königsberger Strasse 9, D-65830 Kriftel (DE). OSAN, Frank [DE/DE]; Hattersheimer Strasse 29, D-65779 Kelkheim (DE).		(81) Bestimmungsstaaten: AU, BR, CA, CN, ID, IN, JP, KR, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Veröffentlicht <i>Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.</i>																																
(54) Title: MICROPARTICLES PRODUCED FROM CYCLIC OLEFIN COPOLYMERS AND THEIR USE FOR THE CONTROLLED RELEASE OF ACTIVE AGENTS																																		
(54) Bezeichnung: MIKROPARTIKEL HERGESTELLT AUS CYCLOOLEFINCOPOLYMEREN UND DEREN VERWENDUNG ZUR KONTROLLIERTEN WIRKSTOFFFREIGABE																																		
Wirkstofffreigabe von COC RELEASE OF ACTIVE AGENT COC <table border="1"><caption>Estimated data from the graph 'Wirkstofffreigabe von COC'</caption><thead><tr><th>Days</th><th>COC2 (%)</th><th>COC3 (%)</th><th>COC4 (%)</th></tr></thead><tbody><tr><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td></tr><tr><td>1</td><td>5</td><td>10</td><td>35</td></tr><tr><td>7</td><td>8</td><td>15</td><td>38</td></tr><tr><td>14</td><td>10</td><td>18</td><td>39</td></tr><tr><td>21</td><td>10</td><td>19</td><td>40</td></tr><tr><td>28</td><td>10</td><td>20</td><td>40</td></tr><tr><td>35</td><td>10</td><td>20</td><td>40</td></tr></tbody></table>			Days	COC2 (%)	COC3 (%)	COC4 (%)	0	0	0	0	1	5	10	35	7	8	15	38	14	10	18	39	21	10	19	40	28	10	20	40	35	10	20	40
Days	COC2 (%)	COC3 (%)	COC4 (%)																															
0	0	0	0																															
1	5	10	35																															
7	8	15	38																															
14	10	18	39																															
21	10	19	40																															
28	10	20	40																															
35	10	20	40																															
(57) Abstract																																		
The invention relates to the preparation of novel microparticles that can be obtained from at least one cyclic olefin copolymer using formulating materials, preferably diatom earth, and to the use of the microparticles for the controlled release of active agents.																																		
(57) Zusammenfassung																																		
Die vorliegende Erfindung betrifft die Bereitstellung neuartiger Mikropartikel, erhältlich aus mindestens einem Cycloolefincopolymer mit Hilfe von Formulierungstoffen, vorzugsweise Diatomeenerde, zur kontrollierten Wirkstofffreigabe.																																		

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidshan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

Beschreibung

Mikropartikel hergestellt aus Cycloolefincopolymeren und deren Verwendung zur kontrollierten Wirkstofffreigabe

5

Die vorliegende Erfindung betrifft Mikropartikel aus Cycloolefincopolymeren, ein Verfahren zur Herstellung sowie deren Verwendung zur kontrollierten Freigabe von Wirkstoffen, vorzugsweise von Agrochemikalien, gegebenenfalls unter Verwendung von Formulier- und Hilfsstoffen, vorzugsweise Diatomeenerde.

10

In der modernen agrarchemischen Technologie werden Formulierungen und Wirkstoffkombinationen immer bedeutender, deren Anwendungsform Einfluß auf die Bioverteilung und Bioverfügbarkeit nehmen.

15

Mikropartikel finden vor allem auf dem Gebiet von Depotformulierungen Anwendung, wobei der in den Mikropartikel enthaltene Wirkstoff aufgrund der Mikropartikelhülle oder -matrix, statt sofort, verzögert freigesetzt wird - sogenannte kontrollierte Wirkstofffreigabe (controlled release). Insbesondere Mikropartikel, die eine Teilchengröße im Bereich zwischen 1 -1000 µm aufweisen, erweisen sich als aussichtsreiche Formulierungen.

20

Die kontrollierte Freigabe insbesondere von Agrochemikalien über einen längeren Zeitraum hat mehrere Vorteile. Zum einen kann das mehrfache Ausbringen der Agrochemikalien auf eine einmalige Applikation reduziert werden. Zum anderen werden lokale Über- und Unterdosierungen vermieden. Ein schnelles Ausschwemmen oder der Abbau der Wirkstoffe können verhindert werden.

25

Im Stand der Technik werden Mikrosysteme aus verschiedenen Materialien und mit verschiedenen Geometrien beschrieben. Entsprechend unterschiedlich sind die Herstellungsprozeduren. Bekannt sind Mikrokapseln aus Polyethylen oder Ethylen-Copolymeren. Ethylen-Cycloolefin Copolymere werden zwar im Zusammenhang mit

30

Mikrokugeln erwähnt, nicht jedoch für die Wirkstofffreigabe sondern für Kleber und Pulverlacke (WO 97/48740). In JP 05080232 werden reine Polynorbornene zur Freigabe eines Parfums verwendet. Von Nachteil sind die hohen Verarbeitungstemperaturen der Polynorbornen-Homopolymeren.

5

Im Stand der Technik sind Druckschriften gegeben, die sich mit der Freigabe von Wirkstoffen aus Ethylen-(co)-polymeren befassen. In US 4,002,458 werden Kapseln mit Kern-Schale Geometrie beschrieben. Polyethylenhüllen werden mittels einer Düse aufgebracht. Es entstehen bis zu 2 Millimeter große Kapseln. Im Gegensatz zur Kern-Schale Geometrie ist bei der vorliegenden Erfindung der Wirkstoff in einer Polymermatrix eingebettet. Ethylen -Propylen-Copolymere werden in US 4,405,360 verwendet, nicht jedoch als Partikel sondern als plattenförmiger Spender. In US 4,299,613 werden Formkörper aus Ethylen-Vinylacetat Copolymere hergestellt; Mikropartikel werden jedoch nicht erwähnt. EP 529975 beschreibt die Verwendung von Ethylen-Vinylacetat Copolymeren in Form von Granulaten. Häufiger werden auch Polyethylenglycole genannt (US 5,441,923), die jedoch wasserlöslich sind.

10

15

Mikropartikel zur kontrollierten Wirkstofffreigabe aus Cycloolefincopolymeren sind im Stand der Technik nicht beschrieben und stellen in diesem Zusammenhang ein neuartiges Matrixmaterial dar.

20

Als vorteilhaft wird angesehen:

- Hervorragende Biokompatibilität und hohe Reinheit der Polymere als Matrixmaterial, so daß diese Werkstoffe ohne Gefährdung für Flora und Fauna als Basismaterialien für Mikropartikel einsetzbar sind.
- Der geringe Gehalt an witterungsempfindlichen Doppelbindungen bewirkt eine hohe Lagerstabilität der erfindungsgemäßen Mikropartikel.
- Die hohe Fließfähigkeit des Basismaterials sorgt für eine erleichterte Verarbeitbarkeit.

25

30

- Die Dimensionsstabilität, mechanische Festigkeit, Steifheit und Härte der Matrixmaterialien führt zu verbesserter Handhabbarkeit der erfindungsgemäßen Mikropartikel.
- Hohe Beständigkeit der Mikropartikel gegenüber Säuren, Laugen und polaren oder mäßig polaren Medien bedeuten Vorteile bei der Lagerung und bei der Handhabung.
- Die geringe Dichte des Matrixmaterials bietet Vorteile bei Transport, Lagerung und Anwendung.
- Durch die abgestufte Wärmeformbeständigkeit, die in weiten Bereichen variable Molmasse und den veränderbaren Kristallisationsgrad von Cycloolefincopolymeren kann das Eigenschaftsprofil des Matrixmaterials auf die jeweilige Anwendung hin abgestimmt werden.

Überraschenderweise zeigen Experimente, daß vorzugsweise Formulier- und Hilfsstoffe die gewünschte kontrollierte Freigabe von Wirkstoffen aus dem vorteilhaft beschriebenen Matrixmaterial bewirken.

Dies ist besonders überraschend, da die Matrixmaterialien der erfindungsgemäßen Mikropartikel als Konstruktionswerkstoffe eingesetzt werden (z.B. Topas®).

Die Aufgabe der vorliegenden Erfindung besteht daher darin, Mikropartikel aus Cycloolefincopolymeren, vorzugsweise Ethylen-Norbornen-Copolymeren, als Wirkstoffträger zur kontrollierten Freigabe von Wirkstoffen, gegebenenfalls unter Verwendung geeigneter Formulier- und Hilfsstoffe, bereitzustellen.

Die Aufgabe wird dadurch gelöst, daß Mikropartikel aus Cycloolefincopolymeren, vorzugsweise Ethylen-Norbornen-Copolymeren, erhalten werden, welche gegebenenfalls unter der Verwendung von Formulier- und Hilfsstoffen, vorzugsweise Diatomeenerde, eine kontrollierte Freigabe der Wirkstoffe ermöglichen.

Ein Gegenstand der Erfindung sind daher Mikropartikel erhältlich aus Cycloolefincopolymeren (im folgenden "COC"). Die Wirkstoffe sind in einer Polymermatrix aus mindestens einem Cycloolefincopolymer, vorzugsweise Ethylen-Norbornen-Copolymeren, eingebettet und bilden ein Konglomerat (Figur 4). Daher
5 betrifft die Erfindung ebenfalls eine solche Matrix erhältlich aus mindestens einem Cycloolefincopolymeren.

Im Sinne dieser Erfindung bedeutet Mikropartikel daher ein Formgebilde aus Matrixmaterialien obiger Polymere mit einem mittleren Durchmesser von 1 bis 1000
10 μm vorzugsweise 10-900 μm , besonders bevorzugt 50-800 μm und ganz besonders bevorzugt 100 - 600 μm . Nach- und vorstehend als erfindungsgemäße Mikropartikel bezeichnet.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist die Verwendung der erfindungsgemäßen
15 Mikropartikel als Wirkstoffträger zur kontrollierten Freigabe von Wirkstoffen. Hierzu können in die erfindungsgemäßen Mikropartikel Formulier- und Hilfsstoffe neben den Wirkstoffen eingetragen, die eine kontrollierte Wirkstofffreigabe ermöglichen. Als besonders bevorzugt ist Diatomeenerde und/oder Kieselalge anzusehen.

Entsprechend können ebenfalls Kieselgel oder dem Fachmann bekanntes
20 entsprechendes Material verwendet werden. Denkbar sind auch anorganische Stoffe entsprechender Polarität und/oder Amorphität, solche Stoffe sind ausdrücklich umfaßt. Zudem können die erwähnten Formulier- und Hilfsstoffe in Kombination mit bekannten Formulier- und Hilfsstoffen verwendet werden, wie Cellulose, Salze etc.

Prinzipiell kann auch ohne ein Formulier- und Hilfsstoff eine kontrollierte
25 Wirkstofffreigabe erhalten werden, wie aus Fig. 1 ersichtlich. Dies ist insbesondere bei Eingabe von hydrophoben Wirkstoffen in die erfindungsgemäße Mikropartikel zu erwarten.

Die kontrollierte Freigabe hydrophiler Wirkstoffe kann in einem breiten Rahmen
30 erfolgen durch Auswahl und Kombination der Matrixmaterialien aus

Cycloolefincopolymeren und zusätzlicher Verwendung von Formulier- oder Hilfsstoffe.

Als Wirkstoff wird im Rahmen dieser Erfindung jede biologisch aktive Substanz und Substanzkombination im weitesten Sinne angesehen, vorzugsweise pharmazeutische Wirkstoffe, besonders bevorzugt jedoch Agrochemikalien, die in Landwirtschaft und Gartenbau eingesetzt werden können.

Unter dem Begriff Agrochemikalie fallen Düngemittel, Herbizide, Fungizide, Insektizide und andere Pflanzenschutz- und Schädlingsbekämpfungsmittel, Vorratsschutzmittel, Pflanzenwuchs- und -hemmstoffe, Silierungs-, Konservierungsmittel sowie Bodenverbesserungsmittel. Selbst Futtermittelzusätze, Tierhygiene- und -arzneimittel oder Aroma- und Duftstoffe werden hierbei nicht ausgeschlossen.

Beispielsweise sind bekannte Wirkstoffe einsetzbar, wie sie z.B. aus Weed Research 26, 441-445 (1986) oder "The Pesticide Manual", 11th edition, The British Crop Protection Council and the Royal Soc. of Chemistry, 1997 und dort zitierter Literatur beschrieben sind. Als bekannte Herbizide, die in den erfindungsgemäßen Wirkstoffträger eingetragen werden können, sind z.B. folgende Wirkstoffe zu nennen (Anmerkung: Die Verbindungen sind entweder mit dem "common name" nach der International Organization for Standardization (ISO) oder mit dem chemischen Namen, ggf. zusammen mit einer üblichen Codenummer bezeichnet):

acetochlor; acifluorfen; aclonifen; AKH 7088, d.h. [[[1-[5-[2-Chloro-4-(trifluoromethyl)-phenoxy]-2-nitrophenyl]-2-methoxyethylidene]-amino]-oxy]-essigsäure und -essigsäuremethylester; alachlor; alloxydim; ametryn; amidosulfuron; amitrol; AMS, d.h. Ammoniumsulfamat; anilofos; asulam; atrazin; azimsulfurone (DPX-A8947); aziprotryn; barban; BAS 516 H, d.h.

5-Fluor-2-phenyl-4H-3,1-benzoxazin-4-on; benazolin; benfluralin; benfuresate; bensulfuron-methyl; bensulide; bentazone; benzofenap; benzofluor; benzoylprop-ethyl; benzthiazuron; bialaphos; bifenox; bromacil; bromobutide; bromofenoxim;

bromoxynil; bromuron; buminafos; busoxinone; butachlor; butamifos; butenachlor; buthidazole; butralin; butylate; cafenstrole (CH-900); carbetamide; cafentrazone (ICI-A0051); CDAA, d.h. 2-Chlor-N,N-di-2-propenylacetamid; CDEC, d.h.

Diethyldithiocarbaminsäure-2-chlorallylester; chlomethoxyfen; chloramben;

5 chlorazifop-butyl, chlormesulon (ICI-A0051); chlorbromuron; chlorbufam; chlorfenac;

chlorflurecol-methyl; chloridazon; chlorimuron ethyl; chlornitrofen; chlorotoluron;

chloroxuron; chlorpropham; chlorsulfuron; chlorthal-dimethyl; chlorthiamid;

cinmethylin; cinosulfuron; clethodim; clodinafop und dessen Esterderivate (z.B.

clodinafop-propargyl); clomazone; clomeprop; cloproxydim; clopyralid; cumyluron

10 (JC 940); cyanazine; cycloate; cyclosulfamuron (AC 104); cycloxydim; cycluron;

cyhalofop und dessen Esterderivate (z.B. Butylester, DEH-112); cyperquat;

cyprazine; cyprazole;

daimuron; 2,4-DB; dalapon; desmedipham; desmetryn; di-allate; dicamba;

dichlobenil; dichlorprop; diclofop und dessen Ester wie diclofop-methyl; diethatyl;

15 difenoxuron; difenzoquat; diflufenican; dimefuron; dimethachlor; dimethametryn;

dimethenamid (SAN-582H); dimethazone, clomazon; dimethipin; dimetrasulfuron,

dinitramine; dinoseb; dinoterb; diphenamid; dipropetryn; diquat; dithiopyr; diuron;

DNOC; eglinazine-ethyl; EL 77, d.h. 5-Cyano-1-(1,1-dimethylethyl)-N-methyl-1H-

pyrazole-4-carboxamid; endothal; EPTC; esprocarb; ethalfluralin; ethametsulfuron-

20 methyl; ethidimuron; ethiozin; ethofumesate; F5231, d.h.

N-[2-Chlor-4-fluor-5-[4-(3-fluorpropyl)-4,5-dihydro-5-oxo-1H-tetrazol-1-yl]-phenyl]-

ethansulfonamid; ethoxyfen und dessen Ester (z.B. Ethylester, HN-252);

etobenzanid (HW 52); fenoprop; fenoxan, fenoxaprop und fenoxaprop-P sowie

deren Ester, z.B. fenoxaprop-P-ethyl und fenoxaprop-ethyl; fenoxydim; fenuron;

25 flamprop-methyl; flazasulfuron; fluazifop und fluazifop-P und deren Ester, z.B.

fluazifop-butyl und fluazifop-P-butyl; fluchloralin; flumetsulam; flumeturon; flumiclorac

und dessen Ester (z.B. Pentylester, S-23031); flumioxazin (S-482); flumipropyn;

flupoxam (KNW-739); fluorodifen; fluoroglycofen-ethyl; flupropacil (UBIC-4243);

fluridone; flurochloridone; fluroxypyr; flurtamone; fomesafen; fosamine; furyloxyfen;

30 glufosinate; glyphosate; halosafen; halosulfuron und dessen Ester (z.B. Methylester,

NC-319); haloxyfop und dessen Ester; haloxyfop-P (= R-haloxyfop) und dessen

Ester; hexazinone; imazamethabenz-methyl; imazapyr; imazaquin und Salze wie das Ammoniumsalz; imazethamethapyr; imazethapyr; imazosulfuron; ioxynil; isocarbamid; isopropalin; isoproturon; isouron; isoxaben; isoxapyrifop; karbutilate; lactofen; lenacil; linuron; MCPA; MCPB; mecoprop; mefenacet; mefluidid; metamitron; metazachlor; methabenzthiazuron; metham; methazole; methoxyphenone; methyldymron; metabenzuron, methobenzuron; metobromuron; metolachlor; metosulam (XRD 511); metoxuron; metribuzin; metsulfuron-methyl; MH; molinate; monalide; monocarbamide dihydrogensulfate; monolinuron; monuron; MT 128, d.h.

6-Chlor-N-(3-chlor-2-propenyl)-5-methyl-N-phenyl-3-pyridazinamin; MT-5950, d.h. N-[3-Chlor-4-(1-methylethyl)-phenyl]-2-methylpentanamid; naproanilide; napropamide; naptalam; NC 310, d.h. 4-(2,4-dichlorbenzoyl)-1-methyl-5-benzyloxypyrazol; neburon; nicosulfuron; nipyracllophen; nitralin; nitrofen; nitrofluorfen; norflurazon; orbencarb; oryzalin; oxadiargyl (RP-020630); oxadiazon; oxyfluorfen; paraquat; pebulate; pendimethalin; perfluidone; phenisopham; phenmedipham; picloram; piperophos; piributicarb; pirifenop-butyl; pretilachlor; primisulfuron-methyl; procyazine; prodiamine; profluralin; proglinazine-ethyl; prometon; prometryn; propachlor; propanil; propaquizafop und dessen Ester; propazine; propham; propisochlor; propyzamide; prosulfalin; prosulfocarb; prosulfuron (CGA-152005); prynachlor; pyrazolate; pyrazon; pyrazosulfuron-ethyl; pyrazoxyfen; pyridate; pyriithiobac (KIH-2031); pyroxofof und dessen Ester (z.B. Propargylester); quinclorac; quinmerac; quinofof und dessen Esterderivate, quizalofop und quizalofop-P und deren Esterderivate z.B. quizalofop-ethyl; quizalofop-P-tefuryl und -ethyl; renriduron; rimsulfuron (DPX-E 9636); S 275, d.h. 2-[4-Chlor-2-fluor-5-(2-propynyloxy)-phenyl]-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol; secbumeton; sethoxydim; siduron; simazine; simetryn; SN 106279, d.h. 2-[[7-[2-Chlor-4-(trifluor-methyl)-phenoxy]-2-naphthalenyl]-oxy]-propansäure und -methylester; sulfentrazon (FMC-97285, F-6285); sulfazuron; sulfometuron-methyl; sulfosate (ICI-A0224); TCA; tebutam (GCP-5544); tebuthiuron; terbacil; terbucarb; terbuchlor; terbumeton; terbuthylazine; terbutryn; TFH 450, d.h. N,N-Diethyl-3-[(2-ethyl-6-methylphenyl)-

sulfonyl]-1H-1,2,4-triazol-1-carboxamid; thenylchlor (NSK-850); thiazafluron;
thiazopyr (Mon-13200); thidiazimin (SN-24085);
thifensulfuron-methyl; thiobencarb; tiocarbazil; tralkoxydim; tri-allate; triasulfuron;
triazofenamide; tribenuron-methyl; triclopyr; tridiphane; trietazine; trifluralin;
5 triflusulfuron und Ester (z.B. Methylester, DPX-66037); trimeturon; tsitodef;
vernolate; WL 110547, d.h. 5-Phenoxy-1-[3-(trifluormethyl)-phenyl]-1H-tetrazol;
UBH-509; D-489; LS 82-556; KPP-300; NC-324; NC-330; KH-218; DPX-N8189; SC-
0774; DOWCO-535; DK-8910; V-53482; PP-600; MBH-001; KIH-9201; ET-751; KIH-
6127 und KIH-2023.

10 Ein weiterer Gegenstand der Erfindung betrifft eine agrochemische
Zusammensetzung der erfindungsgemäßen Mikropartikel. Hierbei wird eine oder
mehrere Agrochemiekalien gegebenenfalls mit Formulier- und Hilfsstoffen,
vorzugsweise Diatomeenerde in die erfindungsgemäße Mikropartikel eingebracht
15 und formuliert und dient vorzugsweise zur Ausbringung in der Landwirtschaft.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung betrifft eine pharmazeutische
Zusammensetzung der erfindungsgemäßen Mikropartikel. Hierbei wird ein oder
mehrere pharmazeutische Wirkstoffe gegebenenfalls mit Formulier- und Hilfsstoffen,
20 vorzugsweise Diatomeenerde in die erfindungsgemäße Mikropartikel eingebracht
und formuliert.

Unter einer "kontrollierten Wirkstoffabgabe oder kontrollierten Wirkstofffreigabe" wird
verstanden, daß die Wirkstoffe unter Akzeptanz einer den Umständen
25 entsprechenden statistischen Abweichung nach einer bestimmten Zeit und/oder
Zeitdauer in einer für den biologischen Organismus vorteilhaften Dosis freigesetzt
werden.

Diese Definition beinhaltet auch Extreme. Zum einen die spontane Freigabe der in
der Formulierung vorliegenden Wirkstoffe innerhalb einer auf den Wert Null
30 zugehenden Zeitdauer. Zum anderen die minimal erforderliche Menge/Dosis zur

Erzielung eines Effekts über eine lange Zeitdauer bis sämtliche in der Formulierung vorliegenden Wirkstoffe freigesetzt sind.

Daher wird für die hier vorliegende Formulierung synonym von einer Depotformulierung oder Formulierung mit kontrollierter Freisetzung gesprochen.

Darüber hinaus zeigt die vorliegende Erfindung, daß eine weitere Veränderung des Freisetzungsprofils durch Auswahl geeigneter Matrixmaterialien (Beispiele 6,7,8 zur Figur 1) und/oder Zusatz polarer Formulier- und Hilfsstoffe möglich ist. Durch Zugabe von Kochsalz oder Zellulose kann die anfängliche Wirkstofffreigabe erhöht werden (Beispiel 9,10 zur Figur 2). Durch die Zugabe von Diatomeenerde wird überraschenderweise ein völlig anderes Freigabeprofil erhalten: Es wird deutlich mehr Wirkstoff über einen längeren Zeitraum abgegeben. Weitere Erhöhung der Wirkstoffabgabe erreicht man durch Verwendung spezifischer "COC"-Typen (Beispiel 11,12,13 zur Figur 3).

In einer bevorzugten Ausführungsform werden daher Matrixmaterialien für die erfindungsgemäßen Mikropartikel eingesetzt, welche vorzugsweise mindestens ein Cycloolefincopolymer, ausgewählt aus Polymeren, enthaltend 0,1 bis 99,9 Gew.-% (bezogen auf die Gesamtmasse des Cycloolefincopolymeres) polymerisierte Einheiten mindestens eines cyclischen Olefins und 0,1 bis 99,9 Gew.-% (bezogen auf die Gesamtmasse des Cycloolefincopolymers) polymerisierte Einheiten eines acyclischen Olefins enthalten.

Besonders bevorzugt enthalten die Matrixmaterialien der erfindungsgemäßen Mikropartikel Olefine mit Norbornengrundstruktur, ganz besonders bevorzugt Norbornen und Tetracyclododecen. Bevorzugt sind auch Cycloolefincopolymere, die polymerisierte Einheiten enthalten, die sich ableiten von acyclischen Olefinen mit endständigen Doppelbindungen wie alpha-Olefinen mit 2 bis 20 C-Atomen, besonders bevorzugt sind Ethylen oder Propylen. Ganz besonders bevorzugt sind Norbornen-Ethylen- und Tetracyclododecen-Ethylen-Copolymere.

Zur Ausführung der Erfindung werden die Matrixmaterialien der erfindungsgemäßen Mikropartikel durch eine heterogene oder homogene Katalyse mit metallorganischen Verbindungen hergestellt. Verwendbar sind Katalysatorsysteme basierend auf Mischkatalysatoren aus Titansalzen und Aluminiumorganylen, wie in DD-A-109 224 und DD-A-237 070 beschreiben. EP-A-156 464, EP 0 582 355 und EP 0 466 279 beschreiben die Herstellung mit Katalysatoren auf Vanadiumbasis. EP-A-283 164, EP-A-407 870, EP-A-485 893 und EP-A-503 422 beschreiben deren Herstellung mit Katalysatoren basierend auf löslichen Metallocenkomplexen. Auf die in diesen Patenten zur Herstellung von Cycloolefincopolymeren beschriebenen Herstellungsverfahren und verwendeten Katalysatorsysteme wird ausdrücklich Bezug genommen.

Die können ebenfalls mittels ringöffnende Polymerisation von Cycloolefinen und anschließende Hydrierung der so erhaltenen Produkte gemäß den japanischen Patenten JP 3-14882, JP 3-122137, JP 4-63807, JP 2-227424 und JP 2-276842 hergestellt werden. Eingeschlossen sind ebenfalls Derivate dieser cyclischen Olefine mit polaren Gruppen, wie Halogen-, Hydroxyl-, Ester-, Alkoxy-, Carboxy-, Cyano-, Amido-, Imido- oder Silylgruppen.

Für die erfindungsgemäßen Mikropartikel sind als Matrixmaterialien ebenfalls Mischungen aus Cycloolefincopolymeren und Polyolefinen geeignet. Hierfür können bevorzugt folgende Polyolefine eingesetzt werden: Homopolymere des Ethylens und Propylens und Copolymere davon; Copolymere auf der Basis von Ethylen mit linearen oder verzweigten Olefinen, wie Buten, Penten, Hexen, Hepten, Octen, Nonen, Decen, Undecen und Dodecen, Copolymere auf der Basis von Propylen mit linearen oder verzweigten Olefinen, wie Buten, Penten, Hexen, Hepten, Octen, Nonen, Decen, Undecen und Dodecen, Terpolymere aus Ethylen, Propylen und linearen oder verzweigten Olefinen, wie Buten, Penten, Hexen, Hepten, Octen, Nonen, Decen, Undecen und Dodecen.

"COC" auf der Basis von Comonomeren, wie Ethylen und 2-Norbornen sind amorphe oder teilkristalline, transparente Werkstoffe. Die Wärmeformbeständigkeiten der Cycloolefincopolymere lassen sich durch die Variation der Anteile der Comonomere in einem weiten Bereich einstellen. Als Anhaltspunkt für die Wärmeformbeständigkeit, wie sie nach ISO 75 Teil 1 und Teil 2 (entspricht DIN 53461, Deutsches Institut für Normung, Berlin, 9. Auflage, 1988, S. 198) an Spritzgußformkörpern bestimmt werden kann, läßt sich für Cycloolefincopolymere die Glasübergangstemperatur heranziehen. Die beschriebenen Cycloolefincopolymere weisen Glastemperaturen zwischen -20 und 220°C auf.

Die mittlere Molmasse der "COC" läßt sich durch Wasserstoff-Dosierung, Variation der Katalysatorkonzentration oder Variation der Temperatur in bekannter Weise steuern. Die "COC" weisen massenmittlere Molmassen M_w zwischen 1.000 und 10.000.000 g/mol auf. Bevorzugt sind massenmittlere Molmassen M_w zwischen 1.000 und 5.000.000 g/mol, besonders bevorzugt sind massenmittlere Molmassen M_w zwischen 1.000 und 1.200.000 g/mol. Die in den erfindungsgemäßen Matrixmaterialien für Mikropartikel enthaltenen Cycloolefincopolymere weisen Viskositätszahlen (VZ) zwischen 5 und 1.000 ml/g auf. Bevorzugt sind Viskositätszahlen zwischen 5 und 500 ml/g, besonders bevorzugt sind Viskositätszahlen zwischen 5 und 300 ml/g.

Die Matrixmaterialien der erfindungsgemäßen Mikropartikel sind thermoplastische Materialien. Daher lassen sie sich mit allen bekannten Verfahren zur Verarbeitung von thermoplastischen Polymeren verarbeiten. Dazu zählen unter anderem Extrudieren von Folien und Fasern, Extrusionsblasformen von Folien und Flaschen, Spritzblasformen, Spritzgießen und Kalandrieren. Die Fließfähigkeiten der Schmelzen lassen sich über die Variation der Glasstufen und der Molekulargewichte einstellen und an die Bedingungen der Verarbeitungsmethode anpassen.

"COC" lassen sich auch aus der Lösung verarbeiten. Geeignete Lösungsmittel sind aprotische unpolare Kohlenwasserstoffe wie Dekalin oder Gemische aus linearen und verzweigten Kohlenwasserstoffen.

5 Sowohl beim Extrudieren als auch beim Spritzgießen wurden bei Temperaturen von 300°C weder Zersetzungsreaktionen noch ein Viskositätsabbau gefunden.

Die Eigenschaften der Matrixmaterialien der erfindungsgemäßen Mikropartikel können sowohl intrinsisch wie auch durch die Zugabe von Hilfs- und Zusatzstoffen, wie z.B. Weichmachern verändert werden. Optimierte Mischungen können
10 beispielsweise Wachse, Öle, Tenside, Emulgatoren, Fette, Fasern, Füllstoffe und Verstärkungsmittel, Aktivkohle, poröse Stoffe, Salze, allgemein polare Stoffe, Silikate, Zeolithe, Weichmacher, Antioxidantien, UV-Absorber und Lichtschutzmittel, Acrylate, Nickelverbindungen, sterisch gehinderte Amine, Oxalsäurediamide,
15 Phosphite und Phosphonite, peroxidzerstörende Verbindungen, basische Costabilisatoren, Nukleierungsmittel, Gleitmittel, Pigmente, Farbmittel, Flammschutzmittel, Antistatika, Biostabilisatoren, optische Aufheller, Treibmittel, organische Peroxide, sowie weitere typische Kunststoffadditive und Verarbeitungshilfsmittel enthalten.

20 Zur weiteren Ausführung der Erfindung werden verschiedene Ethylen-Norbornen Copolymere zusammen mit dem Wirkstoff und Füllstoffen wie Kochsalz, Zellulose oder Diatomeenerde durch Kneten vermischt. Die Temperaturen liegen bei 100°C. Die Masse wird anschließend gemahlen. Die Teilchengröße liegt zwischen 100 µm -
25 1000 µm. Der Anteil der Formulier-, Hilfs- und Zusatzstoffe kann zwischen 5 und 50% liegen. Dadurch kann das Freigabeverhalten in der Regel zu höheren Freigaberaten beeinflusst werden. Die Konzentration des Wirkstoffes kann zwischen 1- 50% liegen. Als Pflanzenschutzmittel wird Ethoxysulfuron (3-(4,6-dimethoxypyrimidin-2-yl)-1-(2-ethoxyphenoxy-sulfonyl)-urea) verwendet, ohne daß
30 die Erfindung darauf beschränkt ist. Die Freigabe des Wirkstoffes kann in vitro

gemessen werden. Die Freigabezeiten liegen im Bereich von 10 Tagen bis ca. 4 Wochen.

Figur 1 zeigt die Wirkstofffreigabe der erfindungsgemäßen Mikropartikel gemäß
5 Beispiel 6,7 und 8.

Figur 2 zeigt die Wirkstofffreigabe der erfindungsgemäßen Mikropartikel gemäß
Beispiel 9 und 10.

10 Figur 3 zeigt die Wirkstofffreigabe der erfindungsgemäßen Mikropartikel gemäß
Beispiel 11, 12 und 13.

Figur 4 zeigt rasterelektronische Aufnahmen der Mikropartikel in (a) 200 -facher und
(b) 5000 -facher Vergrößerung.

15 Die nachfolgenden Beispiele dienen zur näheren Erläuterungen der Erfindung, ohne
dieselbe auf in den Beispielen beschriebenen Produkte und Ausführungsformen
einzuschränken.

Beispiele

“COC”, die als Matrixmaterial in der erfindungsgemäßen Mikropartikel dienen.

5 Beispiel 1

10 In einem 70dm³-Autoklav, der vorher mit Ethen gespült wurde, wurde eine 48 Gew.-%ige Lösung von Norbornen in Toluol vorgelegt. Durch mehrfaches Aufdrücken von Ethen wurde die Lösung mit Ethen gesättigt. Dem auf diese Weise vorbereitete Reaktor wurde im Gegenstrom einer toluolhaltigen Lösung von Methylaluminiumoxanlösung (10 Gew.-%ige Methylaluminiumoxanlösung der Molmasse 1300g/mol nach kryoskopischer Bestimmung) dosiert und 30 Minuten bei 70°C gerührt. Eine Lösung von insgesamt 30 mg des Metallocens Isopropylen-bis-(1-indenyl)-zirkondichlorid in toluolhaltiger Lösung wurde nach 30 minütiger Voraktivierung zugegeben.

Unter Rühren wurde eine Stunde polymerisiert, wobei der Ethylendruck von 20 bar durch Nachdosieren konstant gehalten wurde. Die Menge an Wasserstoff betrug 2000ppm.

20 Nach Ende der Reaktionszeit wurde das Polymerisationsgemisch in ein Gefäß abgelassen und sofort in 300dm³ Aceton eingetragen, 30 Minuten gerührt und das ausgefallenen Produkt anschließend filtriert. Der Filterkuchen wurde je dreimal abwechselnd mit 10%iger Salzsäure und Aceton gewaschen; der Rückstand in Aceton aufgeschlämmt und erneut filtriert. Das gereinigte Produkt wurde bei 40°C im Vakuum (0,2bar) 24 Stunden getrocknet.

25 Es wurde ein farbloses Polymer mit einer VZ von 92ml/g, einer Glasumwandlungstemperatur von 80°C und einer massenmittleren Molmasse $M_w=52300\text{g/mol}$ erhalten.

30 Dies Produkt wird im folgenden als “COC 1” bezeichnet.

Beispiel 2

Die anderen Produkte wurde durch Variation der Art des eingesetzten Metallocens, des Wasserstoffdruckes und der Norbornenmenge hergestellt.

5 Als "COC 2" wird ein Produkt mit einer VZ von 15ml/g einer Glasumwandlungstemperatur von 55°C und einer massenmitleren Molmasse von 6400g/mol bezeichnet.

Beispiel 3

10 "COC 3" ist ein teilkristalines Cycloolefincopolymer mit einer VZ von 70ml/g, einer Glasumwandlungstemperatur von -6°C, einem Schmelzpunkt von 69°C und einer massenmitleren Molmasse von 34000 g/mol.

15 Beispiel 4

37,5g "COC 1" und 12,5 g des Weißöles Ondina G 41 (Shell) wurden in die auf 100°C erwärmt Mischkammer eines Meßkneters Rheomix 600 / Rheocord 90 von Haake eingewogen. Die Probe wurde anschließend so lange (etwa 30 Minuten) geknetet, bis das Drehmoment als Funktion der Zeit konstant blieb. Das erhaltenen
20 homogene Produkt besaß eine Glasumwandlungstemperatur von 15°C. Im folgenden wird diese Mischung als "COC 4" bezeichnet.

Im folgenden wird die Herstellung von Mikropartikel aus "COC" gemäß Beispiel 1-4
25 beschrieben.

Beispiel 5

30 Zur Herstellung der Mikropartikel aus Cycloolefincopolymeren als Matrixmaterial wurde ein Meßkneter Rheomix 600 / Rheocord 90 von Haake eingesetzt. Die Ausgangskomponenten werden unter Stickstoffüberlagerung in die auf 100°C

erwärmte Mischkammer des Kneters eingefüllt. Anschließend wird die Probe bei dieser Temperatur über 15 Minuten mit 20 Umdrehungen pro Minute geknetet, so daß eine homogene Mischung entsteht. Die homogene Verteilung der Komponenten kann daran erkannt werden, daß das Drehmoment als Funktion der Zeit konstant bleibt.

Das Produkt wird anschließend aus dem Knetter entfernt, mit einer Analysenmühle gemahlen und mit Hilfe der Siebanalyse in verschiedene Größenfraktionen aufgetrennt.

Zur Herstellung größerer Mengen werden die Ausgangskomponenten in den Einfüllstutzen eines Extruders gefüllt (Leistritz GL34, Doppelschneckenextruder). Der Extruder wird bei 100°C mit 100 Umdrehungen /min betrieben. Die Ausbeute beträgt ca. 4 kg/h. Vorteilhaft ist, daß das Extrudat sehr schnell erstarrt, so daß es schnell gebrochen werden kann. Das Produkt wird anschließend gemahlen und durch Sieben in die gewünschten Fraktionen getrennt.

Beispiele 6 - 13 für die Art und Menge der verwendeten Ausgangskomponenten:

6. "COC 2": 3,43g Wirkstoff "Ethoxysulfuron"

7. "COC 3": 3,43g Wirkstoff "Ethoxysulfuron"

8. "COC 4": 3,43g Wirkstoff "Ethoxysulfuron"

9. "COC 2": 21,6g NaCl, 3,23g Wirkstoff "Ethoxysulfuron"

10. "COC 3": 22,3g Cellulosefasern FIC 200, 3,43g Wirkstoff Ethoxysulfuron

11. "COC 2": 22,3g Diatomeenerde, 3,43g Wirkstoff Ethoxysulfuron

12. "COC 3": 22,3g Diatomeenerde, 3,43g Wirkstoff Ethoxysulfuron

13. "COC 4": 22,3g Diatomeenerde, 3,43g Wirkstoff Ethoxysulfuron

- 5 Die Freigabe des Wirkstoffes wird über die UV-Absorption gemessen. Siehe Beispiele in den Figuren 1-3.

Patentansprüche

1. Mikropartikel zur kontrollierten Wirkstofffreigabe enthaltend mindestens ein Cycloolefincopolymer.
2. Mikropartikel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Cycloolefinpolymer ein Norbornen-Ethylen-Copolymer und/oder Tetracyclododecen-Ethylen-Copolymer ist.
3. Mikropartikel nach Anspruch 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Wirkstoffe in einer Matrix eingebettet sind.
4. Mikropartikel nach Anspruch 1 bis 3 mit einem mittleren Durchmesser von 1 - 1000 µm, vorzugsweise 100-600 µm.
5. Mikropartikel nach Anspruch 1 bis 4 enthaltend mindestens ein Formulier- und Hilfsstoff.
6. Mikropartikel nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß Diatomeenerde als Formulierstoff verwendet wird.
7. Mikropartikel nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß diese zusätzlich einen oder mehrere Wirkstoffe vorzugsweise Agrochemikalien oder Pharmaka enthält.
8. Mikropartikel nach einem der Ansprüche 1 bis 7 erhältlich durch Kneten und/oder Extrudieren und Mahlen.
9. Matrixmaterial zur Herstellung von Mikropartikel gemäß einer der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß dieses Matrixmaterial mindestens ein Cycloolefincopolymer enthält und ggf. Hilfs- und Zusatzstoffe.

10. Matrixmaterial nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß die massenmittlere Molmasse des Cycloolefincopolymers 1 – 10.000 kg/mol, vorzugsweise 1 bis 1200 kg/mol, beträgt.
- 5 11. Matrixmaterial nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß die Viskositätszahl des Cycloolefincopolymers 5 – 1000 ml/g, vorzugsweise 5 – 300 ml/g, beträgt.
- 10 12. Matrixmaterial nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß die Glasübergangstemperatur des Cycloolefincopolymers –20 bis 220 ° Celsius beträgt.
13. Verwendung der Mikropartikel nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 9 zur kontrollierten Freigabe von Wirkstoffen.
- 15 14. Verwendung der Mikropartikel nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 10 zur kontrollierten Freigabe von Agrochemikalien.
- 20 15. Verwendung der Mikropartikel nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 10 als pharmazeutische Zusammensetzung.
16. Verwendung der Mikropartikel nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 10 als agrochemische Zusammensetzung.

Fig. 1

Wirkstofffreigabe von COC

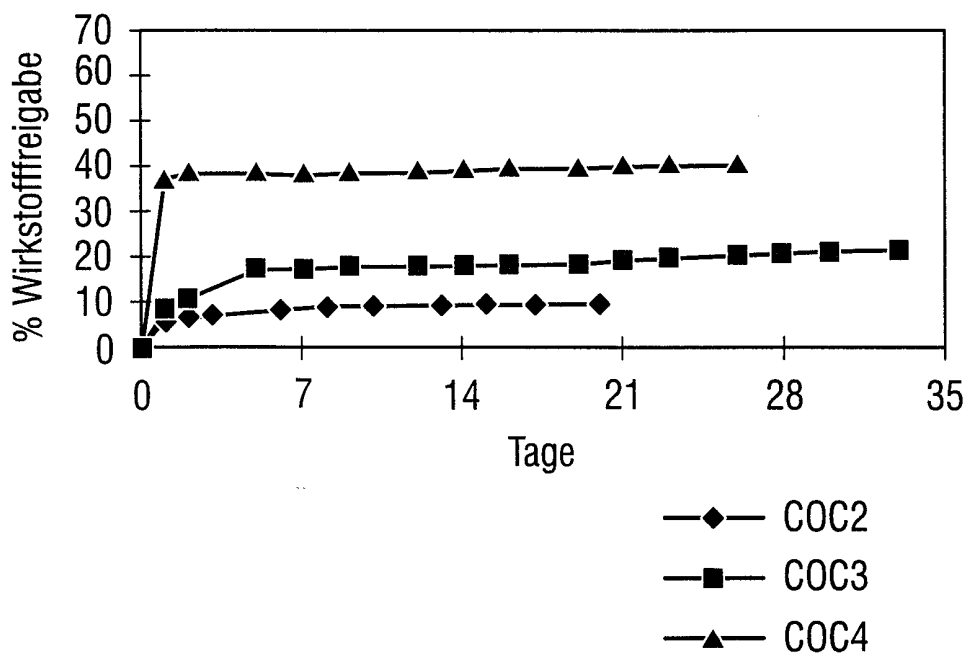
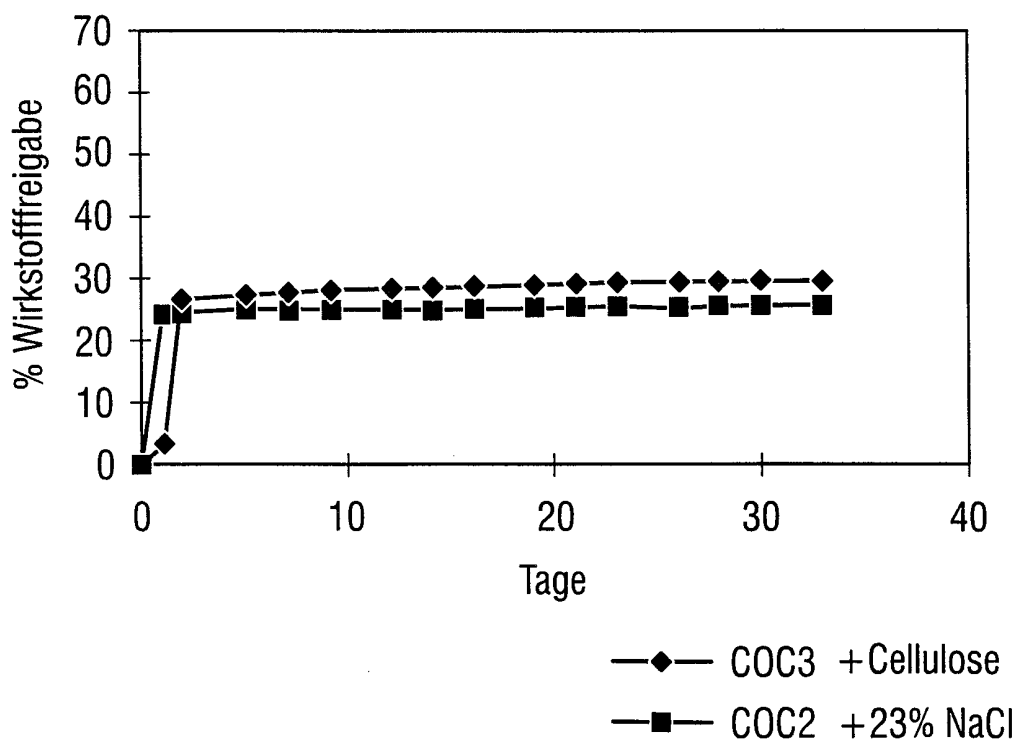
**Fig. 2**Wirkstofffreigabe von COC mit
Formulierstoffen und Hilfsstoffen

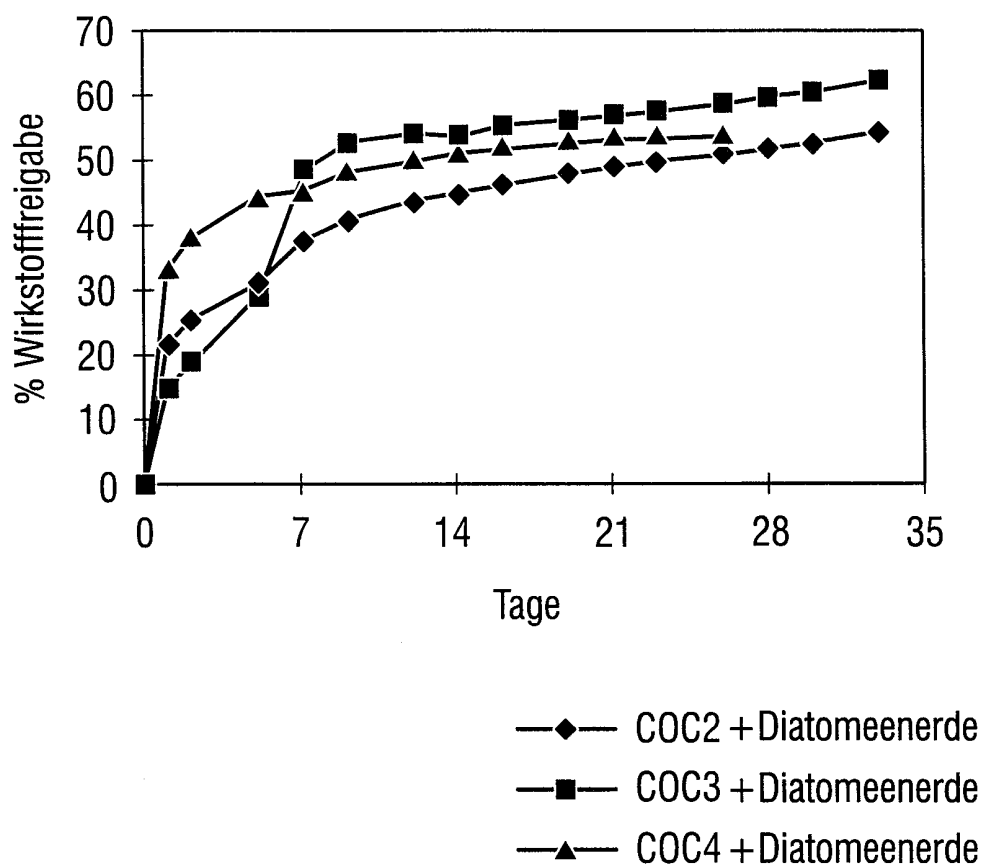
Fig. 3 Wirkstofffreigabe von COC mit Diatomeenerde

Fig. 4a

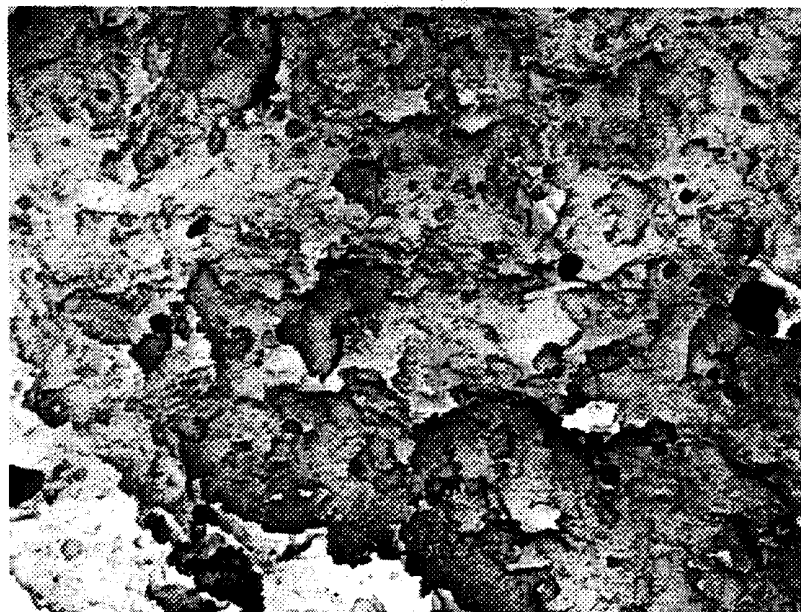
48% COC, 31% Diatomeenerde, 21% Pestizid



— 50 μ m

Fig. 4b

48% COC, 31% Diatomeenerde, 21% Pestizid



— 2 μ m